VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml infuusiokuiva-aine liuosta varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusioliuosta sisältää 40 mg fosfomysiiniä.

Jokainen pullo, jossa on 2,69 g kuiva-ainetta, sisältää 2,64 g fosfomysiininatriumia, joka vastaa 2 g fosfomysiiniä ja 0,64 g natriumia. Pullon sisältö on tarkoitettu liuotusta varten 50 ml:aan liuotinta.

Jokainen pullo, jossa on 5,38 g kuiva-ainetta, sisältää 5,28 g fosfomysiininatriumia, joka vastaa 4 g fosfomysiiniä ja 1,28 g natriumia. Pullon sisältö on tarkoitettu liuotusta varten 100 ml:aan liuotinta.

Jokainen pullo, jossa on 10,76 g kuiva-ainetta, sisältää 10,56 g fosfomysiininatriumia, joka vastaa 8 g fosfomysiiniä ja 2,56 g natriumia. Pullon sisältö on tarkoitettu liuotusta varten 200 ml:aan liuotinta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai kermanvärinen jauhe.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fosfomycin Infectopharm on tarkoitettu kaikissa ikäryhmissä seuraavien infektioiden hoitoon silloin, kun hoidon aloitukseen näissä infektioissa yleisesti suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttöä pidetään epäasianmukaisena (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- infektiivinen endokardiitti
- luu- ja nivelinfektiot
- sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien ventilaattoriin liittyvä keuhkokuume
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
- bakteerimeningiitti
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- bakteremia, joka ilmenee minkä tahansa edellä luetellun infektion yhteydessä tai jonka epäillään olevan yhteydessä siihen.

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Fosfomysiinin päivittäinen annos määräytyy käyttöaiheen, infektion vaikeusasteen ja infektiokohdan, patogeeni(e)n fosfomysiiniherkkyyden ja munuaisten toiminnan perusteella. Lapsilla se määritellään myös iän ja painon mukaan.

Aikuiset ja nuoret (≥ 12-vuotiaat) (≥ 40 kg):

Yleisohjeet annostuksesta aikuisille ja nuorille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on > 80 ml/min:

Taulukko 1 – annostus aikuisille ja nuorille, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 80 ml/min

Käyttöaihe	Päivittäinen annos
Komplisoitunut virtsatieinfektio	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Infektiivinen endokardiitti	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Luu- ja nivelinfektiot	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien ventilaattoriin liittyvä keuhkokuume	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Bakteerimeningiitti	16–24 g [a] jaettuna 3–4 annokseen
Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen
Bakteremia, joka ilmenee minkä tahansa edellä luetellun infektion yhteydessä tai jonka epäillään olevan yhteydessä siihen	12–24 g [a] jaettuna 2–3 annokseen

Yksittäiset annokset eivät saa ylittää 8 g:aa.
[a] Korkean annoksen hoito-ohjelmaa, joka on jaettu kolmeen (3) annokseen, on käytettävä vaikea-asteisissa infektioissa, joiden odotetaan tai tiedetään johtuvan vähemmän herkistä bakteereista.
On vain vähän turvallisuutta koskevia tietoja erityisesti yli 16 g/vrk:n annoksista. Erityistä varovaisuutta suositellaan tällaisia annoksia määrättäessä.

Hoidon kesto

Hoidon kestossa on otettava huomioon infektion tyyppi, infektion vaikeusaste sekä potilaan kliininen vaste.

Iäkkäät potilaat

Aikuisten suositeltuja annoksia on käytettävä iäkkäille potilaille. Varovaisuutta suositellaan, kun harkitaan annosten käyttöä suositellun annosalueen yläpäässä (ks. myös annostusta koskevat suositukset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on 40–80 ml/min. Näissä tapauksissa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, erityisesti jos harkitaan

suositellun annosalueen yläpäässä olevien annosten käyttöä.

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, fosfomysiinin annosta on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaisesti.

Annoksen titrauksen on perustuttava kreatiniinipuhdistuman arvoihin.

Taulukossa 2 esitetään suositellut annosmuutokset potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 40 ml/min:

Taulukko 2 – Annosmuutokset potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 40 ml/min

$CL_{CR\text{-}arvo\ (potilas)}$	$CL_{CR\text{-}arvo\ (potilas)}/CL_{CR\text{-}arvo\ (normaali)}$	Suositeltu päivittäinen annostus[a]
40 ml/min	0,333	70 % (2–3 jaettuna annoksena)
30 ml/min	0,250	60 % (2–3 jaettuna annoksena)
20 ml/min	0,167	40 % (2–3 jaettuna annoksena)
10 ml/min	0,083	20 % (1–2 jaettuna annoksena)

[a] Annos ilmaistaan suhteellisena määränä annoksesta, joka katsottaisiin sopivaksi, jos potilaan munuaisten toiminta olisi normaalia Cockgroft-Gaultin kaavan mukaisesti laskettuna.

Ensimmäisen annoksen (kyllästysannos) on oltava kaksinkertainen, mutta se ei saa ylittää 8 g:aa.

Potilaat, joilla on meneillään keinomunuaishoito

Potilaat, joilla on meneillään pitkäaikainen ajoittainen dialyysihoito (48 tunnin välein), saavat 2 g fosfomysiiniä jokaisen dialyysikerran lopussa.

Jatkuvan laskimosta laskimoon -hemofiltraation aikana (laimennuksen jälkeinen jatkuva laskimosta laskimoon -hemofiltraatio, CVVHF) fosfomysiini eliminoituu tehokkaasti. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joille tehdään laimennuksen jälkeinen jatkuva laskimosta laskimoon -hemofiltraatio (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Annosta koskevat suositukset perustuvat hyvin vähäisiin tietoihin.

Vastasyntyneet, imeväiset ja alle 12-vuotiaat lapset (< 40 kg)

Lapsille annettavan fosfomysiinin annoksen on perustuttava ikään ja kehonpainoon:

Taulukko 3 – Annostus lapsille ja vastasyntyneille

Ikä/paino	Päivittäinen annos
Ennenaikaisesti syntyneet vastasyntyneet (ikä [a] < 40 viikkoa)	100 mg/kg kehonpainoa kahtena (2) jaettuna annoksena
Vastasyntyneet (ikä [a] 40–44 viikkoa)	200 mg/kg kehonpainoa kolmena (3) jaettuna annoksena

Vauvat 1–12 kuukautta (enintään 10 kg kehonpainoa)	200–300 [b] mg/kg kehonpainoa kolmena (3) jaettuna annoksena
Imeväiset ja 1 ≤ 12-vuotiaat (10 ≤ 40 kg kehonpainoa)	200–400 [b] mg/kg kehonpainoa 3–4 jaettuna annoksena

[a] Gestaatio- ja postnataali-iän summa
[b] Korkean annoksen hoito-ohjelmaa voidaan harkita vaikea-asteisten infektioiden ja/tai vakavien infektioiden (kuten meningiitti) hoitoon, erityisesti silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään johtuvan organismeista, joiden herkkyys on kohtalainen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten osalta ei voida antaa annosta koskevia suosituksia.

Antotapa

Fosfomycin Infectopharm on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Infuusion keston on oltava vähintään 15 minuuttia 2 g:n pakkauskokoa käytettäessä, vähintään 30 minuuttia 4 g:n pakkauskokoa käytettäessä ja vähintään 60 minuuttia 8 g:n pakkauskokoa käytettäessä.

On erittäin tärkeää varmistaa, että fosfomysiini annetaan laskimoon. Sellaisten valmisteiden tahaton annostelu valtimoon, joille tätä antoreittiä ei ole suositeltu, voi johtaa vahingollisiin seuraamuksiin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valikoituvan resistenssin riski ja yhdistelmähoidon tarve

Fosfomysiinin on todettu valikoivan nopeasti resistenttejä mutantteja *in vitro*. Myös pelkän laskimoon annetun fosfomysiinin käyttö on ollut yhteydessä resistenssin valikoitumiseen kliinisissä tutkimuksissa. Aina mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa, että fosfomysiini annetaan osana antibakteerista yhdistelmälääkehoitoa, jotta valikoituvan resistenssin riskiä voidaan vähentää.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Kliiniset tiedot, jotka tukevat laskimoon annettavan fosfomysiinin käyttöä joidenkin lueteltujen käyttöaiheiden hoitoon, ovat rajallisia riittävien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten osalta. Tämän lisäksi on käytetty useita annostusohjelmia ja kliinisten tutkimusten tiedot eivät tue vahvasti mitään yksittäistä laskimoon annettavaa hoito-ohjelmaa. On suositeltavaa, että fosfomysiini valitaan lueteltujen käyttöaiheiden hoitoon vain silloin, kun yleisesti alkuvaiheen hoitoon suositeltavien antibakteeristen lääkeaineiden käyttöä pidetään sopimattomana.

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 difficile*en liittyvä ripuli

*Clostridioides difficile*en liittyvää koliittia ja pseudomembraanista koliittia on raportoitu fosfomysiinin käytön yhteydessä. Ne voivat vaihdella vaikeusasteeltaan lievästä 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.

Natrium- ja kaliumpitoisuudet sekä natriumylikuormituksen riski

Natrium- ja kaliumpitoisuuksia on seurattava säännöllisesti fosfomysiiniä saavilla potilailla, erityisesti pitkäaikaisen hoidon aikana. Ottaen huomioon suuri fosfomysiinigrammassa oleva natriumpitoisuus (0,32 grammaa), hypernatremian ja nesteylikuormituksen riski on arvioitava ennen hoidon aloittamista. Arviointi on tehtävä erityisesti potilailla, joilla on ollut aiemmin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla olevia komorbiditeetteja kuten nefrottinen oireyhtymä, maksakirroosi, hypertensio, hyperaldosteronismi, keuhkoedeema tai hypoalbuminemia, sekä vastasyntyneillä, joilla on ruokavalion natriumrajoitus. Hoidon aikana suositellaan vähänatriumista ruokavaliota. Infuusion keston pidentämistä ja/tai yksittäisen annoksen pienentämistä (tiheämmin annosteltuna) voidaan myös harkita. Fosfomysiini saattaa vähentää kaliumin pitoisuuksia seerumissa tai plasmassa, joten kaliumlisiä on aina harkittava.

Hematologiset reaktiot (mukaan lukien agranulosytoosi)

Fosfomysiiniä laskimoon saavilla potilailla on ilmennyt hematologisia reaktioita, mukaan lukien neutropenia tai agranulosytoosi (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi leukosyyttien määrää on seurattava säännöllisin väliajoin ja jos tällaisia reaktioita ilmenee, on aloitettava riittävä lääketieteellinen hoito.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla annosta on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Apuaineet
1 g fosfomysiiniä (vastaa 1,32 g fosfomysiininatriumia) sisältää 14 mmol (320 mg) natriumia, mikä vastaa 16 % WHO:n suosituksen mukaisesta aikuisen päivittäisestä natriumin maksimiannoksesta, joka on 2 g. Yksi pullo, jossa on 2 g fosfomysiiniä, sisältää 28 mmol (640 mg) natriumia, yksi pullo, jossa on 4 g fosfomysiiniä, sisältää 56 mmol (1280 mg) natriumia ja yksi pullo, jossa on 8 g fosfomysiiniä, sisältää 111 mmol (2560 mg) natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

INR-epätasapainoon liittyvät erityiset huolenaiheet:

Antibioottihoitoa saavilla potilailla on raportoitu useita tapauksia, joissa suun kautta otettavien antikoagulanttien teho on lisääntynyt. Infektion tai tulehduksen vakavuus, potilaan ikä ja yleinen terveydentila vaikuttavat olevan riskitekijöiltä. Näissä olosuhteissa on vaikea määrittää, missä määrin itse infektiolla tai sen hoidolla on merkitystä INR-epätasapainon kannalta. Tietyillä antibioottiluokilla on kuitenkin enemmän vaikutusta, erityisesti seuraavilla: fluorokinolonit, makrolidit, sykliinit, kotrimoksatsoli ja tietyt kefalosporiinit.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Ei ole olemassa tietoja laskimoon annettavan fosfomysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Fosfomysiini läpäisee istukan. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Fosfomysiiniä ei näin ollen pidä määrätä raskaana oleville naisille, ellei hyöty ole suurempi kuin riski.

Imetys:

Fosfomysiinin annon jälkeen sitä havaittiin pieniä määriä ihmisen rintamaidossa. Saatavilla on vain vähän fosfomysiinin käyttöä koskevia tietoja imetyksen aikana. Näin ollen tätä hoitoa ei suositella ensimmäiseksi vaihtoehdoksi imettävälle naiselle, erityisesti jos hän imettää ennenaikaisesti syntynyttä tai vastasyntynyttä lasta. Mitään erityistä imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei ole havaittu, mutta muiden antibioottien tapaan on otettava huomioon mahdollinen riski lapsen suolistoflooran muutoksiin.

Hedelmällisyys:

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Fosfomysiinin enintään 1 000 mg/kg/vrk annolla suun kautta uros- ja naarasrotille ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat punoittava iho-oire, ioniepätasapainot (ks. kohta 4.4), injektiokohdan reaktiot, dysgeusia ja ruoansulatuskanavan häiriöt. Muita tärkeitä haittavaikutuksia ovat anafylaktinen sokki, antibiootteihin liittyvä koliitti ja valkosolujen määrän väheneminen (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä käyttäen:

Hyvin yleinen: ≥1/10
Yleinen: ≥1/100, <1/10
Melko harvinainen: ≥1/1 000, <1/100
Harvinainen: ≥1/10 000, <1/1 000
Hyvin harvinainen: <1/10 000
Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset järjestetään kussakin esiintymistiheyden ryhmässä vakavuuden mukaan vakavimmasta vähiten vakavaan.

Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Veri ja imukudos	Tuntematon	Agranulosytoosi (ohimenevä), leukopenia, trombosytopenia,

		neutropenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki ja yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Yleinen	Dysgeusia,
	Melko harvinainen	Päänsärky
Tutkimukset	Yleinen	Hypernatremia, hypokalemia* (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	Tuntematon	Antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Veren alkalisen fosfatataasin arvon kohoaminen (ohimenevä), transaminaasiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT), gammaglutamyylitransferaasiarvon kohoaminen
	Tuntematon	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Punoittava ihoreaktio
	Melko harvinainen	Ihottuma
	Tuntematon	Angioedeema, kutina, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Injektiokohdan laskimotulehdus
	Melko harvinainen	Astenia

* ks. alla oleva kohta (Valittujen haittavaikutusten kuvaus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

Hypokalemia voi aiheuttaa diffuuseja oireita, kuten heikkoutta, väsymystä tai turvotusta ja/tai lihasten nykimistä. Vaikea-asteiset muodot voivat aiheuttaa hyporefleksiaa ja sydämen rytmihäiriöitä. Hypernatremia voi olla yhteydessä janoon, hypertensioon ja nesteylikuormituksen merkkeihin, kuten turvotukseen (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiset muodot voivat aiheuttaa sekavuutta, hyperrefleksiaa, kouristuskohtauksia ja kooman.

Pediatriset potilaat

Pediatrisesta populaatiosta on saatavilla vain vähän turvallisuutta koskevia tietoja. Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan samankaltaisia kuin aikuispopulaatiossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä

haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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 hemodialyysilla noin 4 tunnin keskimääräisellä eliminaation puoliintumisajalla.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset 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 bakteerisoluun kahden eri kuljetusjärjestelmän kautta (sn-glyseroli-3-fosfaatti- ja heksoosi-6 -kuljetusjärjestelmät).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että fosfomysiini vaikuttaa aikariippuvaisesti.

Resistenssimekanismi

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

Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

Herkkyystestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle laskimoon annettavalle fosfomysiinille, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Herkkyys

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.

Alla olevat tiedot ovat vain ohjeellinen arvio sen todennäköisyydestä, onko mikro-organismi herkkä fosfomysiinille.

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Staphylococcus aureus
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Salmonella enterica
Anaerobiset mikro-organismit
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Lajit, joiden osalta hankittu resistenssi voi olla ongelma
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumonia
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Clostridium spp.
Sisäsyntyisesti resistentit lajit
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Bacteroides spp.
Muut mikro-organismit
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka

Yksittäinen 4 g:n ja 8 g:n fosfomysiini-infuusio laskimoon nuorilla terveillä miehillä johti maksimipitoisuuksiin seerumissa (C_{max}), jotka olivat noin 200 ja 400 µg/ml. Puoliintumisaika seerumissa oli noin 2 tuntia. Iäkkäillä ja/tai kriittisesti sairailla mies- ja naispuolisilla tutkittavilla 8 g:n fosfomysiinin anto laskimoon johti keskimääräiseen C_{max}-pitoisuuteen 350–380 µg/ml ja puoliintumisaikaan plasmassa, joka oli keskimäärin 3,6–3,8 h.

Jakautuminen

Fosfomysiinin ilmeinen jakautumistilavuus on noin 0,30 l/kg kehonpainoa. Fosfomysiini jakautuu hyvin kudoksiin. Suuret pitoisuudet saavutetaan silmissä, luissa, haavaeritteissä, lihaksistossa, ihossa, ihonalaiskudoksessa, keuhkoissa ja sapessa. Potilailla, joilla on aivokalvontulehdus, selkäydinnesteen pitoisuudet ovat noin 20–50 % vastaavista pitoisuuksista seerumissa. Fosfomysiini läpäisee istukan. Vähäisiä määriä havaittiin ihmisen rintamaidossa (noin 8 % pitoisuuksista seerumissa). Plasmaproteiinin sitoutuminen on merkityksetöntä.

Metabolia

Maksa ei metaboloi fosfomysiiniä eikä fosfomysiini käy läpi enterohepaattista kiertoa. Kumulaatiota ei näin ollen ole odotettavissa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Eliminaatio

80–90 % terveelle aikuiselle annetusta laskimonsisäisestä fosfomysiinikerta-annoksesta eliminoituu munuaisten kautta 12 tunnin sisällä. Pieni määrä antibioottia löytyy ulosteista (0,075 %). Fosfomysiini ei metaboloidu, eli biologisesti aktiivinen yhdiste erittyy. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai lievästi tai kohtalaisesti heikentynyttä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 40 ml/min), noin 50–60 % kokonaisannoksesta erittyy ensimmäisten 3–4 tunnin kuluessa.

Lineaarisuus

Fosfomysiini noudattaa lineaarista farmakokinetiikkaa terapeuttisilla laskimonsisäisillä annoksilla.

Erityiset potilasryhmät

Erityisistä potilasryhmistä on saatavilla vain vähän tietoja.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen pelkästään iän perusteella. Munuaisten toiminta on kuitenkin arvioitava, ja annosta on pienennettävä, jos on merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Fosfomysiinin farmakokinetiikka 3–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla sekä täysiaikaisena

syntyneillä vastasyntyneillä, joilla munuaisten toiminta on normaalia, on yleensä samanlaista kuin terveillä aikuisilla. Munuaisten toiminnan osalta terveillä vastasyntyneillä ja enintään 12 kuukauden ikäisillä imeväisillä glomerulussuodosnopeus on kuitenkin fysiologisesti alentunut vanhempiin lapsiin ja aikuisiin verrattuna. Tämä liittyy fosfomysiinin eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen riippuen munuaisten maturaation vaiheesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika pidentyy suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen. Annosta on muutettava potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot ovat 40 ml/min tai vähemmän (ks. myös lisätietoja kohdasta 4.2. ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 12 potilasta, jotka saivat jatkuvaa laskimosta laskimoon -hemofiltraatiota, käytettiin tavanomaisia polyeteenisulfonihemofilttereitä, joiden kalvon pinta-ala oli 1,2 m^2 ja keskimääräistä ultrafiltraationopeutta 25 ml/min. Tässä kliinisessä ympäristössä keskimääräinen plasmapuhdistuma oli 100 ml/min ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 12 h.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska fosfomysiinin farmakokinetiikka on samanlaista tässä potilasryhmässä.

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

Meripihkahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vaikka kemiallisia/farmaseuttisia yhteensopimattomuuksia ei ole todettu, Fosfomycin Infectopharm -liuoksia ei pidä sekoittaa muiden parenteraalisten valmisteiden kanssa lukuunottamatta niitä, jotka on lueteltu kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Aseptisisissa olosuhteissa lopullisen laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa, jos liuos on säilytetty valolta suojassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja

normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat tyypin I lasipullot, joissa on kumitulppa (bromobutyylikumia) ja irti vedettävä korkki, ja jotka sisältävät

- 2 g (30 ml:n pullossa), pakattu 10 pulloa sisältäviin pakkauksiin
- 4 g (30 ml:n pullossa), pakattu 10 pulloa sisältäviin pakkauksiin
- 8 g (50 ml:n pullossa), pakattu 1 pullon tai 10 pulloa sisältäviin pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusioliuoksen valmistaminen
Fosfomycin Infectopharm on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antoa.
Käyttökuntoon saattamisessa ja laimentamisessa voidaan käyttää liuottimena injektionesteisiin käytettävää vettä ja glukoosiliuosta 50 ml/mg (5-prosenttista) tai glukoosiliuosta 100 mg/ml (10-prosenttista). Natriumkloridia sisältäviä liuottimia ei pidä käyttää (ks. kohta 4.4.).

Käyttökuntoon saattaminen

Ravista injektiopulloa ennen käyttökuntoon saattamista kuiva-aineen irrottamiseksi pullon seinämistä. Saata 2 g:n tai 4 g:n injektiopullot käyttökuntoon 20 ml:lla liuotinta ja 8 g:n injektiopullo 40 ml:lla liuotinta. Ravista hyvin, jotta kuiva-aine liukenee. Liuos lämpenee hieman kun kuiva-aine liukenee siihen.
Varoitus: Tämä välituotteena saatu liuos ei ole tarkoitettu suoraan infusoitavaksi. Vedä liuos kokonaan alkuperäisestä injektiopullosta. Siirrä injektiopullosta vedetty liuos infuusiopussiin tai infuusiopulloon ja laimenna sitä edelleen seuraavasti:

Laimentaminen

Siirrä **2 g**;n **injektiopullojen** käyttökuntoon saatettu sisältö infuusiopussiin tai -pulloon ja lisää siihen vielä **30 ml** liuotinta.
Siirrä **4 g**;n **injektiopullojen** käyttökuntoon saatettu sisältö infuusiopussiin tai -pulloon ja lisää siihen vielä **80 ml** liuotinta.
Siirrä käyttökuntoon saatettu **8 g**;n **injektiopullojen** sisältö infuusiopussiin tai -pulloon ja lisää siihen vielä **160 ml** liuotinta.

Lopputuloksena saatu infuusioliuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

Korvausarvot

Korvausarvot liuoksille ovat seuraavat: 1 ml / 2 g:n pakkauskoko, 2 ml / 4 g;n pakkauskoko ja

4 ml / 8 g:n pakkauskoko.

Nämä tilavuudet vastaavat tilavuuden lisääntymistä 2 %:lla. Tämä on otettava huomioon silloin kun lopullisen laimennetun liuoksen koko tilavuutta ei käytetä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
D-64646 Heppenheim
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34418

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.11.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg fosfomycin.

En flaska med 2,69 g pulver innehåller 2,64 g fosfomycinnatrium, motsvarande 2 g fosfomycin och 0,64 g natrium, för lösning i 50 ml vätska.

En flaska med 5,38 g pulver innehåller 5,28 g fosfomycinnatrium, motsvarande 4 g fosfomycin och 1,28 g natrium, för lösning i 100 ml vätska.

En flaska med 10,76 g pulver innehåller 10,56 g fosfomycinnatrium, motsvarande 8 g fosfomycin och 2,56 g natrium, för lösning i 200 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till krämfärgat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fosfomycin Infectopharm är avsett för behandling av följande infektioner, i alla åldersgrupper, när det anses olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för dessa infektioners initiala behandling (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- komplicerade urinvägsinfektioner
- infektiös endokardit
- skelett- och ledinfektioner
- sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilator-associerad pneumoni
- komplicerad hud- och mjukdelsinfektion
- bakteriell meningit
- komplicerade intraabdominella infektioner
- bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks vara förknippad med, någon av de infektioner som anges ovan

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

4.2 Dosering och administreringssätt

<u>Dosering</u>

Den dagliga dosen av fosfomycin fastställs baserat på indikation, infektionens svårighetsgrad och läge, patogenens/patogenernas känslighet för fosfomycin samt njurfunktion. Hos barn baseras den även på ålder och kroppsvikt.

Vuxna och ungdomar (≥ 12 år) (≥ 40 kg):

Generella doseringsriktlinjer för vuxna och ungdomar med uppskattad kreatininclearance >80 ml/min är som följer:

Tabell 1 – dosering hos vuxna och ungdomar med CrCl >80 ml/min

Indikation	**Daglig dos**
Komplicerad urinvägsinfektion	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser
Infektiös endokardit	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser
Skelett- och ledinfektioner	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilator-associerad pneumoni	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	12-24 g a uppdelat på 2-3 doser
Bakteriell meningit	16-24 g [a] uppdelat på 3-4 doser
Komplicerade intraabdominella infektioner	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser
Bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks vara förknippad med, någon av de infektioner som anges ovan	12-24 g [a] uppdelat på 2-3 doser

Individuella doser får inte överstiga 8 g.
[a] Högdosregimen uppdelad på 3 doser ska användas vid svåra infektioner som förväntas vara eller är bekräftat orsakade av bakterier med nedsatt känslighet.
Det finns begränsade säkerhetsdata, i synnerhet för doser som överstiger 16 g/dag. Särskild försiktighet bör iakttas när sådana doser förskrivs.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska ta hänsyn till typen av infektion, infektionens svårighetsgrad samt patientens kliniska svar.

Äldre patienter

Rekommenderade doser för vuxna ska användas hos äldre patienter. Försiktighet ska iakttas vid övervägande av användning av doser i den övre delen av det rekommenderade intervallet (se även rekommendationer om dosering för patienter med nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med en uppskattad kreatininclearance på mellan 40-80 ml/min. Försiktighet ska emellertid iakttas i dessa fall, i synnerhet om doser i den högre delen av det rekommenderade intervallet övervägs.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion måste dosen av fosfomycin justeras efter graden av nedsatt njurfunktion.

Dostitrering ska baseras på kreatininclearance.

Tabell 2 visar rekommenderade dosjusteringar för patienter med en CrCL på mindre än 40 ml/min:

Tabell 2 - dosjusteringar för patienter med en CrCL på mindre än 40 ml/min

$CL_{CR\text{-patient}}$	$CL_{CR\ patientvärde}/CL_{CR\ normalvärde}$	Daglig rekommenderad dosering[a]
40 ml/min	0,333	70 % (uppdelat på 2-3 doser)
30 ml/min	0,250	60 % (uppdelat på 2-3 doser)
20 ml/min	0,167	40 % (uppdelat på 2-3 doser)
10 ml/min	0,083	20 % (uppdelat på 1-2 doser)

[a] Dosen uttrycks som en andel av den dos som skulle ha ansetts lämplig om patientens njurfunktion varit normal enligt beräkning med Cockcroft-Gaults formel.

Den första dosen (laddningsdosen) ska ökas med 100 %, men får inte överskrida 8 g.

Patienter som genomgår njurersättningsterapi

Patienter som genomgår kronisk intermittent dialys (var 48:e timme) ska ges 2 g fosfomycin i slutet av varje dialysbehandling.

Under kontinuerlig veno-venös hemofiltration (continuous veno-venous hemofiltration, CVVHF) med postdilution elimineras fosfomycin effektivt. Patienter som genomgår CVVHF med postdilution behöver ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Dosrekommendationerna är baserade på mycket begränsade data.

Nyfödda barn, spädbarn och barn <12 år (<40 kg)

Doseringen av fosfomycin hos barn ska baseras på ålder och kroppsvikt:

Tabell 3 – Dosering för barn och nyfödda

Ålder/vikt	Daglig dos
Prematura nyfödda barn (ålder [a] <40 veckor)	100 mg/kg kroppsvikt uppdelat på 2 doser
Nyfödda barn (ålder [a] 40-44 veckor)	200 mg/kg kroppsvikt uppdelat på 3 doser
Spädbarn 1-12 månader (upp till 10 kg kroppsvikt)	200-300 [b] mg/kg kroppsvikt uppdelat på 3 doser
Spädbarn och barn i åldrarna 1≤12 år (10≤40 kg kroppsvikt)	200-400 [b] mg/kg kroppsvikt uppdelat på 3-4 doser

[a] Summan av gestationsålder och postnatal ålder

[b] Högdosregim kan övervägas för svåra infektioner och/eller svåra infektioner (t.ex. meningit), i synnerhet då det är känt eller misstänkt att infektionen orsakas av organismer med måttlig känslighet.

Inga dosrekommendationer kan göras för barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Fosfomycin Infectopharm är avsett för intravenös användning.

Durationen på infusionen ska vara minst 15 minuter för förpackningsstorleken 2 g, minst 30 minuter för förpackningsstorleken 4 g och minst 60 minuter för förpackningsstorleken 8 g.

Eftersom skadliga effekter kan orsakas av oavsiktlig intra-arteriell användning av läkemedel som inte specifikt rekommenderas för intra-arteriell behandling är det absolut nödvändigt att säkerställa att fosfomycin endast administreras i vener.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för resistensselektion och behov av kombinationsbehandling

Fosfomycin har setts snabbt selektera fram resistenta mutanter *in vitro*. Dessutom har användning av enbart fosfomycin för intravenös användning förknippats med resistensselektion i kliniska studier. När så är möjligt rekommenderas att fosfomycin administreras som en del av en kombinerad antibakteriell läkemedelsregim för att minska risken för resistensselektion.

Begränsning av kliniska data

De kliniska data som stöder intravenös användning av fosfomycin för behandling av vissa av de angivna indikationerna begränsas av en brist på adekvata randomiserade kontrollerade studier. Dessutom har olika dosregimer använts och ingen enskild dosregim för intravenös användning har fått starkt stöd av kliniska studiedata. Det rekommenderas att fosfomycin väljs för att behandla de angivna indikationerna endast när det anses olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för deras initiala behandling.

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 behandling 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 drabbas av 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.

Natrium- och kaliumnivåer och risk för natriumöverbelastning

Natrium- och kaliumnivåer bör övervakas regelbundet hos patienter som får fosfomycin, i synnerhet under långvarig behandling. Med tanke på den höga halten natrium (0,32 gram) per gram fosfomycin, ska risken för hypernatremi och vätskeöverbelastning bedömas innan behandlingen påbörjas, i synnerhet hos patienter med en anamnes på kongestiv hjärtsvikt eller underliggande samtidiga sjukdomar som nefrotiskt syndrom, levercirros, hypertoni, hyperaldosteronism, lungödem eller hypoalbuminemi samt hos nyfödda med natriumbegränsning. En saltfattig kost rekommenderas under behandlingen. En ökning av infusionens längd och/eller en minskning av den individuella dosen (med tätare administrering) kan också övervägas. Fosfomycin kan minska kaliumnivåerna i serum eller plasma och därför ska kaliumtillskott alltid övervägas.

Hematologiska reaktioner (inklusive agranulocytos)

För patienter som får fosfomycin intravenöst har hematologiska reaktioner, inklusive neutropeni eller agranulocytos, inträffat (se avsnitt 4.8). Därför ska antalet vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och om sådana reaktioner uppstår ska adekvat medicinsk behandling sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras i enlighet med graden av njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

1 g fosfomycin (motsvarande 1,32 g fosfomycinnatrium) innehåller 14 mmol (320 mg) natrium, motsvarande 16 % av WHOs högsta rekommenderade dagliga intag av natrium, 2 g, för en vuxen. En flaska med 2 g fosfomycin innehåller 28 mmol (640 mg) natrium, en flaska med 4 g fosfomycin innehåller 56 mmol (1 280 mg) natrium och en flaska med 8 g fosfomycin innehåller 111 mmol (2 560 mg) natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika problem som är förknippade med INR-obalans:

Många fall av ökad aktivitet för peroral antikoagulation har rapporterats hos patienter som fått antibiotikabehandling. Infektionens eller inflammationens svårighetsgrad, patientens ålder och allmänna hälsotillstånd verkar vara riskfaktorer. Under dessa omständigheter är det svårt att fastställa i vilken utsträckning det är själva infektionen eller dess behandling som spelar en roll för INR-obalansen. Vissa klasser av antibiotika är emellertid inblandade i högre grad, i synnerhet: fluorokinoloner, makrolider, cykliner, trimetoprim/sulfametoxazol och vissa cefalosporiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga data om intravenös användning av fosfomycin hos gravida kvinnor. Fosfomycin passerar över till placenta. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta

reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Fosfomycin ska därför inte förskrivas till gravida kvinnor såvida inte fördelarna väger tyngre än riskerna.

Amning:

Efter administrering av fosfomycin hittades låga kvantiteter i bröstmjölk. Endast knapphändig information om användning av fosfomycin under amning finns tillgänglig, därför rekommenderas denna behandling inte som förstahandsval till en ammande kvinna, särskilt inte om hon ammar ett för tidigt fött eller nyfött barn. Ingen specifik risk för ett ammat barn påvisades men, som med andra antibiotika, ska risken för förändringar i spädbarnets tarmflora övervägas.

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 (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts, men patienter ska informeras om att förvirring och asteni 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 rapporterade biverkningarna under behandling är utbrott av huderytem, jonobalans (se avsnitt 4.4), reaktioner på injektionsstället, dysgeusi och mag-tarmrubbningar. Andra viktiga biverkningar omfattar anafylaktisk chock, antibiotikaassocierad kolit och minskat antal vita blodkroppar (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar listas enligt organsystem och frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga: (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta: (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras enligt minskande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Agranulocytos (övergående), leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock

		och överkänslighet (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dysgeusi
	Mindre vanliga	Huvudvärk
Undersökningar	Vanliga	Hypernatremi, hypokalemi* (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, diarré
	Ingen känd frekvens	Antibiotika-associerad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet (övergående), förhöjda transaminaser (ALAT, ASAT), förhöjd gamma-GT
	Ingen känd frekvens	Leverinflammation
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utbrott av erytem
	Mindre vanliga	Utslag
	Ingen känd frekvens	Angioödem, pruritus, urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Flebit på injektionsstället
	Mindre vanliga	Asteni

* se avsnitt nedan (Beskrivning av utvalda biverkningar)

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Hypokalemi kan orsaka diffusa symptom som svaghet, trötthet eller ödem och/eller muskelryckningar. Allvarliga former kan orsaka hyporeflexi och hjärtarytmi. Hypernatremi kan vara förknippat med törst, hypertoni och tecken på vätskeöverbelastning såsom ödem (se avsnitt 4.4). Allvarliga former kan orsaka förvirring, hyperreflexi, kramper och koma.

Pediatrisk population

Säkerhetsinformationen från den pediatriska populationen är begränsad. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar kan förväntas vara liknande med hos den vuxna befolkningen.

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 (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Erfarenhet av överdosering av fosfomycin är begränsad. 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 behandling ska vara symtomatisk och understödjande. 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 bakteriecellen via två olika transportsystem (sn-glycerol-3-fosfat-systemet och hexos-6-transport-systemet).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Begränsade data tyder på att fosfomycin 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 molekylen 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 hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för intravenöst fosfomycin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Känslighet

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.

Informationen som anges nedan ger endast ungefärlig vägledning avseende sannolikheten för om mikroorganismen kommer att vara känslig för fosfomycin eller inte.

Arter som vanligtvis är känsliga
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Staphylococcus aureus
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Salmonella enterica
Anaeroba mikroorganismer
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumonia
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Anaeroba grampositiva mikroorganismer
Clostridium spp.
Naturligt resistenta arter
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Stenotrophomonas maltophilia
Anaeroba gramnegativa mikroorganismer

Bacteroides spp.
Andra mikroorganismer
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

En enda intravenös infusion av 4 g och 8 g fosfomycin hos unga friska män resulterade i maximala serumkoncentrationer (C_{max}) på cirka 200 respektive 400 µg/ml. Halveringstid i serum var cirka 2 timmar. Hos äldre och/eller kritiskt sjuka manliga och kvinnliga patienter, resulterade enstaka intravenösa doser med 8 g fosfomycin i genomsnittligt C_{max} och halveringstider i plasma på cirka 350–380 µg/ml respektive 3,6-3,8 tim.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen av fosfomycin är cirka 0,30 l/kg kroppsvikt. Fosfomycin fördelas väl till vävnader. Höga koncentrationer uppnås i ögon, skelett, sårsekret, muskulatur, hud (kutis), underhud (subkutis), lungor och galla. Hos patienter med inflammerad hjärnhinna uppnår cerebrospinalvätskekoncentrationerna cirka 20–50 % av motsvarande serumnivåer. Fosfomycin passerar placentabarriären. Låga kvantiteter återfanns i bröstmjölk (ca 8 % av serumkoncentrationerna). Plasmaproteinbindningen är försumbar.

Metabolism

Fosfomycin metaboliseras inte av levern och genomgår inte enterohepatisk cirkulation. Ingen ackumulering förväntas därför hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Eliminering

80-90 % av mängden fosfomycin som administreras till friska vuxna utsöndras via njurarna inom 12 timmar efter en enstaka intravenös administrering. En liten mängd av detta antibiotikum återfinns i avföring (0,075%). Fosfomycin metaboliseras inte, dvs. biologiskt aktiva beståndsdelar elimineras. Hos patienter med normal eller lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 40 ml/min) utsöndras ca 50-60 % av den totala dosen inom de första 3-4 timmarna.

Linjäritet/icke linjäritet

Fosfomycin uppvisar linjärt farmakokinetiskt beteende efter intravenös infusion med terapeutiskt använda doser.

Särskilda populationer

Mycket begränsade data finns tillgängliga rörande särskilda populationer.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig enbart baserat på ålder. Njurfunktionen skall emellertid bedömas och dosen minskas om det finns tecken på nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för fosfomycin för barn och ungdomar i åldern 3–15 år samt hos fullgångna nyfödda barn med normal njurfunktion liknar i allmänhet den hos friska vuxna

forskningspersoner. Hos njurfriska nyfödda och spädbarn upp till 12 månader är den glomerulära filtrationshastigheten emellertid fysiologiskt minskad jämfört med äldre barn och vuxna. Detta är förknippat med en förlängning av halveringstiden för eliminering av fosfomycin som är beroende av stadiet för njurarnas mognad.

Njurinsufficiens

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar halveringstiden proportionellt till graden av njurinsufficiens. Patienter med kreatininclearancevärden på 40 ml/min eller mindre kräver dosjusteringar (se även avsnitt 4.2. "Nedsatt njurfunktion" för mer information).

I en studie som undersökte 12 patienter som genomgick CVVHF användes sedvanliga polyetylensulfonhemofilter med en membranyta på 1,2 m^2 och en genomsnittlig ultrafiltreringshastighet på 25 ml/min. Under dessa kliniska omständigheter var medelvärdena för plasma och halveringstid i plasma 100 ml/min respektive 12h.

Leverinsufficiens

Det finns inga krav på dosjusteringar för patienter med leverinsufficiens eftersom farmakokinetiken för fosfomycin är opåverkad i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Inga karcinogenicitetsdata finns tillgängliga för fosfomycin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bärnstenssyra

6.2 Inkompatibiliteter

Även om inga kemiska/farmaceutiska inkompatibiliter har noterats ska Fosfomycin Infectopharm lösningar inte blandas med andra parenterala beredningar med undantag för de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Kemisk och fysisk stabilitet av slutlig utspädd lösning som har producerats under aseptiska förhållanden har påvisats i 24 timmar vid 25 °C om lösningen är skyddad från ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för infusionsvätskan, lösningen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klart glas av typ I med en gummipropp (brombutylgummi) och avdragbart lock innehållande
- 2 g (i 30 ml flaska), varje förpackning innehåller 10 flaskor
- 4 g (i 30 ml flaska), varje förpackning innehåller 10 flaskor.
- eller 8 g (i 50 ml flaska), varje förpackning innehåller 1 eller 10 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av infusionsvätska, lösning
Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml måste lösas och spädas före administrering.

Vatten för injektionsvätskor och glukoslösning för infusion 50 mg/ml (5 %) eller glukoslösning för infusion 100 mg/ml (10 %) kan användas som vätska för beredning och spädning. Natriumklorid som innehåller vätska får inte användas.

Beredning

Skaka injektionsflaskan före beredning för att lösa upp pulvret. Bered injektionsflaskorna på 2 g eller 4 g med 20 ml och injektionsflaskan på 8 g med 40 ml vätska. Skaka väl för att lösa upp. En lätt uppvärmning sker när pulvret löses upp.

Försiktighet: Denna intermediära lösning är inte avsedd för direkt infusion. Dra upp lösningen helt från den ursprungliga injektionsflaskan. Överför den uppdragna lösningen till en infusionspåse eller annan lämplig behållare för vidare spädning, se nedan.

Spädning

Överför det beredda innehållet i **2 g-injektionsflaskor** till en infusionsbehållare med ytterligare **30 ml** vätska.

Överför det beredda innehållet i **4 g-injektionsflaskor** till en infusionsbehållare med ytterligare **80 ml** vätska.

Överför det beredda innehållet i **8 g-injektionsflaskor** till en infusionsbehållare med ytterligare **160 ml** vätska.
Infusionsvätskan, lösningen som blir resultatet är klar och färglös till lätt gulaktig.

Bortträngning (displacement value)

Bortträngningen (displacement value) lösning är 1 ml för förpackningsstorleken 2 g, 2 ml för förpackningsstorleken 4 g och 4 ml för förpackningsstorleken 8 g.

Dessa volymer motsvarar en ökning av volymen på 2 %. Detta måste beaktas när inte hela volymen av den slutliga utspädda lösningen används.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34418

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.11.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2024