

6.2. Delområden av en offentlig sammanfattning

6.2.1. Information om sjukdomsförekomst

Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml pulver till infusionsvätska lösning är godkänt för intravenös administrering som ett andrahandsalternativ till behandling av bakteriella infektioner, inklusive osteomyelit, komplicerade urinvägsinfektioner, vårdrelaterad nedre luftvägsinfektioner, bakteriell meningit och bakteriemi i samband med någon av ovannämnda infektioner.

Osteomyelit

- Osteomyelit eller beninflammation är en infektion i skelettet som kan förekomma i alla åldrar, vanligtvis orsakad av bakterier. Bakterier som orsakar osteomyelit kan tränga in i skelettet från blodomloppet, genom en skada eller vid ortopedisk kirurgi.
- I Västeuropa uppsöker uppskattningsvis cirka 9–10 av 100 000 invånare per år sjukhus för osteomyelit (t.ex. 5000 personer varje år i England) [1].

Komplicerade urinvägsinfektioner

- Urinvägsinfektioner omfattar infektioner i njurarna och i urinblåsan orsakade av olika bakterier.
- De tillhör den vanligaste bakteriella infektionen i den allmänna populationen. I USA stod urinvägsinfektioner för cirka 7 miljoner vårdbesök varje år och 1 miljon besök till akutmottagningar, totalt sett 100 000 sjukhusinläggningar [3].

Vårdrelaterade nedre luftvägsinfektioner

- Vårdrelaterad eller sjukhusförvärd lunginflammation definieras som lunginflammation vars första kliniska symtom uppträder tidigast 48 timmar efter intagning på sjukhus eller flera veckor eller månader efter utskrivning [2].
- På intensivvårdsavdelning var antalet lunginflammationer för patienter som fick konstgjord andning 5,4 per 1000 dagar i respirator. För patienter som inte fick konstgjord andning var antalet lunginflammationer 0,6 per 1000 patientdagar. Därtill kommer lunginflammationer från patienter på intensivvårdsavdelning som inte behandlades i respirator och från patienter från andra avdelningar. Sammantaget beräknas att det sker cirka 40 000 sjukhusförvärdade lunginflammationer per år i Tyskland [2].

Bakteriell meningit

- Meningit orsakas av inflammation och svullnad i de skyddande membran som omger och skyddar hjärnan och ryggmärgen, de så kallade meningerna. Detta sker vanligtvis på grund av en infektion i vätskan som omger hjärnan och ryggmärgen och som orsakas av bakteriella mikrober (patogener). Bakteriell meningit är ett livshotande tillstånd som behöver fastställas snabbt och behandlas med antibiotika [4, 5, 6, 7].
- Förekomsten i Västeuropa uppskattas till 3 till 5 fall per 100 000 invånare per år (t.ex. 2000 till 3200 fall per år i Storbritannien). Frekvensen är högre bland barn (cirka 21 av 100 000 barn per år).

Bakteriemi i samband med någon av ovannämnda infektioner

- Samtliga av de infektioner som beskrivs ovan, dvs. komplicerade urinvägsinfektioner, vårdrelaterade nedre luftvägsinfektioner och, mer frekvent, akut osteomyelit och bakteriell meningit, kan vara associerade med bakteriemi, vilket definieras som förekomst av bakteriella patogener i blodet.
- Bakteriemi kan innebära svåra komplikationer inklusive livshotande systemisk immunreaktion vilket kallas sepsis, septisk chock eller infektion i olika separata organ från den ursprungliga infektionskällan i blodomloppet.

6.2.2. Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Fosfomyin tillhör en grupp av läkemedel som kallas antibiotika. Det verkar genom att döda vissa grupper av bakterier (mikrober) som orsakar allvarliga infektionssjukdomar. En infektionssjukdom som inte behandlas kan sprida sig i patientens kropp och kan vara livshotande. Det är viktigt att patienten får effektiv behandling för detta tillstånd. Fosfomyin ges som en intravenös infusion (ett dropp) av läkare eller sjuksköterska. Fosfomyin har använts i mer än 40 år för intravenös behandling av allvarliga och komplicerade bakteriella infektioner. Effekt och säkerhet för fosfomyin har fastställts i mer än 60 kliniska prövningar (bland mer än 1600 patienter) de flesta genomförda på 1970-talet och 1980-talet. Sjukdomsförbättring visades i ett ansevärt antal av dessa studier och en gynnsam effekt sågs även vad avser utrotning av bakterier. Mikrobiologiska undersökningar under de senaste årtionden tyder på det endast skett relativt små förändringar fosfomyins aktivitet mot de relevanta patogenerna, inklusive problematiska organismer resistenta mot standard antibiotikaregim. Fosfomyin är därför indicerat när det anses olämpligt att använda standard eller förstalinjens antibakteriella medel, eller när dessa alternativa antibakteriella medel inte har visat effekt.

6.2.3. Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Fosfomyin är ett behandlingsalternativ när det anses olämpligt att använda standard- eller förstahandsval för antibakteriella medel, eller när dessa alternativa antibakteriella medel inte har visat effekt. Orsaken till varför fosfomyin anses vara ett s.k. ”andrahandsval” för antibiotikum är de begränsade kliniska data som finns tillgängliga till stöd för effekt och säkerhet för detta antibiotikum, enligt vad som redan behandlats i avsnitt 6.2.2. I synnerhet är behandlingsrekommendationer för barn och för patienter med nedsatt njurfunktion (njurproblem) baserade på begränsade kliniska data. Säkerhet och effekt har inte undersökts för barn med olika stadier av njursvikt. Behandlingsrekommendationer för vuxna patienter på njurersättningssterapi (t.ex. dialys) är endast tillgängliga för en del men inte för alla de olika procedurer som upprättats för att hjälpa patienter med njursvikt.

Fosfomyin kan användas för behandling av infektioner med bakterier som är resistenta mot andra antibiotika. Resistens även mot fosfomyin har dock rapporterats.

6.2.4. Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Höga nivåer av natrium eller låga nivåer av kalium i blodet (hypernatremi/hypokalemi)	Fosfomycinlösningen har en hög halt natrium som tillförs till blodomloppet genom infusion och som i sin tur kan orsaka för stor utsöndring av kalium från blodet. Dessa effekter är mindre vanliga (förekommer hos mindre än 1 person av 100) och känns igen på symtom som förvirring, muskelryckningar eller onormal hjärtrytm. Patienter som har höga natriumkoncentrationer i blodet före fosfomycin-behandling löper särskild risk	Ja, läkare uppmanas att överväga att rekommendera en natriumfattig kost, kaliumtillskott och övervakning av serumkoncentrationer av natrium och kalium samt vätskebalans under behandling. Fosfomycin ska användas med försiktighet till patienter med hjärtproblem, högt blodtryck, en viss hormonsjukdom (hyperaldosteronism), höga nivåer av natrium i blodet före behandling och vätskeansamling i lungorna (lungödem) Patienten ska omedelbart tala om för läkaren om förvirring, muskelryckningar eller onormal hjärtrytm förekommer.
Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock)	Mycket sällsynta fall av allvarliga allergiska reaktioner (förekommer hos mindre än 1 person av 10 000). Dessa kännetecknas av symtom som t.ex. andnings- eller sväljsvårigheter, plötsliga rosslingar, yrsel, svullnad i ögonlock, ansikte, läppar eller tunga, hudutslag eller klåda.	Nej, patienter med känd allergi mot fosfomycin ska inte behandlas med detta antibiotikum och patienter uppmanas att genast informera läkare vid symtom på en allergisk reaktion. I detta fall kan infusionen behöva avbrytas omedelbart.
Allvarlig tarminflammation (pseudomembranös kolit)	Pseudomembranös kolit, vilket yttrar sig som svår och ihållande diarré som kan vara kopplad till	Nej, patienter uppmanas att omedelbart tala om för läkaren om svår och ihållande diarré med eller

	<p>buksmärta eller feber, kan förekomma, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.</p> <p>Pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel inklusive fosfomycin, och kan vara lindrig till livshotande. Denna typ av tarminflammation orsakas av en särskild bakterie som kallas <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>utan feber förekommer kort efter fosfomycinbehandling.</p> <p>I detta fall kan fosfomycinbehandlingen behövas avbrytas omedelbart och läkaren kommer att överväga särskild behandling mot bakterien som orsakar pseudomembranös kolit. Patienter uppmanas att omedelbart tala om för läkare vid svår och ihållande diarré med eller utan feber. I detta fall ska patienter inte ta läkemedel mot diarré som hämmar tarmrörelsen (antidiarroika).</p>
Användning till patienter med nedsatt njurfunktion (njurinsufficiens)	Fosfomycin utsöndras via njurarna.	Ja, dosen fosfomycin måste modifieras om patientens njurfunktion är måttligt till gravt nedsatt. Patienter uppmanas att informera läkare om njurproblem.
Biverkningar, levern	Mindre vanliga fall av höga nivåer av leverenzymmer i blodet, möjligen i samband med leverproblem, kan förekomma (förekommer hos mindre än 1 av 100 personer). Mindre frekvent kan leverproblem som t.ex. fettlever och leverinflammation (hepatit) förekomma.	Nej, patienter uppmanas att omedelbart tala om för läkare om de märker gulfärgning i hud eller ögonvitor (gulsot) vilket kan vara ett tidigt tecken på leverproblem.
Biverkningar, blodet och lymfsystemet (hematologiska reaktioner, inklusive aplastisk anemi, agranulocytos och pacytopeni)	Hematologiska reaktioner, inklusive allvarlig minskning i antalet blodkroppar, vilket kan orsaka svaghet, blåmärken eller ökad infektionsrisk (aplastisk anemi) och allvarligt reducerat antal vita blodkroppar vilket ökar risken för infektioner (agranulocytos) eller allvarligt reducerat antal blodkroppar vilket i sin tur kan orsaka svaghet	Nej, patienter uppmanas att omedelbart tala om för läkare om de märker blek hud, svaghet eller andfåddhet och/eller blödning, blåmärken eller fler infektioner än vanligt på grund av ett minskat antal i blodkroppar och/eller kan orsakas av ett lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar.

	blåmärken eller ökad infektionsrisk (pancytopeni) kan förekomma i sällsynta fall (förekommer hos mindre än 1 person av 1000) respektive utan känd frekvens. Dessa kännetecknas av symtom som blekhet, svaghet, andfåddhet och blödning respektive fler infektioner är vanligt.	
--	--	--

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt <i>(inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)</i>
Resistens-utveckling	Liksom för många andra antibakteriella medel kan effekten av fosfomycin avta över tiden eftersom bakterier kan utveckla resistens mot detta läkemedel. Resistens mot fosfomycin hos bakterier har beskrivits men kan variera geografiskt och över tiden för utvalda arter. Patienter informeras att läkaren fastställer behandlingstiden och att det är viktigt att fullborda hela kuren enligt läkarens ordination. Samtidig behandling med andra antibiotika kan minska förekomst av resistent bakterier under behandling.
Intra-arteriell administrering	Eftersom skadliga effekter kan uppstå från oavsiktlig intra-arteriell administrering av fosfomycin är det ytterst viktigt att försäkra sig om att fosfomycin endast ges i en ven. Patienter informeras att fosfomycin ges som en intravenös infusion av läkare eller sjuksköterska. Läkare instrueras att enbart administrera fosfomycin intravenöst

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning under graviditet och amning	Det finns begränsad information om säkerhet för fosfomycin för gravida kvinnor. Det är dock känt att fosfomycin övergår från moderns blodcirkulation till fostrets. Rekommendationer ges att fosfomycin inte ska förskrivas till gravida kvinnor såvida inte nytta överväger risken.
	Fosfomycinkoncentrationer i bröstmjolk är låga (cirka 8 % av koncentrationerna i blodet). Fosfomycin ska därför inte ges under amning såvida inte nytta överväger risken
Användning av fosfomycin till barn med njurproblem (nedsatt njurfunktion)	Inga doseringsrekommendationer kan ges för barn med nedsatt njurfunktion. Kliniska uppgifter för barn och nyfödda spädbarn med nedsatt njurfunktion sankas för närvarande. Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts i kliniska prövningar.

	Patienter uppmanas att informera läkare om njurproblem.
Begränsade data särskilt för höga doser över 16 g/dag	För närvarande finns endast begränsade uppgifter om säkerhet för fosfomycin med höga doser över 16 g/dag tillgängliga. Enstaka doser får inte överstiga 8 g. Patienter uppmanas att meddela sjukvårdspersonal omedelbart om de tror att de har fått för stor mängd fosfomycin. Patienter uppmanas dessutom att omedelbart kontakta läkare om vissa dosrelaterade biverkningar (t.ex. sår och ihållande diarré, gulsot, förvirring, muskelryckningar eller onormal hjärtrytm) förekommer.

6.2.5. Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Alla läkemedel har en produktresumé vilket ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal uppgifter om hur läkemedlet ska användas, risker med läkemedlet och rekommendationer för hur riskerna minimeras. En förkortad version av denna på lekmansspråk finns tillgänglig i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument benämns riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Fosfomycin Infectopharm 40 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning godkänd för InfectoPharm av den Finska läkemedelmyndigheten Fimea finns på www.fimea.fi.

Det finns inga ytterligare riskminimeringsåtgärder för detta läkemedel.

6.2.6. Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

På grund av de väldokumenterade säkerhets- och effektprofilerna för fosfomycin finns det inga planerade studier efter godkännandet för försäljning.

6.2.7. Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Version	Datum	Säkerhetsrisker	Kommentar
1.0	31 dec 2014	<u>Identifierade risker</u> <ul style="list-style-type: none"> • Höga nivåer av natrium eller låga nivåer av kalium i blodet (hypernatremi/hypokalemi) • Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock) • Allvarlig tarminflammation (pseudomembranös kolit) • Användning till patienter med nedsatt njurfunktion (njurinsufficiens) • Intra-arteriell administrering • Leverbiverkningar • Blodet och lymfsystemet, biverkningar (hematologiska reaktioner, inklusive aplastisk anemi, agranulocytos och 	Denna riskminimeringsplan utgör den andra för läkemedel innehållande fosfomycin för vilket InfectoPharm är innehavaren av godkännandet för försäljning,

		<p>pancytopeni)</p> <p><u>Möjliga risker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistensutveckling <p><u>Saknad information</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Graviditet och amning • Användning till barn med njurproblem (nedsatt njurfunktion) • Begränsade data särskilt för höga doser över 16 g/dag. 	
1.0	10 apr 2015	Ändring av intra-arteriell administrering från identifierad risk till möjlig risk	
1.0	26 maj 2015	<ul style="list-style-type: none"> - Kommentar om kombinationsbehandling togs bort från del I av produktöversikten i enlighet med den uppdaterade produktresumén - Avsnittet om dosering anpassades till uppdaterad produktresumé (klargörande att laddningsdos hos patienter med nedsatt njurfunktion inte får överstiga 8 g). - Eftersom varumärken i de olika länderna skiljer sig åt inkluderades platshållaren <TRADENAME> istället för ”Fomicyt” eller ”Fosfomyin”. - Redigeringsändringar och anpassningar för korsreferenser. - Uppdatering av bilaga 2 (uppdaterad produktresumé) 	
1.0	1 juni 2015	- Medtagande av varunamn i riskhanteringsplanen på omslag	
1.0	2 juni 2015	- Medtagande av alla handelsnamn enligt begäran av MHRA	
1.0	8 juni 2015	- Uppdatering av bilaga 2 (uppdaterad produktresumé och bipacksedel)	