

 14. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Monurol, granulat til oral opløsning, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

08807

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Monurol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Monurol 3 g granulat til oral opløsning:

Et brev indeholder 5,631 g fosfomycin trometamol svarende til 3,0 g fosfomycin

Hjælpestoffer

Et brev indeholder 2,262 g saccharose, 50 mg maltodextrin (majs) og sulfitter (< 10 ppm), (se pkt. 4.4).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Granulat til oral opløsning, enkeltdosisbeholder

Hvid granulat til oral opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Monurol er indiceret til (se pkt. 5.1):

* behandling af akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder (> 12 år):* 3 g fosfomycin én gang

Nedsat nyrefunktion:

Brug af Monurol anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min., se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Monurol hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Administration

Til oral anvendelse.

Til indikationen akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder skal præparatet tages på tom mave (cirka 2-3 timer før eller 2-3 timer efter et måltid), helst inden sengetid og efter blæren er tømt.

Dosis skal være opløst i et glas vand og skal tages umiddelbart efter forberedelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og undertiden dødelige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og anafylaktisk shock, kan forekomme under behandling med fosfomycin (se pkt. 4.3 og 4.8). Hvis sådanne reaktioner opstår, skal behandling med fosfomycin straks seponeres, og der skal iværksættes passende nødforanstaltninger.

*Clostridioides difficile*-associeret diarré

*Clostridioides difficile*-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis er blevet rapporteret med fosfomycin og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af fosfomycin. Seponering af behandlingen med fosfomycin og administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Monurol hos børn under 12 år er ikke klarlagt. Derfor bør dette lægemiddel ikke bruges hos denne aldersgruppe (se pkt. 4.2).

Vedvarende infektioner og mandlige patienter

I tilfælde af vedvarende infektioner anbefales en grundig undersøgelse og en revurdering af diagnosen, da dette ofte skyldes komplicerede urinvejsinfektioner eller forekomsten af resistente patogener (f.eks. *Staphylococcus saprophyticus*, se pkt. 5.1). Generelt skal urinvejsinfektioner hos mandlige patienter betragtes som komplicerede urinvejsinfektioner, hvilket dette lægemiddel ikke er indiceret til (se pkt. 4.1).

Hjælpestoffer

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

*Monurol indeholder saccharose og maltodextrin:* Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel.

*Sulfitter*

Kan i sjældne tilfælde forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metoclopramid

Samtidig administration af metoclopramid er blevet påvist at sænke koncentrationer af fosfomycin i serum og urin og bør undgås.

Andre lægemidler, som forøger gastrointestinal motilitet, kan fremkalde lignende virkninger.

Effekt af føde

Føde kan forsinke absorptionen af fosfomycin, med deraf følgende mindre nedsættelse af de maksimale plasmaniveauer og urinkoncentrationerne. Det er derfor at foretrække at tage lægemidlet på tom mave eller ca 2 - 3 timer efter et måltid.

Specifikke problemer vedrørende ændring i INR

Adskillige tilfælde af øget oral antikoagulerende aktivitet er blevet rapporteret hos patienter, som fik antibiotikabehandling. Risikofaktorer omfatter svær infektion eller inflammation, alder og dårlig almentilstand. Under disse omstændigheder er det svært at fastslå, om ændringen i INR skyldes smitsomme sygdomme eller behandlingen deraf. Dog er visse klasser af antibiotika hyppigere involverede, især: fluoroquinoloner, makrolider, cycliner, cotrimoxazol og visse cefalosporiner.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet:

Der er kun begrænsede tilgængelige data om sikkerheden ved behandling med fosfomycin i graviditetens 1. trimester (n=152). Disse data udløser hidtil ingen sikkerhedssignaler for teratogenicitet. Fosfomycin krydser placenta.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Monurol bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tvingende nødvendigt.

Amning:

Fosfomycin udskilles i human mælk i små mængder. Hvis det er tvingende nødvendigt, kan en enkelt dosis oral fosfomycin anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data hos mennesker. I han- og hunrotter påvirkede oral administration af fosfomycin op til 1000 mg/kg/dag ikke fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke blevet udført nogen specifikke studier, men patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet rapporteret. Dette kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger efter enkeltdosis administration af fosfomycin trometamol involverer mave-tarm-kanalen, hovedsageligt diarré. Disse hændelser er sædvanligvis selvbegrænsende i varighed og forsvinder spontant.

Tabel over bivirkninger

Følgende tabel viser bivirkninger, der er rapporteret med brug af fosfomycin trometamol fra enten kliniske forsøg eller erfaringer efter markedsføringen.

Bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥ 1 / 1.000 til <1/100); sjælden (≥ 1 / 10.000 til <1 / 1.000); meget sjælden (<1 / 10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Vulvovaginitis |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk chok, overfølsomhed (se pkt. 4.4) |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, dyspepsi, mavesmerter | Opkastning | Antibiotika-associeret kolitis (se pkt. 4.4) |
| Hud og subkutane væv |  | Kløe, urticaria, pruritus | Angioødem |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Erfaring vedrørende overdosering af oral fosfomycin er begrænset. Tilfælde af hypotoni, somnolens, elektrolytforstyrrelser, trombocytopeni og hypoprotrombinæmi er blevet rapporteret med parenteral anvendelse af fosfomycin.

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres (især for elektrolytniveauer i plasma/serum), og behandling skal være symptomatisk og understøttende. Rehydrering anbefales for at fremme urinudskillelse af det aktive stof. Fosfomycin udskilles effektivt af kroppen ved hæmodialyse med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på cirka 4 timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 XX 01. Antibakterielle midler til systemisk brug.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Fosfomycin udøver en baktericid effekt på prolifererende patogener ved at forhindre enzymsyntesen af den bakterielle cellevæg. Fosfomycin hæmmer den første fase af syntesen af den intracellulære bakteriecellevæg ved at blokere syntesen af peptidoglycan.

Fosfomycin transporteres aktivt i bakteriens cellevæg via to forskellige transportsystemer (sn-glycerol- 3-fosfat- og hexose-6-transportsystemerne).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Begrænsede data angiver, at fosfomycin sandsynligvis virker på en tidsafhængig måde.

Mekanisme for resistens

Hovedmekanismen for resistens er en kromosommutation, som forårsager en ændring af de bakterielle transportsystemer for fosfomycin. Yderligere resistensmekanismer, som er affødt af plasmid eller transposon, forårsager enzymatisk inaktivering af fosfomycin ved at binde molekylet til glutathion eller ved spaltning af kulstof-fosfor-bindingen i fosfomycin-molekylet.

Krydsresistens

Krydsresistens mellem fosfomycin og andre klasser af antibiotika er ikke kendt.

Følsomhedstestning breakpoints

Breakpoints for følsomhed fastsat af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing er som følger (EUCAST breakpoint tabel version 10):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Arter** | **Følsom** | **resistent** |
| *Enterobacterales* | ≤ 32 mg/L | > 32 mg/L |

Prævalens af erhvervet resistens

Prævalensen af erhvervet resistens for individuelle arter kan variere geografisk og over tid. Lokal information om resistenssituationen er derfor nødvendig, navnlig for at sørge for korrekt behandling af svære infektioner.

Følgende tabel er baseret på data fra overvågningsprogrammer og -studier. Den omfatter organismer relevante for de godkendte indikationer:

**Sædvanligvis følsomme arter**

***Aerobe gramnegative mikroorganismer***

*Escherichia coli*

**Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

***Aerobe grampositive mikroorganismer***

*Enterococcus faecalis*

***Aerobe gramnegative mikroorganismer***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

Arter med medfødt resistens
*Aerobe grampositive mikroorganismer*
*Staphylococcus saprophyticus*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis, har fosfomycin trometamol en absolut biotilgængelighed på cirka 33-53 %. Rate og grad af absorption reduceres af føde, men den samlede mængde aktivt stof, som udskilles i urinen over tid, er den samme. Gennemsnitlige koncentrationer af fosfomycin forbliver over en MIC-tærskel på 128 μg/ml i mindst 24 timer efter en oral dosis på 3 g i enten fastende tilstand eller efter fødeindtagelse, men tid til at opnå maksimale koncentrationer i urinen er forsinket med 4 timer. Fosfomycin trometamol gennemgår enterohepatisk recirkulation.

Fordeling

Fosfomycin synes ikke at blive metaboliseret. Fosfomycin distribueres til væv, inklusive nyrerne og blærevæggen. Fosfomycin er ikke bundet til plasmaproteiner og krydser placentabarrieren.

Elimination

Fosfomycin udskilles uændret hovedsageligt via nyrerne ved glomerulær filtration (40-50 % af dosis udskilles i urinen) med en eliminationshalveringstid på ca. 4 timer efter oral anvendelse og i mindre grad i fæces (18-28 % af dosen). Selvom føde forsinker lægemiddelabsorption, er den samlede mængde lægemiddel, som udskilles i urinen over tid, den samme.

Særlige populationer

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationshalveringstiden forøget proportionalt i forhold til graden af nyreinsufficiens. Urinkoncentrationer af fosfomycin hos patienter med nedsat nyrefunktion forbliver effektive i op til 48 timer efter en sædvanlig dosis, hvis kreatininclearance er over 10 ml/min.

Hos ældre mennesker reduceres clearance af fosfomycin svarende til aldersrelateret reduktion i nyrefunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller reproduktionstoksicitet.

Ingen carcinogenicitetsdata er tilgængelige for fosfomycin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Monurol 3 g granulat til oral opløsning:

Mandarin smag (indeholder 0.11 mg natrium, 0.001 mg sulfitter, 49 mg saccharose)

Appelsinsmag (indeholder 50 mg maltodextrin (majs), 0.04 mg natrium, 0.001 mg sulfitter)

Saccharin

Saccharose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Breve består af fire-lags laminat: papir, polyethylen, aluminium, polyethylen.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zambon SpA

Via Lillo del Duca 10

20091 Bresso (MI)

Italien

**Repræsentant**

Zambon Sweden

Filial of Zambon Nederland B.V.

Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 14905

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juni 1993

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. september 2020