

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Monuril 3 g, rakeet oraaliliuosta varten, annospussi

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää fosfomysiini-trometamolien määrän, joka vastaa 3,0 g fosfomysiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 2,2 g sakkaroosia ja sulfiitteja (<0.002 mg), ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta varten, annospussi.

Valkoiset rakeet oraaliliuosta varten.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Monuril on tarkoitettu (ks. kohta 5.1):

- akuutin, komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille ja nuorille naisille
- perioperatiivisena antibioottiprofylaksina prostatan transrektaaliossa aikuisille miehille

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Naisten ja nuorten naisten (yli 12-vuotiaat) akuutti, komplisoitumaton virtsarakkotulehdus:* 3 g fosfomysiiniä kerran

*Perioperatiivinen antibioottiprofylaksia prostatan transrektaaliossa:* 3 g fosfomysiiniä 3 tuntia ennen toimenpidettä ja 3 g fosfomysiiniä 24 tuntia toimenpiteen jälkeen.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Monuril-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min, ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Monuril-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### Antotapa

Suun kautta.

Kun käyttöaiheena on naisten ja nuorten naisen akuutti, komplisoitumaton virtsarakkotulehdus,

valmiste on otettava tyhjään mahaan (noin 2–3 tuntia ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen), mieluiten ennen nukkumaanmenoa ja virtsarakon tyhjentämisen jälkeen.

Annos on luotettava vesilasilliseen ja otettava välittömästi sen valmistamisen jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyysreaktiot

Vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia ja anafylaktinen sokki, voi ilmetä fosfomysiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos tällaisia reaktioita ilmenee, fosfomysiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja asianmukaiset hätätoimenpiteet on aloitettava.

#### Clostridioides difficileen liittyvä ripuli

*Clostridioides difficileen* liittyvää koliittia ja pseudomembraanista koliittia on raportoitu fosfomysiinin käytön yhteydessä. Ne voivat vaihdella vaikeusasteeltaan lievistä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Näin ollen on tärkeää harkita tätä diagnoosia potilailla, joilla ilmenee ripuli fosfomysiinin annon aikana tai sen jälkeen. Fosfomysiinihoidon keskeyttämistä ja *Clostridioides difficile*-spesifisen hoidon antoa on harkittava. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa

#### Pediatriset potilaat

Monuril-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi tätä lääkettä ei pidä käyttää tässä ikäryhmässä (ks. kohta 4.2).

#### Jatkuvat infektiot ja miespotilaat

Jatkuvien infektioiden tapauksessa suositellaan perusteellista tutkimusta ja diagnoosin uudelleenarviointia, koska ne johtuvat usein komplisoituneista virtsatieinfektioista tai resistenttien patogeeneiden esiintymisestä (esim. *Staphylococcus saprophyticus*, ks. kohta 5.1). Yleisesti ottaen miesten virtsatieinfektioita on pidettävä komplisoituneina virtsatieinfektioina, jotka eivät ole tämän lääkevalmisteiden käyttöaihe (ks. kohta 4.1).

#### Apuaineet

##### Sakkarooosi

*Monuril* sisältää sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

##### Sulfiitit

Voivat harvoin aiheuttaa vakavia yliherkkyysreaktioita ja bronkospasmia.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

#### Metoklopramidi:

Metoklopramidin samanaikaista antoa on vältettävä, koska sen on osoitettu vähentävän fosfomysiinin pitoisuuksia seerumissa ja virtsassa.

Muut lääkevalmisteet, jotka lisäävät ruoansulatuskanavan motiliteettia, saattavat aiheuttaa samanlaisia vaikutuksia.

#### Ruoan vaikutus:

Ruoka voi viivästyttää fosfomysiinin imeytymistä siten, että pitoisuus plasmassa ja virtsassa vähenee

hieman. Siksi on suositeltavaa ottaa lääkevalmiste tyhjään mahaan tai noin 2–3 tuntia aterioiden jälkeen.

#### INR-arvon muutoksiin liittyvät erityiset ongelmat:

Antibiottihoitoa saavilla potilailla on raportoitu useita tapauksia, joissa suun kautta otettavien antikoagulanttien teho on lisääntynyt. Riskitekijöitä ovat vaikea-asteinen infektio tai tulehdus, ikä ja huono yleinen terveydentila. Näissä olosuhteissa on vaikea määrittää, johtuuko INR-arvon muutos infektiotaudista vai sen hoidosta. Tietyillä antibioottiluokilla on kuitenkin useammin vaikutusta, erityisesti seuraavista: fluorokinolonit, makrolidit, sykliinit, kotrimoksatsoli ja tietyt kefalosporiinit.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Fosfomysiinihoidosta 1. raskauskolmanneksen aikana on vain vähän tietoja (n=152). Näistä tiedoista ei ole tähän mennessä noussut esiin mitään teratogeenisuutta koskevaa turvallisuussignaalia. Fosfomysiini läpäisee istukan.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Monuril-valmistetta on käytettävä raskauden aikana vain, mikäli se on selvästi tarpeen.

#### Imetys

Fosfomysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon pieni määrinä. Mikäli se on selvästi tarpeen, imetyksen aikana voidaan käyttää suun kautta otettavaa fosfomysiinin kerta-annosta.

#### Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Fosfomysiinin enintään 1 000 mg/kg/vrk annolla suun kautta uros- ja naarasrotille ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta potilaille on kerrottava, että heitehuimauksesta on raportoitu. Tämä voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset fosfomysiinitrometamolin kerta-annoksen annon jälkeen koskevat ruoansulatuskanavaa, pääasiassa ripulia. Nämä tapahtumat rajoittuvat yleensä itsestään ja häviävät spontaanisti.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu fosfomysiinitrometamolin käytön yhteydessä joko kliinisessä tutkimuksessa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

#### Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Lääkkeen haittavaikutukset		
	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Vulvovaginiitti		

Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki, yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, vatsakipu	Oksentelu	Antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, urtikaria, kutina	Angioedeema

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suun kautta otettavan fosfomysiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia. Hypotonia-, uneliaisuus-, elektrolyyttihäiriö-, trombosytopenia- ja hypoprotrombinemiatapauksia on raportoitu fosfomysiinin parenteraalisen käytön yhteydessä.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava (erityisesti plasman/seerumin elektrolyyttipitoisuuksien osalta) ja hoidon on oltava oireenmukaista ja supportiivista. Rehydraatiota suositellaan vaikuttavan aineen virtsaan eliminoitumisen edistämiseksi. Fosfomysiini poistuu tehokkaasti kehosta hemodialyysillä noin 4 tunnin keskimääräisellä eliminaation puoliintumisajalla.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; Muut bakteerilääkkeet.

ATC-koodi: J01XX01

#### Vaikutusmekanismi

Fosfomysiini aiheuttaa bakteereja tuhoavan vaikutuksen proliferoituviin patogeeneihin estämällä bakteerisoluseinämän entsyymaattisen synteesin. Fosfomysiini estää solunsisäisen bakteerisoluseinämän synteesin ensimmäisen vaiheen estämällä peptidoglykaanin synteesin. Fosfomysiini kuljetetaan aktiivisesti bakteerisoluuun kahden eri kuljetusjärjestelmän kautta (sn-glyseroli-3-fosfaatti- ja heksoosi-6 -kuljetusjärjestelmät).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että fosfomysiini vaikuttaa todennäköisesti aikariippuvaisesti.

### Resistenssimekanismi

Resistenssin päämekanismina on kromosomimutaatio, joka aiheuttaa bakteerin fosfomysiinin kuljetusjärjestelmissä kuljetusjärjestelmien muutoksen. Muut resistenssimekanismit, jotka ovat plasmidi- tai transposoninivälitteisiä, aiheuttavat fosfomysiinin entsyymaattista inaktivaatiota sitomalla molekyylin glutationiin tai pilkkomalla fosfomysiinimolekyylissä olevan hiili-fosfori-sidoksen.

### Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

### Herkkyydestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean asettamat inhibitorisen minimipitoisuuden breakpoint-raja-arvot ovat seuraavat (EUCAST-raja-arvotaulukko versio 11):

Lajit	herkkä	resistentti
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

### Hankitun resistenssin vallitsevuus

Yksittäisten lajien hankitun resistenssin vallitsevuus voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä. Tämän vuoksi paikalliset tiedot resistenssitilanteesta ovat tarpeen, erityisesti jotta voidaan varmistaa vaikea-asteisten infektioiden asianmukainen hoito.

Seuraava taulukko perustuu valvontaohjelmien ja -tutkimusten tietoihin. Se käsittää hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta oleelliset organismit:

#### **Yleisesti herkät lajit**

##### ***Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit***

*Escherichia coli*

##### **Lajit, joiden osalta hankittu resistenssi voi olla ongelma**

##### ***Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit***

*Enterococcus faecalis*

##### ***Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

##### **Sisäsyntyisesti resistentit lajit**

##### ***Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit***

*Staphylococcus saprophyticus*

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen fosfomysiinitrometamolien absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 33–53 %. Imeytymisen nopeus ja aste vähenevät ruoan myötä, mutta virtsaan erittyvän vaikuttavan aineen kokonaismäärä on sama. Virtsan keskimääräiset fosfomysiinipitoisuudet säilyvät MIC-kynnysarvon 128 µg/ml yläpuolella vähintään 24 h 3 g:n suun kautta otettavan annoksen jälkeen joko paastotilassa tai ruokailun jälkeisessä tilassa, mutta virtsassa olevan maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika pidentyy 4 h:lla. Fosfomysiinitrometamoli käy läpi enterohepaattisen uudelleenkierron.

### Jakautuminen

Fosfomysiini ei vaikuta metaboloituvan. Fosfomysiini jakautuu kudoksiin, mukaan lukien munuaiset ja virtsarakon seinämä. Fosfomysiini ei sitoudu plasmaproteiineihin, ja se läpäisee istukkaesteen.

### Eliminaatio

Fosfomysiini erittyy muuttumattomana pääasiallisesti munuaisten kautta glomerulaarisen suodatuksen myötä (40–50 % annoksesta löytyy virtsasta) noin 4 tunnin kuluttua suun kautta ottamisen jälkeen ja

vähäisemmässä määrin ulosteissa (18–28 % annoksesta). Vaikka ruoka hidastaa lääkkeen imeytymistä, virtsaan ajan myötä erittyvän lääkkeen kokonaismäärä on sama.

#### Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika pidentyy suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen. Fosfomysiinin pitoisuudet virtsassa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, pysyvät vaikuttavina 48 tunnin ajan tavanomaisen annoksen jälkeen, jos kreatiinipuhdistuma on yli 10 ml/min.

Iäkkäillä henkilöillä fosfomysiinin puhdistuma vähenee suhteessa ikään liittyvään munuaisten toiminnan heikentymiseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Fosfomysiinistä ei ole saatavilla karsinogeenisuutta koskevia tietoja.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mandariiniaromi (sisältää natriumia, sakkaroosia ja sulfiitteja)

Appelsiiniaromi (sisältää natriumia ja sulfiitteja)

Sakkariini

Sakkaroosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Annospussit ovat nelikerroksista laminaattia: paperi, polyetyleni, alumiini, polyetyleni.

Annospussit on pakattu kartonkiseen ulkopakkaukseen, joka sisältää yhden annospussin tai kaksi annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Annos on liuotettava lasilliseen vettä ja annettava heti liuotuksen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zambon S.p.A

Via Lillo del Duca 10  
20091  
Bresso (MI)  
Italia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35170

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.7.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.4.2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.03.2024

## 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).

### Pediatrik 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 anafylaktisk 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.

### *Sulfiter*

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

## **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.

### Pediatrik 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 honrätter 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](http://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 det 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.

### Test av brytpunkter för känslighet/resistens

Brytpunkterna för känslighet, som fastställts av europeiska kommittén för antimikrobiell testning av brytpunkt för känslighet/resistens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), är följande (EUCAST:s brytpunktstabell version 11):

Art	känslig	resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

### 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 resistenta 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 minskar 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 placentbarriären.

### 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 fyrskiktslaminat: 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**

35170

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 05.07.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 25.4.2023



**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.03.2024