

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Monurelle 3 g, rakeet oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 2,2 g sakkaroosia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta varten.

Valkoiset rakeet oraaliliuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Monurelle on tarkoitettu (ks. kohta 5.1):

- akuutin, komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille ja nuorille naisille
- perioperatiivisena antibioottiprofylaksina prostatan transrektaalissa biopsiassa 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 transrektaalissa biopsiassa: 3 g fosfomysiiniä 3 tuntia ennen toimenpidettä ja 3 g fosfomysiiniä 24 tuntia toimenpiteen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Pediatriiset potilaat

Monurelle-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 liuotettava 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

Monurelle-valmisteen 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 patogeeni esiintymisestä (esim. *Staphylococcus saprophyticus*, ks. kohta 5.1). Yleisesti ottaen miesten virtsatieinfektioita on pidettävä komplisoituneina virtsatieinfektioina, jotka eivät ole tämän lääkevalmisteen käyttöaihe (ks. kohta 4.1).

Apuaineet

Sakkarosi

Monurelle sisältää sakkarosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarosi-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:

Antibioottihoitoa 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). Monurelle-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 kudος		Ihottuma, urtikaria, kutina	Angioedeema

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 päämekanismi on kromosomimutaatio, joka aiheuttaa bakteerin fosfomysiinin kuljetusjärjestelmissä kuljetusjärjestelmien muutoksen. Muut resistenssimekanismit, jotka ovat plasmidi- tai transposoninivälitteisiä, aiheuttavat fosfomysiinin entsyymaattista inaktivaatiota sitomalla molekyyliin 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 10):

Lajit	herkkä	resistentti
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 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 pneumoniae

Proteus mirabilis

Sisäsyntyisesti resistentit lajit

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen fosfomysiinitrometamolin 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 kreatiniinipuhdistuma 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
Appelsiiniaromi
Sakkariini
Sakkarooosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2020