

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 infektioiden 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 epäillä 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} -arvo (potilas)	CL _{CR} -arvo (potilas)/CL _{CR} -arvo (normaali)	Suosittelu 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 suhteellisenä määränä annoksesta, joka katsottaisiin sopivaksi, jos potilaan munuaisten toiminta olisi normaalia Cockcroft-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 -hemofiltration aikana (laimennuksen jälkeinen jatkuva laskimosta laskimoon -hemofiltratio, CVVHF) fosfomysiini eliminoituu tehokkaasti. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joille tehdään laimennuksen jälkeinen jatkuva laskimosta laskimoon -hemofiltratio (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)	200–300 ^b mg/kg kehonpainoa kolmena

kehonpainoa)	(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-ikäen 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 yhdistelmä-lääkehoitoa, 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 difficileen liittyvä ripuli

*Clostridioides difficile*en 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.

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 nefrotinen 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 kaliumlisä 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 112 mmol (2560 mg) natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

INR-epätasapainoon liittyvät erityiset huolenaiheet:

Antibioottihoidoa 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, sykliniitit, 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 imettävään 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: $\geq 1/10$

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: 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), gammaglutamyyli transferaasiarvon kohoaminen
	Tuntematon	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Punoittava ihoreaktio
	Melko harvinainen	Ihottuma
	Tuntematon	Angioedeema, kutina, urtikaria
Yleisoreet 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, tyyppin 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. Terveystieteiden 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 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 aikariippuvaisesti.

Resistenssimekanismi

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

Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

Herkkyydestauksen raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean asettamat inhibitorisen minimipitoisuuden (MIC) breakpoint -raja-arvot ovat seuraavat (EUCAST-raja-arvotaulukko versio 10):

Lajit	herkkä	resistentti
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Herkkyyys

Yksittäisten lajien hankitun resistenssin vallitsevuus voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä. Tämän vuoksi paikalliset tiedot resistenssilanteesta 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 pneumoniae

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 Farmakokineetiikka

Farmakokineetiikka

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 sairailta 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 metaboloiki 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 metaboloituu, eli biologisesti aktiivinen yhdiste erittyy. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia tai lievästi tai kohtalaisesti heikentyneenä (kreatiinipuhdistuma ≥ 40 ml/min), noin 50–60 % kokonaisannoksesta erittyy ensimmäisten 3–4 tunnin kuluessa.

Lineaarisuus

Fosfomysiini noudattaa lineaarista farmakokineetiikkaa 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 puoliintumisaajan 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 - hemofiltratiota, käytettiin tavanomaisia polyeteenisulfonihemofilttereitä, joiden kalvon pinta-ala oli 1,2 m² 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 Kesto aika

4 vuotta.

Aseptisissä 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 aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat tyyppi I lasipullot, joissa on kumitulppa (bromobutyylimuovia) ja irti vedettävä korkki, ja jotka sisältävät 2 g (30 ml:n pullossa), 4 g (30 ml:n pullossa) tai 8 g (50 ml:n pullossa) Fosfomycini Infecopharm -valmistetta. Pullot on pakattu 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 injektioneesteisiin 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 liuksille 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

<Täytetään kansallisesti>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.07.2020