

Liite III

Valmistetietojen asianmukaisten kohtien muutokset

Huomautus:

Nämä muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin on tehty sovittelumenettelyn perusteella.

Jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa myöhemmin päivittää valmistetiedot yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa määrättyjen menettelytapojen mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[Tämän kohdan tekstin on oltava alla olevan mukainen. Käyttöaiheita on sovellettava vain, jos valmiste on jo hyväksytty kyseisen sairauden hoitoon.]

<Kauppanimi> 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 epäillä olevan yhteydessä siihen.

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

[Tämän kohdan tekstin on oltava alla olevan mukainen. Alla olevassa taulukossa on ilmoitettava ainoastaan hyväksytyjen käyttöaiheiden annostustiedot yllä olevan kohdan 4.1 mukaisesti.]

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 ^a g 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 infektioiden, 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.

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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)	Suosittelun 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 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.

Pediatriiset 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 13 – 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-ien 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

<Kauppanimi> on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Infuusion keston on oltava vähintään 15 minuuttia 2 g:n pakkauskokoa käytettäessä, vähintään 30 minuuttia 3, 4 ja 5 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.

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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 difficile*en 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 nefrottinen oireyhtymä, maksakirroosi, hypertensio, hyperaldosteronismi, keuhkoedeema tai hypoalbuminemia, sekä vastasyntyneillä, joilla on ruokavalion natriumrajoitus. Hoidon aikana suositellaan vähänatriumista ruokavaliota. Infusion 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

[Tähän kohtaan on lisättävä varoitus kaikista apuaineista, jotka voivat aiheuttaa ei-toivottuja haittavaikutuksia potilaille, joilla on tietty aineenvaihdunnan häiriö (esim. fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosiglukosidaasi-isomaltaasin puute) tai allergioita (esim. paraoranssille väriaineelle (E110)). Kunkin myyntiluvan haltijan on ilmoitettava lääkemuotojensa olennaiset apuaineet ja niihin liittyvät varoitukset.]

Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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).

Kohta 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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).

Kohta 4.8 Haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat punoittava iho-oire, ioniepatasapainot (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
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 epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Kohta 4.9 Yliannostus

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

Kohta 5.1 Farmakodynamiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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 fosfomysiinimolekyylistä olevan hiili-fosfori-sidoksen.

Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

Herkkyytestauksen 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
----------------------------	-----------	-----------

Herkkyys

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.

Kohta 5.2 Farmakokinetiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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 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 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 puoliintumisaajan pidentymiseen riippuen munuaisten maturaation vaiheesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika pidentyy suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen. Annosta on muutettava potilaille, joiden kreatiniinipuhdistumav 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.

Kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

Fosfomysiinitrometamoli rakeet oraaliliuosta varten (3 g)

4.1 Käyttöaiheet

[Tämän kohdan tekstin on oltava alla olevan mukainen. Käyttöaiheita on sovellettava vain, jos valmiste on jo hyväksytty kyseisen sairauden hoitoon]

<Kauppanimi> on tarkoitettu (ks. kohta 5.1):

- akuutin, komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille ja nuorille naisille
- perioperatiivisena antibioottiprofylaksina prostatan transrektaalissa biopsiassa aikuisille miehille

Antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Annostus

Naisten ja nuorten naisten (yli 12-vuotiaat) akuutti, komplisoitumaton virtsarakkotulehdus: 3 g fosfomysiiniä kerran

Perioperatiivinen antibioottiprofylaksia prostatan transrektaalissa biopsiassa: 3 g fosfomysiiniä 3 tuntia ennen toimenpidettä ja 3 g fosfomysiiniä 24 tuntia toimenpiteen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Pediatriset potilaat

<Kauppanimi>-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Kun käyttöaiheena on naisten ja nuorten naisen akuutti, komplisoitumaton virtsarakkotulehdus, valmiste on otettava tyhjään mahaan (noin 2–3 tuntia ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen), mieluiten ennen nukkumaanmenoa ja virtsarakon tyhjentämisen jälkeen.

Annos on liuotettava vesilasilliseen ja otettava välittömästi sen valmistamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Yliherkkyysoireet

Vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysoireita, 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 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.

Pediatriiset potilaat

<Kauppanimi>-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).

Apuaineet

[Tähän kohtaan on lisättävä varoitus kaikista apuaineista, jotka voivat aiheuttaa ei-toivottuja haittavaikutuksia potilaille, joilla on tietty aineenvaihdunnan häiriö (esim. fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, sakkaroosiglukosidaasi-isomaltaasin puute) tai allergioita (esim. paraoranssille väriaineelle (E110)). Kunkin myyntiluvan haltijan on ilmoitettava lääkemuojojensa olennaiset apuaineet ja niihin liittyvät varoitukset.]

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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:

Antibioottihoidoa saavilla potilailla on raportoitu useita tapauksia, joissa suun kautta otettavien antikoagulanttien teho on lisääntynyt. Riskitekijöitä ovat vaikea-asteinen infektio tai tulehdus, ikä ja

huono yleinen terveydentila. Näissä olosuhteissa on vaikea määrittää, johtuuko INR-arvon muutos infektiotaudista vai sen hoidosta. Tietyillä antibioottiluokilla on kuitenkin useammin vaikutusta, erityisesti seuraavilla: fluorokinolonit, makrolidit, sykliinit, kotrimoksatsoli ja tietyt kefalosporiinit.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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).

<Kauppanimi>-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 koneidenkäyttökykyyn

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Eriyisiä 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

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

5.1 Farmakodynamiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; Muut bakteerilääkkeet.

ATC-koodi: J01XX01

Vaikutusmekanismi:

Fosfomysiini aiheuttaa bakteereja tuhoavan vaikutuksen proliferoituviin patogeeneihin estämällä bakteerisoluseinämän entsyymaattisen synteesin. Fosfomysiini estää solunsisäisen bakteerisoluseinämän synteesin ensimmäisen vaiheen estämällä peptidoglykaanin synteesin.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että fosfomysiini vaikuttaa todennäköisesti aikariippuvaisesti.

Resistenssimekanismi

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

Ristiresistenssi

Fosfomysiinin ja muiden antibioottiluokkien välistä ristiresistenssiä ei tunneta.

Herkkyystestauksen 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 Farmakokinetiikka

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen fosfomysiinitrometamolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 33–53 %. Imeytymisen nopeus ja aste vähenevät ruoan myötä, mutta virtsaan erittyvän vaikuttavan aineen kokonaismäärä on sama. Virtsan keskimääräiset fosfomysiinipitoisuudet säilyvät MIC-kynnysarvon 128 µg/ml yläpuolella vähintään 24 h 3 g:n suun kautta otettavan annoksen jälkeen joko paastotilassa tai ruokailun jälkeisessä tilassa, mutta virtsassa olevan maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika pidentyy 4 h:lla. Fosfomysiinitrometamoli käy läpi enterohepaattisen uudelleenkierron.

Jakautuminen

Fosfomysiini ei vaikuta metaboloituvan. Fosfomysiini jakautuu kudoksiin, mukaan lukien munuaiset ja virtsarakon seinämä. Fosfomysiini ei sitoudu plasmaproteiineihin, ja se läpäisee istukkaesteen.

Eliminaatio

Fosfomysiini erittyy muuttumattomana pääasiallisesti munuaisten kautta glomerulaarisen suodatuksen myötä (40–50 % annoksesta löytyy virtsasta) noin 4 tunnin kuluttua suun kautta ottamisen jälkeen ja vähäisemmässä määrin ulosteissa (18–28 % annoksesta). Vaikka ruoka hidastaa lääkkeen imeytymistä, virtsaan ajan myötä erittyvän lääkkeen kokonaismäärä on sama.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eliminaation puoliintumisaika pidentyy suhteessa munuaisten vajaatoiminnan asteeseen. Fosfomysiinin pitoisuudet virtsassa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, pysyvät vaikuttavina 48 tunnin ajan tavanomaisen annoksen jälkeen, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 10 ml/min.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

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.

Suun kautta otettava fosfomysiinikalsium

4.1 Käyttöaiheet

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

<Kauppanimi> on tarkoitettu komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

[Kohdassa 4.2 on oltava ainoastaan annostustietoja, jotka liittyvät aikuisten fosfomysiinikalsiumin käyttöön]

PAKKAUSSELOSTE

Huom: nykyinen pakkausseloste muutetaan vastaamaan alla olevaa tekstiä.

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

1: Mitä <kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Tämän kohdan tekstin on oltava alla olevan mukainen. Käyttöaiheita on sovellettava vain, jos valmiste on jo hyväksytty kyseisen sairauden hoitoon]

<Kauppanimi> sisältää vaikuttavaa ainetta fosfomysiiniä. Se kuuluu antibiooteiksi kutsuttuun lääkeryhmään. Tämä lääke toimii tappamalla tiettyntyyppisiä bakteereja, jotka aiheuttavat vakavia infektioita. Lääkärisi on päättänyt hoitaa sinua <Kauppanimi>-valmisteella, joka auttaa kehoasi torjumaan infektiota. On tärkeää, että saat tehokasta hoitoa tähän sairauteen.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille ja lapsille, seuraavien kehon osien bakteerinfektioiden hoitoon:

- virtsatiet
- sydän – infektiosta käytetään joskus nimitystä endokardiitti
- luut ja nivelet
- keuhkot, infektiosta käytetään nimitystä keuhkokuume
- iho ja ihonalaiset kudokset
- keskushermosto
- vatsa
- veri, kun sen aiheuttaa jokin edellä luetelluista sairauksista.

2: Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <kauppanimi> -valmistetta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Älä käytä <kauppanimi>-valmistetta

- jos olet allerginen fosfomysiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta, jos kärsit jostakin seuraavasta sairaudesta:

- sydänongelmat (sydämen vajaatoiminta), erityisesti jos käytät digitalis-lääkettä (mahdollisen hypokalemian takia)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- tietty hormonijärjestelmän häiriö (hyperaldosteronismi)
- korkea veren natriumpitoisuus (hypernatremia)
- nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkoturvotus)
- munuaisvaivat. Lääkärisi voi muuttaa lääkkeen annosta (katso tämän pakkausselosteen kohta 3).
- aiemmat ripulikohtaukset muiden antibioottien ottamisen tai saamisen jälkeen.

Häiriöt, joiden suhteen sinun on oltava tarkkana

<Kauppanimi> voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Näihin kuuluvat allergiset reaktiot, paksusuolen tulehdus ja veren valkosolujen määrän väheneminen. Ongelmien riskin vähentämiseksi sinun on tarkkailtava tiettyjä oireita käyttäessäsi tätä lääkettä. Katso alakohta "Vakavat haittavaikutukset" kohdasta 4.

Muut lääkkeet ja <kauppanimi>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- antikoagulantit, koska fosfomysiini ja muut antibiootit voivat muuttaa niiden kykyä estää veren hyytymistä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Fosfomysiini voi kulkeutua vauvaan kohdussa tai rintamaidon kautta. Jos olet raskaana tai imetät, lääkärisi antaa tätä lääkettä sinulle vain, mikäli se on selvästi tarpeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Kauppanimi>-valmistetta annettaessa saattaa esiintyä haittavaikutuksia, kuten sekavuutta ja heikkoutta. Jos näitä ilmenee, älä aja tai käytä koneita.

3: Miten <kauppanimi>-valmistetta käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle <Kauppanimi>-valmistetta laskimoon (tippana).

Annostus

Annos, jonka sinulle annetaan, ja annoksen tiheys riippuvat seuraavista asioista:

- sinulla olevan infektion tyyppi ja vaikeusaste
- munuaistesi toiminta.

Lapsilla ne riippuvat myös seuraavista:

- lapsen paino
- lapsen ikä.

Jos sinulla on munuaisvaivoja tai tarvitset dialyysia, lääkärisi voi pienentää tämän lääkkeen annosta.

Antoreitti ja antotapa

Laskimoon.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle <Kauppanimi>-valmistetta laskimoon (tippana). Infuusio kestää normaalisti 15–60 minuuttia annoksestasi riippuen. Tämä lääke annetaan yleensä 2, 3 tai 4 kertaa päivässä.

Hoidon kesto

Lääkärisi päättää hoitosi keston riippuen siitä, miten nopeasti voitisi kohenee. Bakteeri-infektioita hoidettaessa on tärkeää suorittaa koko hoito loppuun. Hoitoa on jatkettava muutaman päivän ajan senkin jälkeen, kun kuume on loppunut ja oireet ovat vähentyneet.

Tietyt infektiot, kuten luiden infektiot, saattavat vaatia vielä pidemmän hoitojakson oireiden häviämisen jälkeen.

Jos sinulle annetaan enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi

On epätodennäköistä, että lääkäri tai sairaanhoitaja antaisi sinulle liikaa lääkettä. Kysy häneltä välittömästi, jos epäilet että sinulle on annettu liikaa tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4: Mahdolliset haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä sairaanhoitoa:

Vakavan allergisen reaktion merkit (hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta). Näitä voivat olla: hengitys- tai nielemisvaikeudet, äkillinen hengityksen vinkuminen, heitehuimaus, silmäluomien, kasvojen, huulten tai kielen turvotus, ihottuma tai kutina.

- vaikea-asteinen ja jatkuva ripuli, johon voi liittyä vatsakipua tai kuumetta (esiintymistiheys on tuntematon). Tämä voi olla merkki vakavasta suolistotulehduksesta. Älä ota ripulin hoitoon lääkkeitä, jotka estävät suolen liikkeitä (antiperistalttisia lääkkeitä).
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus (esiintymistiheys on tuntematon). Tämä voi olla varhainen merkki maksavaivoista.
- sekavuus, lihasten nykiminen tai epänormaali sydämen rytmi. Tämä voi johtua korkeista veren natriumpitoisuuksista tai matalista veren kaliumpitoisuuksista (yleinen: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- kipu, polttava tunne, punoitus tai turvotus verisuonessa, jota käytetään tämän lääkkeen infuusion aikana (yleinen: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).
- verenvuotoa tai mustelmia tulee helpommin tai saat tavallista enemmän infektioita. Tämä voi johtua vähäisestä veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrästä (esiintymistiheys on tuntematon).

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- makuhäiriöt

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- pahoinvointi, oksentelu tai lievä ripuli
- päänsärky
- korkeat veren maksaentsyymit, jotka liittyvät mahdollisesti maksaongelmiin
- ihottuma
- heikkous.

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- maksavaivat (hepatiitti)
- kutina, nokkosihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Fosfomysiinitrometamoli rakeet oraaliin

Kohta 1. Mitä <kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

<Kauppanimi> sisältää vaikuttavaa ainetta fosfomysiiniä (fosfomysiinitrometamolina). Se on antibiootti, joka toimii tappamalla bakteereja, jotka voivat aiheuttaa infektioita.

<Kauppanimi>-valmistetta käytetään hoitamaan virtsarakon komplisoitumatonta infektiota naisille ja nuorille naisille.

<Kauppanimi> käytetään antibioottiprofylaksina prostatan transrektaaliossa biopsiassa aikuisille miehille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <kauppanimi>-valmistetta

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Älä ota <Kauppanimi>-valmistetta,

- jos olet allerginen fosfomysiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta, jos kärsit jostakin seuraavasta sairaudesta:

- jatkuvat virtsarakon infektiot

- sinulle on aiemmin tullut ripuli muiden antibioottien ottamisen jälkeen.

Häiriöt, joiden suhteen sinun on oltava tarkkana

<Kauppanimi> voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Näihin kuuluvat allergiset reaktiot ja paksusuolen tulehdus. Ongelmien riskin vähentämiseksi sinun on tarkkailtava tiettyjä oireita käyttäessäsi tätä lääkettä. Katso alakohta "Vakavat haittavaikutukset" kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille lapsille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja <kauppanimi>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, vaikka niitä saisi ilman reseptiä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **metoklopramidi** tai muut lääkevalmisteet, jotka lisäävät ruoan liikettä mahassa ja suolistossa, koska ne saattavat vähentää sitä, miten kehosi ottaa kudoksiin fosfomysiiniä
- **antikoagulantit**, koska fosfomysiini ja muut antibiootit voivat muuttaa niiden kykyä estää veren hyytymistä.

<Kauppanimi> ruuan kanssa

Ruoka voi hidastaa fosfomysiinin imeytymistä. Siksi tämä lääke on otettava tyhjään mahaan (2–3 tuntia ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet raskaana, lääkärisi antaa tätä lääkettä sinulle vain, mikäli se on selvästi tarpeen.

Imettävät äidit voivat ottaa yhden suun kautta otettavan annoksen tätä lääkettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulle voi tulla haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, jotka saattavat vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

3. Miten <kauppanimi>-valmistetta otetaan

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kun valmistetta käytetään komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille ja nuorille naisille, suositeltu annos on 1 pussi <Kauppanimi>-valmistetta (3 g fosfomysiiniä).

Kun valmistetta käytetään antibioottiprofylaksina prostatan transrektaaliossa biopsiassa, suositeltu annos on 1 pussi <Kauppanimi>-valmistetta (3 g fosfomysiiniä) 3 tuntia ennen toimenpidettä ja 1 pussi <Kauppanimi>-valmistetta (3 g fosfomysiiniä) 24 tuntia toimenpiteen jälkeen.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Tätä lääkettä ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min).

Käyttö lapsille ja nuorille

Tätä lääkettä ei pidä käyttää alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Ota tämä lääke suun kautta tyhjään mahaan (2–3 tuntia ennen ateriaa tai 2–3 tuntia aterian jälkeen), mieluiten ennen nukkumaanmenoa virtsarakon tyhjentämisen jälkeen.

Liuota yhden pussin sisältö vesilasilliseen ja juo välittömästi.

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän kuin määrätyn annoksesi, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tässä kohdassa pitää lukea seuraavaa:]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista **ottaessasi <Kauppanimi>-valmistetta, sinun on lopetettava lääkkeen ottaminen ja otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin:**

- anafylaktinen sokki, hengenvaarallinen allerginen reaktio (esiintymistiheys on tuntematon). Sen oireita ovat äkillinen ihottuma, kutina tai nokkosihottuma iholla ja/tai hengenahdistus, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet.
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja hengitysvaikeudet (angioedeema) (esiintymistiheys on tuntematon)
- kohtalainen tai vaikea ripuli, vatsakrampit, veriset ulosteet-ja/tai kuume saattavat tarkoittaa, että sinulla on paksusuolen infektio (antibiootteihin liittyvä koliitti) (esiintymistiheys on tuntematon). Älä ota ripulin hoitoon lääkkeitä, jotka estävät suolen liikkeitä (antiperistalttisia lääkkeitä).

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- heitehuimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- ruuansulatushäiriö
- vatsakipu
- naisen sukuelinten infektio ja oireet kuten tulehdus, ärsytys, kutina (vulvovaginiitti).

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- oksentelu
- ihottuma
- urtikaria
- kutina.

Esiintymistiheys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- allergiset reaktiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Suun kautta otettava fosfomysiinikalsium

1. Mitä <Kauppanimi> on ja mihin sitä käytetään

[Käyttöaiheita koskevat tiedot on päivitettävä seuraavasti:]

<Kauppanimi> on tarkoitettu komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoitoon naisille.

3. Miten <Kauppanimi>-valmistetta otetaan

[Fosfomysiinikalsiumkapselien osalta annostustiedot on päivitettävä seuraavasti:]

Komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoidossa suositeltu annos naisille on 500 mg – 1 g (1–2 kapselia) 8 tunnin välein.

[Fosfomysiinikalsiumoraalisuspension osalta annostustiedot on päivitettävä seuraavasti:]

Komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoidossa suositeltu annos naisille on kaksi 5 ml lusikallista (500 mg fosfomysiiniä) tai neljä 5 ml lusikallista (1 g fosfomysiiniä) 8 tunnin välein.