

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosfomycin 1A Farma 3 g jauhe oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 5,631 g fosfomysiinitrometamolia, mikä vastaa 3 g:aa fosfomysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annospussi sisältää 2,2 g sakkaroosia ja enintään 14,5 mg glukoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, appelsiinimakuinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fosfomysiinitrometamoli on tarkoitettu (ks. kohta 5.1)

- akuutin, komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille ja nuorille naisille.

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.

Munuaisten vajaatoiminta:

Fosfomycin 1A Farma -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min, ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Fosfomycin 1A Farma -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 tyhjiin mahaan (noin 2–3 tuntia ennen aterialta tai 2–3 tuntia aterian jälkeen), mieluiten ennen nukkumaanmenoa ja virtsarakon tyhjentämisen jälkeen.

Annos on luotettava vesilasilliseen ja otettava välittömästi sen valmistamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

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

Clostridioides difficileen liittyvä ripuli

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

Pediatriset potilaat

Fosfomycin 1A Farma -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 patogeenien 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).

Fosfomycin 1A Farma sisältää sakkaroosia, glukoosia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia ja glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnollinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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 infektio-taudista vai sen hoidosta. Tietyillä antibioottiluokilla on kuitenkin useammin vaikutusta, erityisesti seuraavilla: fluorokinolonit, makrolidit, sykliniitit, 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).

Fosfomycin 1A Farma -valmistetta on käytettävä raskauden aikana vain, mikäli se on selvästi tarpeen.

Imetys:

Fosfomysiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä 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 heitehuimausta 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 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokk	Lääkkeen haittavaikutukset
-----------------------------	-----------------------------------

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 proliferoituvien patogeeneihin estämällä bakteerisoluseinämän entsyymaattisen synteesin. Fosfomysiini estää solunsisäisen bakteerisoluseinämän synteesin ensimmäisen vaiheen estämällä peptidoglykaanin synteesin.

Fosfomysiini kuljetetaan aktiivisesti bakteerisoluuun kahden eri kuljetusjärjestelmän kautta (sn-glyseroli-3-fosfaatti- ja heksoosi-6 -kuljetusjärjestelmät).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että fosfomysiini vaikuttaa todennäköisesti aikariippuvaisesti.

Resistenssimekanismi

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

Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

Herkkyydestauksen raja-arvot

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

Proteus mirabilis

Sisäsyntyisesti resistentit lajit

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokineetiikka

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 kreatiinipuhdistuma on yli 10 ml/min.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Fosfomysiinistä ei ole saatavilla karsinogeenisuutta koskevia tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi (E474)

Sakkariinatrium (E954)

Appelsiiniaromi (sisältää etylibutyraattia, linalolia, arabikumia (E414), dekstroosimonohydraattia (glukoosimonohydraattia), maltodekstriinia, BHA:ta (E320), etyyliheksanoaattia, isoamyyliheksanoaattia, luontaista sitraalia, isoamyyliasetaattia, nerolia, luontaista eteeristä appelsiiniöljyä ja luontaista eteeristä sitruunaöljyä)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jauhe oraaliliuosta varten on pakattu paperi/polyeteeni/alumiini/polyeteeniannospusseihin. Yksi annospussi sisältää 8,0 g jauhetta.

Pakkauskoot: 1 tai 2 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Annospussin sisältö on liuotettava lasilliseen vettä (noin 150–200 ml), ja liuos on juotava välittömästi liuottamisen jälkeen. Käyttövalmistettu liuos on kirkasta, eikä siinä ole liukenemattomia hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

1A Farma Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.01.2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2020