

6.2. Julkisen yhteenvedon osiot

6.2.1. Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml -infuusiokuiva-aine, liuosta varten -valmisteella on myyntilupa toisen linjan hoitovaihtoehtona laskimoon annettavaan bakteeri-infektioiden hoitoon, mukaan lukien seuraavat infektiot: osteomyeliitti, komplisoituneet virtsatieinfektiot, sairaalasyntyiset alahengitystieinfektiot, bakteerien aiheuttama aivokalvotulehdus sekä bakteremia, joka liittyy mihin tahansa yllämainituista infektiosta.

Osteomyeliitti

- Osteomyeliitti eli luuydintulehdus on yleensä bakteerin aiheuttama luun infektio, johon voi sairastua missä iässä tahansa. Luuydintulehdusta aiheuttavat bakteerit voivat päästä luun sisään verenkierrosta, jonkin vaurion kautta tai ortopedisen kirurgisen toimenpiteen aikana.
- On arvioitu, että Länsi-Euroopassa noin 9-10 asukasta 100 000:sta hakeutuu vuosittain sairaalaan osteomyeliitin vuoksi (esim. Englannissa vuosittain 5 000 ihmistä) [1].

Komplisoitunut eli monimutkaistunut virtsatieinfektio

- Virtsatieinfektioita ovat eri bakteereiden aiheuttamat munuaisten ja virtsarakon infektiot.
- Ne kuuluvat normaaliväestön tavallisimpiin bakteeri-infektioihin. Yhdysvalloissa käytiin vuosittain virtsatietulehdusten vuoksi lääkärin vastaanotolla lähes 7 miljoonaa kertaa ja ensiapupoliklinikalla 1 miljoona kertaa; näistä 100 000 tapausta vaati sairaalahoitoa [3].

Sairaalasyntyiset alahengitystieinfektiot

- Sairaalasyntyinen eli nosokomiaalinen keuhkokuume määritellään keuhkoinfektioiksi, jonka ensimmäiset kliiniset oireet ilmaantuvat aikaisintaan 48 tunnin kuluttua potilaan sairaalaan ottamisen jälkeen tai ilmenevät viikkoja tai kuukausia potilaan kotiuttamisen jälkeen [2].
- Teho-osastoilla keuhkoinfektioiden määrä hengityskonehoitoa saavilla potilailla oli 5,4 1 000 hengityslaittevuorokautta kohden. Potilailla, jotka eivät saaneet hengityskonehoitoa, keuhkoinfektioiden määrä oli 0,6/1 000 potilasvuorokautta. Keuhkoinfektioita esiintyy lisäksi teho-osastopotilailla, jotka eivät ole hengityskoneessa, sekä muiden osastojen potilailla. Kaiken kaikkiaan arvioidaan, että Saksassa esiintyy vuosittain noin 40 000 sairaalaperäistä keuhkoinfektioita [2].

Bakteerien aiheuttama aivokalvotulehdus

- Aivokalvotulehdus eli meningiitti on aivoja ja selkäydintä peittävien ja suojaavien kalvojen (aivokalvojen) tulehduksen ja turpoamisen aiheuttama sairaus. Tulehdus johtuu tavallisesti aivoja ja selkäydintä ympäröivän nesteen infektiosta, jonka aiheuttajana ovat bakteerit (patogeenit). Bakteerien aiheuttama aivokalvotulehdus on hengenvaarallinen sairaus, joka pitää tunnistaa nopeasti ja hoitaa antibiooteilla [4, 5, 6, 7].).
- Ilmaantuvuuden arvioidaan Länsi-Euroopassa olevan 3-5 tapausta 100 000 asukasta kohden vuodessa (esim. 2 000-3 200 tapausta/vuosi Iso-Britanniassa). Ilmaantuvuus on suurempi lapsilla (noin 21 tapausta 100 000

lasta kohden vuodessa).

Edellä mainittuihin infektioihin liittyvä bakteremia

- Kaikkiin edellä mainittuihin infektioihin, ts. monimutkaistuneisiin virtsatieinfektioihin, sairaalasyntyisiin alahengitystieinfektioihin ja vielä yleisemmin akuuttiin luuydintulehdukseen ja bakteerien aiheuttamaan aivokalvotulehdukseen voi liittyä bakteremia, joka tarkoittaa bakteeripatogeenien esiintymistä veressä.
- Bakteremia voi johtaa vaikeisiin komplikaatioihin, mukaan lukien sepsis (yleisinfektio, hengenvaarallinen systeeminen immuunireaktio), septinen sokki tai muissa elimissä ilmenevät infektiot, jotka ovat verenkierron alkuperäiseen infektiolähteeseen nähden erillisiä.

6.2.2. Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Fosfomysiini kuuluu antibioottien lääkeryhmään. Se vaikuttaa tappamalla tiettyjä taudinaiheuttajia (bakteereita), jotka aiheuttavat vakavia infektioitauteja. Jos infektiotautia ei hoideta, se saattaa levitä potilaan koko elimistöön ja johtaa kuolemaan. On tärkeää, että potilas saa sairauteensa tehoavaa hoitoa. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa fosfomysiiniä infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

Laskimoon annettavaa fosfomysiiniä on käytetty yli 40 vuoden ajan vaikeiden ja monimutkaistuneiden bakteeri-infektioiden hoidossa. Fosfomysiinin teho ja turvallisuus on varmistettu yli 60 kliinisessä tutkimuksessa (joihin on osallistunut yli 1 600 potilasta) pääasiassa 1970- ja 1980-luvuilla. Huomattavassa määrässä näistä tutkimuksista havaittiin sairauden lievittyminen, ja myös bakteerin häädön suhteen havaittiin suotuisa vaikutus. Viime vuosikymmenien aikana mikrobiologissa selvityksissä on osoitettu, että fosfomysiinin aktiivisuus olennaisia taudinaiheuttajia (mukaan lukien antibioottihoidolle vastustuskykyiset ongelmalliset taudinaiheuttajat) vastaan on muuttunut vain melko vähän. Tämän vuoksi fosfomysiinin käyttö on aiheellista silloin, kun vakio- tai ensilinjan hoitona käytettävien bakteerilääkkeiden käyttöä ei pidetä tarkoituksenmukaisena tai kun näiden vaihtoehtoisten bakteerilääkkeiden on todettu olevan tehottomia.

6.2.3. Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Fosfomysiini on hoitovaihtoehto silloin, kun vakio- tai ensilinjan bakteerilääkkeiden käyttöä ei pidetä tarkoituksenmukaisena tai silloin, kun nämä vaihtoehtoiset bakteerilääkkeet eivät ole tehonneet. Fosfomysiini katsotaan ”toisen linjan antibiootiksi” sen vuoksi, että sen tehoa ja turvallisuutta tukevaa tietoa on niukasti, kuten on esitetty kohdassa 6.2.2. Varsinkin suositukset munuaisten vajaatoimintaa (munuaissairauksia) sairastavien lasten ja aikuisten annostuksista perustuvat niukkoihin kliinisiin tietoihin. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu lapsilla, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Munuaiskorvaushoitoa (esim. dialyysihoidoa) saaville aikuisille potilaille annostussuosituksia on saatavana vain joidenkin, mutta ei kaikkien erilaisten, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien varten kehitettyjen hoitomuotojen osalta.

Fosfomysiiniä voidaan käyttää muille antibiooteille vastustuskykyisten (resistenttien) bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Kuitenkin myös fosfomysiiniresistenssiä on ilmoitettu.

6.2.4. Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Veren korkea natrium- tai matala kaliumpitoisuus (Hypernatremia ja/tai hypokalemia)	Fosfomysiiniliuos sisältää suuria määriä natriumia, joka päätyy verenkiertoon infuusion mukana ja joka puolestaan voi aiheuttaa kaliumin liiallista katoa verestä. Näitä vaikutuksia ilmenee melko harvoin (alle 1 henkilöllä 100:sta) ja niiden tunnistettavia oireita voivat olla mm. sekavuus, lihasten nykiminen tai sydämen rytmihäiriöt. Erityinen riski on potilailla, joilla on suuri veren natriumpitoisuus ennen fosfomysiinihoitoa.	<p>Kyllä. Lääkäreitä kehoitetaan harkitsemaan vähänatriumisen ruokavalion suosittelamista, kaliumlisän antamista ja seerumin natrium- ja kaliumpitoisuuksien sekä nestetasapainon tarkkailemista hoidon aikana.</p> <p>Fosfomysiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on sydänvaivoja, korkea verenpaine, eräs hormonijärjestelmän häiriö (hyperaldosteronismi), korkea veren natriumpitoisuus ennen hoitoa ja nesteiden kertymistä keuhkoihin (keuhkopöhö).</p> <p>Potilaan on kerrottava lääkärille välittömästi, jos hänellä ilmenee sekavuutta, lihasten nykimistä tai sydämen rytmihäiriöitä.</p>
Vakava allerginen reaktio (Anafylaktinen sokki)	Vakavia allergisia reaktioita voi esiintyä hyvin harvoin (alle 1 henkilöllä 10 000:sta). Ne voidaan tunnistaa mm. seuraavista oireista: hengitys- tai nielemisvaikeudet, äkillinen hengityksen vinkuminen, huimaus, silmäluomien, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen sekä ihottuma tai kutina.	Ei. Potilaita, joiden tiedetään olevan allergisia fosfomysiinille, ei pidä hoitaa tällä antibiootilla, ja potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärille välittömästi, jos heillä ilmenee allergisen reaktion oireita. Tällöin infuusio on ehkä lopetettava välittömästi.

<p>Vakava suolitulehdus (Pseudomembranoottinen koliitti)</p>	<p>Vaikeana ja pitkittyneenä ripulina, johon saattaa liittyä vatsakipua tai kuumetta, ilmenevää pseudomembranoottista koliittia saattaa esiintyä, mutta saatavilla olevat tiedot eivät riitä esiintymistiheyden arviointiin.</p> <p>Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös fosfomysiinin, käytön yhteydessä, ja sen vakavuusaste voi vaihdella lievästä hengen-vaaralliseen. Tällaisen suolitulehduksen aiheuttaa eräs tietty bakteeri, <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>Ei. Potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärille välittömästi, jos heillä esiintyy fosfomysiinihoidon aikana tai pian sen jälkeen vaikeaa ja pitkittyntä ripulia, johon saattaa liittyä kuumetta.</p> <p>Tässä tapauksissa fosfomysiinihoito on ehkä lopetettava heti ja lääkäri harkitsee lääkettä, joka tehoaa pseudomembranoottista koliittia aiheuttavaan bakteeriin. Potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärille heti, jos heillä esiintyy vaikeaa ja pitkittyntä ripulia, johon saattaa liittyä kuumetta. Jos sitä esiintyy, potilaiden ei pidä ottaa suolen toimintaa estäviä (antiperistalttisia)</p>
<p>Käyttö potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (Munuaisten vajaatoiminta)</p>	<p>Fosfomysiini erittyy munuaisten kautta.</p>	<p>Kyllä. Fosfomysiinin annostusta on ehkä muutettava, jos potilaan munuaisten toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärille munuaisvaivoistaan.</p>
<p>Maksaan liittyvät haittavaikutukset (Maksatoksisuus, mukaan lukien rasvamaksa ja hepatiitti)</p>	<p>Veren korkeita maksaentsyymipitoisuuksia, joihin mahdollisesti liittyy maksavaivoja, voi esiintyä melko harvoin (esiintyy alle 1 henkilöllä 100:sta). Harvemmin saattaa esiintyä maksasairauksia, kuten esimerkiksi rasvamaksa ja maksatulehdus</p>	<p>Ei; potilaita kehoitetaan kertomaan lääkärille välittömästi huomattaessaan keltaisuutta (ikterus, keltatauti) ihossa tai silmänvalkuaisissa. Keltaisuus voi olla varhainen merkki maksaongelmista.</p>

<p>Vereen ja imukudokseen liittyvät haittavaikutukset (Hematologiset reaktiot, mukaan lukien aplastinen anemia, agranulosytoosi ja pansytopenia)</p>	<p>Hematologisia reaktioita, ml. verisolumäärän voimakasta vähenemistä, joka voi aiheuttaa heikkoutta, mustelmia tai altistaa infektiolle (aplastinen anemia), ja vaikeaa valkosolujen vähenemistä, jolloin infektiot ovat todennäköisempiä (agranulosytoosi), tai verisolujen vaikeaa vähenemistä, joka voi aiheuttaa verenvuotoa, mustelmia tai infektiotalttiuden lisääntymistä (pansytopenia), voi esiintyä harvoin (alle 1 henkilöllä 1000:sta) tai niiden esiintyvyyttä ei tunneta. Näiden reaktioiden tunnistettavia oireita voivat olla esim. kalpea iho, heikkous tai hengästyneisyys ja verenvuoto, mustelmat ja infektiotalttiuden lisääntyminen.</p>	<p>Ei. Potilaita kehoitetaan kertomaan heti lääkärille, jos he huomaavat ihon kalpeutta, heikkouden tunnetta tai hengästyneisyyttä ja/tai verenvuotoja, mustelmia ja infektioiden lisääntymistä tavanomaiseen verrattuna. Näiden oireiden syynä voi olla verisolujen määrän väheneminen ja/tai valkosolujen tai verihiutaleiden alhainen määrä.</p>
---	--	---

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään <i>(mukaan lukien syy sille, miksi sitä pidetään mahdollisena riskinä)</i>
Resistenssin kehittyminen	<p>Muiden bakteerilääkkeiden lailla myös fosfomysiinin teho voi ajan myötä heikentyä, koska bakteerit voivat kehittää vastustuskyvyn lääkkeelle. Bakteereilla on kuvattu vastustuskykyä fosfomysiinille, mutta eri bakteerilajien vastustuskyky voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti.</p> <p>Potilaille kerrotaan, että lääkäri päättää hoidon kestosta, ja että hoitajakson loppuun saattaminen lääkärin ohjeiden mukaan on tärkeää. Muiden antibioottien antaminen fosfomysiinin kanssa voi vähentää vastustuskykyisten bakteerien esiintyvyyttä hoidon aikana.</p>

Anto valtimoon	<p>Koska fosfomysiinin tahaton anto valtimoon voi aiheuttaa vaurioita, on erittäin tärkeää varmistaa, että fosfomysiiniä annetaan vain laskimoon.</p> <p>Potilaille kerrotaan, että lääkäri tai sairaanhoitaja antaa fosfomysiiniä infuusiona laskimoon. Lääkäreitä neuvotaan antamaan fosfomysiiniä vain laskimoon.</p>
----------------	--

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille	<p>Fosfomysiinin käytön turvallisuudesta raskaana oleville naisille on tällä hetkellä vain vähän tietoja. Tiedetään kuitenkin, että fosfomysiini kulkeutuu äidin verenkierrosta sikiön verenkiertoon. Lääkäreille annettu suositus on, että fosfomysiiniä ei pidä määrätä raskaana oleville naisille, ellei hyöty ole riskiä suurempi.</p> <p>Ihmisen rintamaidon fosfomysiinipitoisuudet ovat pieniä (noin 8 % sen pitoisuuksista veressä). Tämän vuoksi fosfomysiiniä ei pidä antaa imetyksen aikana, ellei hyöty ole riskiä suurempi.</p>
Fosfomysiinin käyttö lapsille, joilla on munuaissairauksia (munuaisten vajaatoiminta)	<p>Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei voida antaa annossuosituksia.</p> <p>Kliinisiä tietoja koskien munuaisten vajaatoimintaa sairastavia lapsia ja vastasyntyneitä ei tällä hetkellä ole. Tehoa ja turvallisuutta ei vielä ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>Potilaita kehoitetaan kertomaan lääkäreille munuaisvaivoistaan.</p>
Vähäiset turvallisuustiedot erityisesti annoksista, jotka ylittävät 16 g/vrk	<p>Tällä hetkellä on vain vähän tietoa saatavana suurten fosfomysiiniannosten turvallisuudesta varsinkin annoksilla, jotka ylittävät 16 g/vrk. Yksittäiset annokset eivät saa olla suurempia kuin 8 g.</p> <p>Potilaita kehoitetaan kysymään välittömästi lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos he arvelevat, että heille on annettu liikaa fosfomysiiniä. Lisäksi potilaita kehoitetaan ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy tiettyjä annokseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. vaikea ja pitkittynyt ripuli, keltaisuus, sekavuus, lihasten nykiminen tai sydämen rytmihäiriöt).</p>

6.2.5. Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi turvallisuushuolenaiheittain

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat

tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

6.2.6. Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Koska fosfomysiinin teho- ja turvallisuusprofiili on tunnetaan hyvin, myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia ei tällä hetkellä ole suunnitteilla.

6.2.7. Yhteenvedo riskinhallintasuunnitelman päivityksistä

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	31.12.2014	<p><u>Tunnistetut riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veren korkea natrium- tai alhainen kaliumpitoisuus (hypernatremia ja/tai hypokalemia) • Vakava allerginen reaktio (anafylaktinen sokki) • Vakava suolitulehdus (pseudomembranoottinen koliitti) • Käyttö potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (munuaisten vajaatoiminta) • Anto valtimoon • Maksaan liittyvät haittavaikutukset (maksatoksisuus, ml. rasvamaksa ja hepatiitti) • Vereen ja imukudoksen liittyvät haittavaikutukset (Hematologiset reaktiot, mukaan lukien aplastinen anemia, agranulosytoosi ja pansytopenia) <p><u>Mahdolliset riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistenssin kehittyminen <p><u>Puuttuvat tiedot</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raskaana olevat tai imettävät naiset • Käyttö lapsille, joilla on munuaissairauksia (munuaisten vajaatoiminta) • Vähäiset turvallisuustiedot erityisesti annoksista, jotka ylittävät 16 g/vrk 	<p>InfectoPharmilla on kahden fosfomysiiniä sisältävän valmisteen myyntilupa. Tämä riskinhallintasuunnitelma (RMP) on näiden valmisteiden toinen RMP.</p>
1.0	10.4.2015	<p>”Anto valtimoon” muutettu tunnistetusta riskistä mahdolliseksi riskiksi</p>	

Fosfomysiiniä koskeva riskinhallintasuunnitelma

1.0	26.5.2015	<ul style="list-style-type: none"> - Yhdistelmähoitoa koskenut huomautus poistettiin osassa I olevasta katsauksesta päivitetyn valmisteyhteenvedon muutoksen mukaisesti - ”Annostus”-kohta muutettiin päivitetyn valmisteyhteenvedon mukaiseksi (selvennys siitä, että munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aloitusannos ei saa ylittää 8 g:aa). Koska kauppanimet vaihtelevat maasta riippuen, nimi ”Fomicyt” tai ”Fosfomycin” korvattiin <TRADENAME>-tekstillä. - Ristiviitteiden toimituksellisia korjauksia ja muutoksia. - Liitteen 2 päivitys (päivitetty valmisteyhteenvedo) 	
1.0	1.6.2015	<ul style="list-style-type: none"> - Kauppanimen lisääminen RMS:n kansisivulle 	
1.0	2.6.2015	<ul style="list-style-type: none"> - Valmisteen kaikkien kauppanimien lisääminen MHRA:n pyynnön mukaisesti 	
1.0	8.6.2015	<ul style="list-style-type: none"> - Liitteen 2 päivitys (päivitetty valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste) 	