

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml med infusjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg fosfomycin.

Hver flaske med 2,69 g pulver inneholder 2,64 g dinatriumfosfomycin tilsvarende 2 g fosfomycin og 0,64 g natrium, til oppløsning i 50 ml med oppløsningsvæske.

Hver flaske med 5,38 g pulver inneholder 5,28 g dinatriumfosfomycin tilsvarende 4 g fosfomycin og 1,28 g natrium, til oppløsning i 100 ml med oppløsningsvæske.

Hver flaske med 10,76 g pulver inneholder 10,56 g dinatriumfosfomycin tilsvarende 8 g fosfomycin og 2,56 g natrium, til oppløsning i 200 ml med oppløsningsvæske.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til kremfarget pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fosfomycin Infectopharm er indisert for behandling av følgende infeksjoner for alle aldersgrupper. Legemidlet kan anvendes når bruk av andre foretrukket antibakterielle legemidler ikke kan brukes som innledende behandling (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- kompliserte urinveisinfeksjoner
- smittsom endokarditt
- bein- og leddinfeksjoner
- sykehuservervet lungebetennelse, inkludert respiratorassosiert lungebetennelse
- komplisert hud- og bløtvevssmitte
- bakteriell hjernehinnebetennelse
- kompliserte infeksjoner i bukhalen
- blodforgiftning som oppstår i sammenheng med, eller mistenkes å være forbundet med, noen av infeksjonene nevnt ovenfor

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende riktig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Døgndose av fosfomycin bestemmes ut fra indikasjon, alvorlighetsgrad og infeksjonsstedet, patogenets følsomhet overfor fosfomycin og nyrefunksjonen. Hos barn tas også alder og kroppsvekt i betraktning.

Voksne og ungdom (≥ 12 år) (≥ 40 kg):

Generelle doseringsanbefalinger for voksne og ungdom med estimert kreatininclearance på >80 ml/min er som følger:

Tabell 1 – dosering hos voksne og ungdom med CrCl >80 ml/min

Indikasjon	Døgndose
Kompliserte urinveisinfeksjoner	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Smittsom endokarditt	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Bein- og leddinfeksjoner	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Sykehuservvert lungebetennelse, inkludert respiratorassosiert lungebetennelse	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Komplisert hud- og bløtvevssmitte	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Bakteriell hjernehinnebetennelse	16–24 g ^a fordelt på 3–4 doser
Kompliserte infeksjoner i bukhulen	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser
Blodforgiftning som oppstår i sammenheng med, eller mistenkes å være forbundet med, noen av infeksjonene nevnt ovenfor	12–24 g ^a fordelt på 2–3 doser

Individuelle doser må ikke overstige 8 g.

^a Høydose-regime fordelt på 3 doser skal brukes ved alvorlige infeksjoner som er, eller antas å være, forårsaket av mindre følsomme bakterier.

Det foreligger begrensede sikkerhetsdata, spesielt for doser som overskrider 16 g/dag. Det må utvises spesiell forsiktighet når slike doser forskrives.

Behandlingsvarighet

Det skal tas hensyn til type infeksjon, infeksjonens alvorlighetsgrad samt pasientens kliniske respons ved valg av behandlingsvarighet.

Eldre pasienter

De anbefalte dosene for voksne skal brukes hos eldre pasienter. Forsiktighet må utvises når doser i den øvre delen av skalaen av det som er anbefalt vurderes brukt (se også doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med estimert kreatininclearance mellom 40-80 ml/min. Forsiktighet skal imidlertid utvises i disse tilfellene, spesielt hvis doser i den øvre delen av den anbefalte skalaen vurderes brukt.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon må dosen av fosfomycin justeres etter graden av nedsatt nyrefunksjon.

Dosetilpassing skal baseres på kreatininclearance-verdier.

Tabell 2 viser de anbefalte dosejusteringene hos pasienter med en CrCL mindre enn 40 ml/min:

Tabell 2 – Dosejusteringer hos pasienter med en CrCL mindre enn 40 ml/min

CL _{CR} pasient	CL _{CR} pasient /CL _{CR} normal	Anbefalt døgndose ^a
40 ml/min	0,333	70 % (fordelt på 2-3 doser)
30 ml/min	0,250	60 % (fordelt på 2-3 doser)
20 ml/min	0,167	40 % (fordelt på 2-3 doser)
10 ml/min	0,083	20 % (fordelt på 1-2 doser)

^a Dosen er uttrykt som en andel av dosen som ville vært hensiktsmessig dersom pasientens nyrefunksjon var normal, beregnet i henhold til Cockcroft-Gault formel.

Første dose (metningsdose) bør økes med 100 %, men må ikke overstige 8 g.

Pasienter som gjennomgår nyretransplantasjon

Pasienter som gjennomgår kronisk intermitterende dialyse (hver 48. time) bør få 2 g fosfomycin på slutten av hver dialysebehandling.

Under kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (postdilusjon CVVHF), elimineres fosfomycin effektivt. Pasienter som gjennomgår postdilusjon CVVHF trenger ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Doseringsanbefalinger er basert på svært begrensede data.

Nyfødte, spebarn og barn < 12 år gamle (< 40 kg)

Doseringen av fosfomycin hos barn bør baseres på alder og kroppsvekt (KV):

Tabell 3 – Dosering hos barn og nyfødte

Alder/vekt	Døgndose
Premature nyfødte (alder ^a <40 uker)	100 mg/kg KV fordelt på 2 doser
Nyfødte (alder ^a 40-44 uker)	200 mg/kg KV fordelt på 3 doser
Spebarn 1-12 måneder (opptil 10 kg KV)	200-300 ^b mg/kg KV fordelt på 3 doser
Spebarn og barn i alderen 1≤12 år (10≤40 kg KV)	200-400 ^b mg/kg KV fordelt på 3-4 doser

^a Sum av gestasjonsalder og postnatal alder

^b Høydose-regimet kan vurderes ved kraftige infeksjoner og/eller alvorlige infeksjoner (som meningitt), spesielt når de er kjent eller foreligger mistenkt om at de er forårsaket av organismer med moderat følsomhet.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Fosfomycin Infectopharm er til intravenøs bruk.

Infusjonens varighet bør være minst 15 minutter for pakninger på 2 g, minst 30 minutter for pakninger på 4 og minst 60 minutter for pakninger på 8 g.

Utsiktet intra-arteriell administrasjon av legemidler som ikke er spesifikt anbefalt for intra-arteriell behandling kan forårsake skader. Det er svært viktig å sikre at fosfomycin kun administreres i vener.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fare for utvikling av resistens og behov for kombinasjonsbehandling

In vitro, er det funnet at fosfomycin raskt velger ut resistente mutanter. Dessuten har bruk av intravenøs fosfomycin alene vært assosiert med utvalg av resistens i kliniske studier. Det er anbefalt at fosfomycin gis som del av en kombinasjonsbehandling med andre antibakterielle legemidler for å redusere faren for å utvikle resistens.

Begrensinger i kliniske data

Kliniske data som støtter bruken av intravenøs fosfomycin som behandling av noen av de angitte indikasjonene, er begrenset av mangelen på egnete, randomiserte kontrollerte studier. Videre har forskjellige doser vært brukt, og ingen enkeltdose intravenøs behandling har sterk støtte fra kliniske studier. Valg av fosfomycin til behandling av de angitte indikasjonene anbefales kun når det anses som utilstrekkelig å bruke andre antibakterielle legemidler som vanligvis ville vært førstevalget.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktisk sjokk, kan forekomme under behandling med fosfomycin (se pkt. 4.3 og 4.8). Dersom slike reaksjoner oppstår, må behandling med fosfomycin seponeres umiddelbart og tilstrekkelig akutthjelp må settes i gang.

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides difficile-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt har vært rapportert med fosfomycin og kan variere i alvorlighet fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Derfor er det viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som har diaré under eller etter administrasjon av fosfomycin. Seponering av behandling med fosfomycin og administrasjon av behandling for *Clostridioides difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke gis.

Natrium- og kaliumnivåer og risiko for overbelastning av natrium

Natrium- og kaliumnivåer bør overvåkes regelmessig hos pasienter som får fosfomycin, spesielt under langvarig behandling. Gitt det høye nivået av natrium (0,32 gram) per gram fosfomycin, bør risikoen for hypernatremi og væskeoverbelastning vurderes før behandlingsstart, spesielt hos pasienter med en historie med kronisk hjertesvikt eller underliggende komorbiditet som nefrotisk syndrom, skrumplever, høyt blodtrykk, hyperaldosteronisme, lungeødem eller hypoalbuminemi samt natriumbegrensning hos nyfødte. En natriumfattig diett anbefales under behandling. En lengre infusjonstid og/eller en reduksjon av den individuelle dosen (med hyppigere administrasjon) kan også vurderes.

Fosfomycin kan redusere kaliumnivåene i serum eller plasma, derfor bør kaliumsupplement alltid vurderes.

Hematologiske reaksjoner (inkludert agranulocytose)

Hos pasienter som får fosfomycin intravenøst har hematologiske reaksjoner inkludert nøytropeni og agranulocytose forekommet (se pkt. 4.8). Derfor bør antall hvite blodlegemer overvåkes med jevne mellomrom, og hvis slike reaksjoner oppstår, bør tilstrekkelig medisinsk behandling settes i gang.

Nedsatt nyrefunksjon

Juster doseringen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, i henhold til graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

1 g fosfomycin (tilsvarende 1,32 g dinatriumfosfomycin) inneholder 14 mmol (320 mg) natrium, noe som tilsvarer 16 % av WHO sin anbefaling for maksimalt daglig inntak av natrium i kosten, som er 2 g for voksne. Én flaske med 2 g fosfomycin inneholder 28 mmol (640 mg) natrium. Én flaske med 4 g fosfomycin inneholder 56 mmol (1280 mg) natrium. Én flaske med 8 g fosfomycin inneholder 111 mmol (2560 mg) natrium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke problemer vedrørende INR-ubalanse:

Det er rapportert om en rekke tilfeller av økt oral antikoagulasjonsaktivitet hos pasienter som mottar antibiotikabehandling. Alvorlighetsgraden av infeksjonen eller betennelsen, pasientens alder og generell helsetilstand ser ut til å være risikofaktorer. Under disse omstendighetene er det vanskelig å fastslå hvorvidt infeksjonen i seg selv eller behandlingen av den spiller en rolle i INR-ubalansen. Imidlertid er visse klasser av antibiotika oftere involvert, særlig: fluorokinoloner, makrolider, sykliner, kotrimoksazol og visse cefalosporiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Det finnes ingen tilgjengelig data fra bruk av intravenøst administrert fosfomycin hos gravide kvinner. Fosfomycin passerer placenta. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Fosfomycin bør derfor ikke foreskrives til gravide kvinner med mindre nytten er større enn risikoen.

Amming:

Etter administrasjon av fosfomycin ble små mengder funnet i morsmelk. Det foreligger kun utilstrekkelig med informasjon om bruk av fosfomycin under amming. Bruk av fosfomycin som førstevalg er ikke anbefalt hos kvinner som ammer, spesielt ikke ved amming av premature eller nyfødte. Det er ikke påvist en spesifikk risiko for barn som dier, men som ved all antibiotika bruk, skal det tas hensyn til en potensiell påvirkning av tarmfloraen hos spedbarnet.

Fertilitet:

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker. Fertiliteten hos hann- og hunnrotter ble ikke reduserte ved inntak av fosfomycin opptil 1000 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen spesifikke studier er utført, men pasienter bør informeres om at desorientering og kraftløshet er rapportert. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling er erytematøs eksem, elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4) reaksjoner på injeksjonsstedet, smaksforstyrrelser og forstyrrelser i mage-tarmkanalen. Andre viktige bivirkninger inkluderer anafylaktisk sjokk, antibiotisk assosiert kolitt og reduksjon i antall hvite blodlegemer (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp etter organklassesystemet og frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Agranulocytosis (forbigående), leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk og hypersensitivitet (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Smaksforstyrrelser,
	Mindre vanlige	Hodepine
Undersøkelser	Vanlige	Hypernatremi, hypokalemi * (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme, oppkast, diaré
	Ikke kjent	Antibiotika-assosiert kolitt (se pkt. 4.4)
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet (forbigående),

		økte Transaminaser (ALAT, ASAT), økt gamma-GT
	Ikke kjent	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Erytematøs eksem
	Mindre vanlige	Utslett
	Ikke kjent	Angioødem, kløe, elveblest
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Flebitt på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni

* se avsnittet under (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hypokalemi kan føre til diffuse symptomer som svakhet, tretthet eller ødemer og/eller muskelkramper. Alvorlige former kan forårsake hyporefleksi og hjerterytmie. Hypernatremi kan assosieres med tørste, hypertensjon og tegn på væskeansamling som ødem (se pkt. 4.4). Alvorlige former kan forårsake desorientering, hyperrefleksi, anfall og koma.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset sikkerhetsinformasjon fra den pediatriske populasjonene. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene kan forventes å være lik den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrenset erfaring med tanke på overdosering av fosfomycin. Det er rapportert tilfeller av hypotoni, somnolens, elektrolyttforstyrrelser, trombocytopeni og hypoprotrombinemi ved parenteral bruk av fosfomycin. Ved overdosering må pasienten overvåkes (særlig med tanke på elektrolyttnivåer i plasma/serum), og behandlingen skal være symptomatisk og støttende. Rehydrering anbefales for å fremme utskilling av virkestoffet gjennom urinen. Fosfomycin utskilles effektivt fra kroppen ved hemodialyse, med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på omtrent 4 timer.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk; Andre antibakterielle midler

ATC-kode: J01XX01

Virkningsmekanisme

Fosfomycin virker baktericid på proliferende patogener ved å hemme den enzymatiske syntesen av bakteriens cellevegg. Fosfomycin hemmer det første stadiet av intercellulær bakteriell celleveggsyntese ved å blokkere peptidoglykansyntesen.

Fosfomycin transporteres aktivt inn i den bakterielle cellen via to ulike transportsystemer (sn-glyserol-3-fosfat og heksose-6).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Begrensede data indikerer at fosfomycin virker på en tidsavhengig måte.

Resistensmekanisme

Den viktigste resistensmekanismen er en kromosomal mutasjon som endrer de bakterielle transportsystemene til fosfomycin. Andre resistensmekanismer, som er plasmid- eller transposonbårne, forårsaker enzymatisk inaktivering av fosfomycin ved henholdsvis å binde molekylet til glutation eller dele karbonfosforbindingen i fosfomycinmolekylet.

Kryssresistens

Kryssresistens mellom fosfomycin og andre antibiotika er ikke kjent.

Følsomhetstesting av knekkpunkter

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for intravenøst fosfomycin og er oppført her:

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

Ømfintlighet

Prevalensen til ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter. Lokal informasjon om resistens er derfor nødvendig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner.

Informasjonen nedenfor gir kun en omtrentlig veiledning om sannsynligheten for om mikroorganismene vil være ømfintlige for fosfomycin eller ikke.

Arter som vanligvis er følsomme

Aerobe grampositive mikroorganismer

Staphylococcus aureus

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobe mikroorganismer

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Arter der ervervet resistens kan være et problem

Aerobe grampositive mikroorganismer

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp .

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobe grampositive mikroorganismer

Clostridium spp.

Naturlig resistente arter

Aerobe grampositive mikroorganismer

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegative mikroorganismer

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe gramnegative mikroorganismer

Bacteroides spp .

Andre mikroorganismer

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

En enkelt intravenøs infusjon med 4 g og 8 g fosfomycin hos unge friske menn resulterte i maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) på henholdsvis ca. 200 og 400 mikrogram/ml. Serum halveringstid var ca. 2 timer. Hos eldre og/eller kritisk syke menn og kvinner, resulterte enkleldoser med 8 g fosfomycin intravenøst i gjennomsnittlig C_{max} og halveringstider i plasma på henholdsvis 350–380 mikrogram/ml og 3,6–3,8 t.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for fosfomycin er omtrent 0,30 l/kg kroppsvekt. Fosfomycin distribueres godt i vevet. Høye konsentrasjoner oppnås i øyne, ben, sårsekret, muskulatur, hud, underhud, lunger og galle. I cerebrospinalvæsken hos pasienter med hjernehinnebetennelse er konsentrasjonen 20–50 % av serumnivåene. Fosfomycin krysser placenta. Lave konsentrasjoner ble funnet i human morsmelk (ca. 8 % av serumkonsentrasjonen). Plasmaproteinbindingen er ubetydelig.

Biotransformasjon

Fosfomycin metaboliseres ikke i leveren og gjennomgår ikke enterohepatisk sirkulasjon. Det forventes derfor ikke akkumulering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliminasjon

80–90 % av andelen fosfomycin som administreres til friske voksne, utskilles via nyrene innen 10 timer etter en enkelt intravenøs administrering. Fosfomycin metaboliseres ikke, dvs. at den biologisk aktive bindingen elimineres. Hos pasienter med normal eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 40 ml/min) utskilles omtrent 50–60 % av hele dosen innen de første 3–4 timene.

Linearitet

Fosfomycin viser lineær farmakokinetisk atferd etter intravenøs infusjon av terapeutiske doser.

Spesielle pasientgrupper

Det er svært begrensede data tilgjengelig for spesielle populasjoner.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder alene. Nyrefunksjonen bør imidlertid vurderes og dosen reduseres dersom det er tegn til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Fosfomycins farmakokinetikk hos barn og ungdom i alderen 3–15 år, i tillegg til hos nyfødte født til termin med normal nyrefunksjon, er generelt lik den hos friske, voksne personer. Hos friske nyfødte og spedbarn opptil 12 måneder reduseres imidlertid glomerulærfiltrasjonshastigheten fysiologisk, sammenlignet med eldre barn og voksne. Dette har sammenheng med en forlengelse av eliminasjonshastigheten av fosfomycin, avhengig av nyrenes modenhet.

Nyresvikt

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon forlenges eliminasjonshalveringstiden proporsjonalt med graden av nyresvikt. Pasienter med kreatininclearanceverdier på 40 ml/min eller mindre trenger dosejustering (se også pkt. 4.2. “Dosering ved nyresvikt” for ytterlige informasjon).

I en studie som undersøkte 12 pasienter under CVVHF, ble det brukt vanlige hemofiltre i polyetersylfon med en membranoverflate på 1,2 m² og en gjennomsnittlig ultrafiltrasjonshastighet på 25 ml/min. I denne kliniske settingen var gjennomsnittlige verdier for plasmaclearance og halveringstiden i plasma henholdsvis 100 ml/min og 12 t.

Leversvikt

Det er ingen behov for dosejustering hos pasienter med leversvikt, da farmakokinetikken til fosfomycin er uendret i denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet.

Ingen karsinogenitetsdata er tilgjengelige for fosfomycin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Succinsyre.

6.2 Uforlikeligheter

Selv om ingen kjemiske/farmasøytiske uforlikeligheter foreligger, må ikke oppløsninger med Fosfomycin Infectopharm blandes sammen med andre parenterale preparater enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Kjemisk og fysisk i-bruk stabilitet til den endelige fortynnede oppløsningen er 24 timer ved 25 °C, når den er beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er i-bruk lagringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre tilberedningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av klart type-I glass med gummipropp (bromobutylgummi) og avrivingslokk, som inneholder:

- 2 g (i 30 ml flaske) i pakninger med 10 flasker hver
- 4 g (i 30 ml flaske) i pakninger med 10 flasker hver
- 8 g (i 50 ml flaske) i pakninger med 1 eller 10 flasker hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring av oppløsningen for infusjon

Fosfomycin Infectopharm må rekonstitueres og fortynnes før administrering.

Vann til injeksjonsvæske og glukoseinfusjon 50 mg/ml (5 %) eller glukoseinfusjon 100 mg/ml (10 %) kan brukes som oppløsningsvæske for rekonstitusjonen og fortynningen. Oppløsningsvæsker som inneholder natriumklorid må ikke brukes (se pkt. 4.4).

Rekonstitusjon

Ryst hetteglasset før rekonstitusjon for å løse opp pulveret. Rekonstituer 2 g eller 4 g hetteglass med 20 ml og 8 g hetteglass med 40 ml oppløsningsvæske. Ryst godt for å løse opp. En lett oppvarming oppstår når pulveret løses opp.

Forsiktig: Denne intermediære oppløsningen er ikke til direkte infusjon. Trekk oppløsningen helt ut av det opprinnelige hetteglasset. Overfør den opptrukne oppløsningen til en infusjonspose eller en annen egnet infusjonsbeholder for ytterligere fortynning som følger.

Fortynning

Overfør det rekonstituerte innholdet i **2 g hetteglasset** til en infusjonsbeholder med ytterligere **30 ml** oppløsningsvæske.

Overfør det rekonstituerte innholdet i **4 g hetteglasset** til en infusjonsbeholder med ytterligere **80 ml** oppløsningsvæske.

Overfør det rekonstituerte innholdet i **8 g hetteglasset** til en infusjonsbeholder med ytterligere **160 ml** oppløsningsvæske.

Den resulterende infusjonsvæsken, oppløsning er klar og fargeløs til lett gulaktig.

Fortrengningsverdi

Fortrengningsverdiene for oppløsningene er 1 ml for pakningsstørrelsen på 2 g, 2 ml for pakningsstørrelsen på 4 g og 4 ml for pakningsstørrelsen på 8 g.

Disse mengdene er lik en 2 % økning i volumet. Dette må tas i betraktning når man ikke bruker hele volumet i den endelige fortynnede oppløsningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

16-11290

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22.06.2017 / 04.06.2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.08.2024