

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Monuril 3 g, granulat till oral lösning i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller fosfomycin trometamol motsvarande 3,0 g fosfomycin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 2,2 g sackaros och sulfiter (< 0,002 mg), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral lösning i dospåse.

Vitt granulat till oral lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monuril är avsett för (se avsnitt 5.1):

- behandling av akut, okomplicerad cystit hos kvinnor och unga kvinnor
- perioperativ antibiotikaproylax vid transrektal prostatabiopsi för vuxna män

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akut, okomplicerad cystit hos kvinnor och unga kvinnor (> 12 år): 3 g fosfomycin en gång

Perioperativ antibiotikaproylax vid transrektal prostatabiopsi: 3 g fosfomycin 3 timmar före ingreppet och 3 g fosfomycin 24 timmar efter ingreppet.

Nedsatt njurfunktion

Användning av Monuril rekommenderas inte för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/min, se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Monuril hos barn under 12 år har inte fastställts.

Administreringssätt

För oral användning.

För indikationen akut, okomplicerad cystit hos kvinnor och unga kvinnor ska det tas på fastande mage (ungefär 2–3 timmar före eller 2-3 timmar efter en måltid), helst före läggdags och efter tömning av urinblåsan.

Dosen ska lösas upp i ett glas vatten och tas omedelbart efter beredning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi och anfylaktisk chock kan uppstå under behandling med fosfomycin (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om sådana reaktioner uppstår, ska behandlingen med fosfomycin omedelbart sättas ut och lämpliga akutåtgärder initieras.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med fosfomycin och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av fosfomycin. Utsättande av behandling med fosfomycin och administrering av specifik behandling för *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Monuril hos barn under 12 år har inte fastställts. Därför ska detta läkemedel inte användas i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2).

Ihållande infektioner och manliga patienter

I händelse av ihållande infektioner rekommenderas en noggrann undersökning och förnyad utvärdering av diagnosen eftersom detta ofta beror på komplicerade urinvägsinfektioner eller förekomsten av resistent patogener (t.ex. *Staphylococcus saprophyticus*, se avsnitt 5.1). I allmänhet ska urinvägsinfektioner hos manliga patienter betraktas som komplicerade urinvägsinfektioner för vilket detta läkemedel inte är indicerat (se avsnitt 4.1).

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Sulfit

Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metoklopramid

Samtidig administrering av metoklopramid har visats sänka koncentrationerna av fosfomycin i serum och urin och bör undvikas.

Andra läkemedel som ökar gastrointestinal motilitet kan ha liknande effekter.

Effekt av livsmedel

Livsmedel kan fördröja absorptionen av fosfomycin med en påföljande liten minskning i toppkoncentrationsnivåer i plasma och urin. Det är därför att föredra att läkemedlet tas på fastande mage eller ca 2-3 timmar efter måltider.

Specifika problem angående förändring av INR

Många fall av ökad aktivitet för peroral antikoagulation har rapporterats hos patienter som fått antibiotikabehandling. Riskfaktorerna omfattar svår infektion eller inflammation, ålder och dålig allmän hälsa. Under dessa omständigheter är det svårt att fastställa om förändring av INR beror på infektiös sjukdom eller dess behandling. Vissa klasser av antibiotika är emellertid oftare inblandade i högre grad och i synnerhet: fluorokinoloner, makrolider, cykliner, kotrimoxazol och vissa cefalosporiner.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Endast begränsade data gällande säkerheten med fosfomycinbehandling under den första trimestern av graviditeten (n=152) finns tillgängliga. Dessa data ger inte upphov till någon signal om oro för säkerhet med avseende på teratogenicitet hittills. Fosfomycin passerar över till placenta.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Monuril ska endast användas under graviditet om det är klart nödvändigt.

Amning

Fosfomycin utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Om det är klart nödvändigt kan en enda dos av oralt fosfomycin användas under amning.

Fertilitet

Inga data från människor finns tillgängliga. Hos han- och honråttor försämrades inte fertiliteten av peroral administrering av fosfomycin upp till 1 000 mg/kg/dag.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts, men patienter ska informeras om att yrsel har rapporterats. Detta kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna efter en enstaka administrering av fosfomycintrometamol berör magtarmkanalen, främst diarré. Dessa biverkningar varaktighet är vanligtvis självbegränsande och återgår spontant till det normala.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande tabell visar biverkningar som har rapporterats vid användning av fosfomycintrometamol från antingen kliniska studier eller erfarenheter efter godkännande för försäljning.

Biverkningar listas enligt organsystem och frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar		
	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Vulvovaginit		
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, överkänslighet (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel		
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, dyspepsi, buksmärta	Kräkningar	Antibiotika-associerad kolit (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad		Utslag, urtikaria, klåda	Angioödem

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheter av överdosering av oralt fosfomycin är begränsade. Fall av hypotoni, somnolens, elektrolytrubbningar, trombocytopeni och hypoprotrombinemi har rapporterats vid parenteral användning av fosfomycin.

I händelse av överdos måste patienten övervakas (särskilt avseende elektrolytnivåer i plasma/serum) och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Uppvätskning rekommenderas för att främja eliminering av den aktiva substansen via urinen. Fosfomycin elimineras effektivt från kroppen genom hemodialys med en genomsnittlig elimineringshalveringstid på cirka 4 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; Övriga antibakteriella medel.

ATC-kod: J01XX01

Verkningsmekanism

Fosfomycin har en bakteriedödande effekt på prolifererande patogener genom att förhindra enzymatisk syntes av bakteriens cellvägg. Fosfomycin hämmar det första stadiet av intracellulär syntes av bakteriens cellvägg genom att blockera syntes av peptidoglykan.

Fosfomycin transporteras aktivt in i den bakteriellen via två olika transportsystem (sn-glycerol-3-fosfat-systemet och hexos-6-transport-systemet).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Begränsade data indikerar att fosfomycin med hög sannolikhet agerar på ett tidsberoende sätt.

Resistensmekanism

Den huvudsakliga resistensmekanismen är en kromosommutation som orsakar en förändring av de bakteriella transportsystemen för fosfomycin. Ytterligare resistensmekanismer, som är plasmid- eller transposonburna, orsakar enzyminaktivering av fosfomycin genom att binda molekylerna till glutation respektive genom klyvning av kol-fosfor-bindningen i fosfomycinmolekylen.

Korsresistens

Korsresistens mellan fosfomycin och andra antibiotikaklasser är okänd.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för oral fosfomycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Förekomst av förvärvad resistens

Förekomsten av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera geografiskt och över tid. Lokal information om resistenssituationen är därför nödvändig, särskilt för att säkerställa lämplig behandling av svåra infektioner.

Följande tabell är baserad på data från övervakningsprogram och studier. Den består av organismer som är relevanta för de godkända indikationerna:

Arter som vanligtvis är känsliga

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Escherichia coli

Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Naturligt resistent arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av en enstaka dos har fosfomycintrometamol en absolut biotillgänglighet på ca 33–53 %. Hastigheten på och omfattningen av absorption minskas av mat, men den totala mängden aktiv substans som utsöndras i urinen över tid är densamma. Genomsnittliga fosfomycinkoncentrationer i urin bibehålls över ett MIC-tröskelvärde (Minimum Inhibitor Concentration [minsta hämmande koncentration]) på 128 µg/ml under minst 24 timmar efter 3 g oral dos i antingen fastande eller icke-fastande tillstånd, men tiden för att uppnå maximala koncentrationer i urin är fördröjd med 4 timmar. Fosfomycintrometamol genomgår enterohepatisk recirkulation.

Distribution

Fosfomycin verkar inte metaboliseras. Fosfomycin distribueras till vävnader, inklusive njurarna och urinblåsans vägg. Fosfomycin binds inte till plasmaproteiner och passerar placentabarriären.

Eliminering

Fosfomycin utsöndras oförändrat huvudsakligen via njurarna genom glomerulär filtrering (40–50 % av dosen återfinns i urinen) med en elimineringshalveringstid på ungefär 4 timmar efter oral användning och i mindre utsträckning i avföring (18–28 % av dosen). Även om mat fördröjer läkemedelsabsorption är den totala mängden läkemedel som utsöndras i urinen över tid densamma.

Särskilda populationer

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar halveringstiden proportionellt med graden av njurinsufficiens. Urinkoncentrationer av fosfomycin hos patienter med nedsatt njurfunktion förblir effektiv under 48 timmar efter en vanlig dos om kreatininclearance är över 10 ml/min.

Hos äldre personer är utsöndringen av fosfomycin minskad i enlighet med en åldersrelaterad minskning av njurfunktionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Inga karcinogenicitetsdata finns tillgängliga för fosfomycin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mandarinsmak (innehåller natrium, sackaros och sulfiter)

Apelsinsmak (innehåller natrium och sulfiter)

Sackarin

Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsen består av ett fyrskiktsslaminat: papper, polyeten, aluminium, polyeten.

Dospåsarna levereras i ytterkartong som innehåller 1 dospåse eller 2 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dosen ska lösas upp i ett glas vatten och administreras så snart den är upplöst.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zambon S.p.A
Via Lillo del Duca 10
20091
Bresso / Milan
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56317

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-07-27

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-21