

 13. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fosfomycin "Infectopharm", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30424

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fosfomycin "Infectopharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg fosfomycin.

Hver flaske med 2,69 g pulver indeholder 2,64 g dinatriumfosfomycin, svarende til 2 g fosfomycin og 0,64 g natrium, til opløsning i 50 ml solvens.

Hver flaske med 5,38 g pulver indeholder 5,28 g dinatriumfosfomycin, svarende til 4 g fosfomycin og 1,28 g natrium, til opløsning i 100 ml solvens.

Hver flaske med 10,76 g pulver indeholder 10,56 g dinatriumfosfomycin, svarende til 8 g fosfomycin og 2,56 g natrium, til opløsning i 200 ml solvens.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt og cremefarvet pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fosfomycin "Infectopharm"er indiceret hos alle aldersgrupper til behandling af følgende infektioner, når det betragtes som værende uhensigtsmæssigt at bruge antibakterielle midler, som almindeligvis er anbefalet som indledende behandling af disse infektioner (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

* komplicerede urinvejsinfektioner
* infektiv endocarditis
* infektioner i knogler og led
* hospitalserhvervet lungebetændelse, herunder respiratorrelateret lungebetændelse
* komplicerede infektioner i hud og bløddele
* bakteriel meningitis
* komplicerede intraabdominale infektioner
* bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med, eller mistænkes at være forbundet med nogen af ovenstående infektioner

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den daglige dosis fosfomycin bestemmes ud fra indikationen, sværhedsgraden og infektionsstedet, patogenets/patogenernes følsomhed over for fosfomycin og nyrefunktionen. Hos børn afhænger det endvidere af alder og kropsvægt.

*Voksne og unge (≥ 12 år) (≥ 40 kg):*

De generelle doseringsretningslinjer for voksne og unge med estimeret kreatininclearance > 80 ml/min er som følger:

**Tabel 1 – dosering hos voksne og unge med CrCl > 80 ml/min**

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation**  | **Daglig dosis** |
| Kompliceret urinvejsinfektion  | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Infektiv endocarditis | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Infektioner i knogler og led | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Hospitalserhvervet lungebetændelse, herunder respiratorrelateret lungebetændelse | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Komplicerede infektioner i hud og bløddele | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Bakteriel meningitis | 16-24 g a i 3-4 opdelte doser |
| Komplicerede intraabdominale infektioner | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |
| Bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med, eller mistænkes at være forbundet med nogen af ovenstående infektioner | 12-24 g a i 2-3 opdelte doser |

Individuelle doser må ikke overstige 8 g.

a Højdosisregimet i 3 opdelte doser skal benyttes til alvorlige infektioner, der forventes eller vides at være forårsaget af mindre følsomme bakterier.

Der er begrænsede data især for doser over 16 g/dag. Særlig forsigtighed tilrådes ved ordination af sådanne doser.

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden skal tage hensyn til infektionstypen, infektionens sværhedsgrad samt patientens kliniske respons.

*Ældre patienter*

De anbefalede doser for voksne bør anvendes hos ældre patienter. Forsigtighed tilrådes, når der overvejes anvendelse af doser i den højere ende af det anbefalede område (se også anbefalinger vedrørende dosering til patienter med nedsat nyrefunktion).

*Nedsat nyrefunktion*

Der anbefales ingen dosisjustering hos patienter med estimeret kreatininclearance mellem 40-80 ml/min. Der skal dog udvises forsigtighed i disse tilfælde, især ved overvejelse af doser i den højere ende af det anbefalede doseringsområde.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosen af fosfomycin justeres i henhold til graden af nedsat nyrefunktion.

Dosistitrering skal være baseret på kreatininclearance-værdier.

Tabel 2 viser de anbefalede dosisjusteringer for patienter med en CrCL under 40 ml/min:

**Tabel 2 – Dosisjusteringer for patienter med en CrCL under 40 ml/min**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CLCR patient** | **CLCR patient / CLCR normal** | **Anbefalet daglig dosisa** |
| 40 ml/min | 0,333 | 70 % (i 2-3 opdelte doser) |
| 30 ml/min | 0,250 | 60 % (i 2-3 opdelte doser) |
| 20 ml/min | 0,167 | 40 % (i 2-3 opdelte doser) |
| 10 ml/min | 0,083 | 20 % (i 1-2 opdelte doser) |

a Dosis udtrykkes som en andel af dosen, der ville have været anset som passende, hvis patientens nyrefunktion var normal som beregnet i henhold til Cockgroft-Gault-formlen.

Den første dosis (støddosis) skal øges med 100 %, men må ikke overskride 8 g.

*Patienter, som gennemgår nyresubstitutionsterapi*

Patienter, som får kronisk intermitterende dialyse (hver 48 timer), skal modtage 2 g fosfomycin ved slutningen af hver dialysebehandling.

Under kontinuerlig venovenøs hæmofiltration (CVVHF efter fortynding) elimineres fosfomycin effektivt. Patienter, som gennemgår CVVHF efter fortynding, kræver ikke dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Dosisanbefalinger er baseret på meget begrænsede data.

Nyfødte, spædbørn og børn < 12 år (< 40 kg)

Doseringen af fosfomycin hos børn bør baseres på alder og kropsvægt:

**Tabel 3 – Dosering hos børn og nyfødte**

|  |  |
| --- | --- |
| **Alder/vægt** | **Daglig dosis** |
| Præmature nyfødte (alder a < 40 uger)  | 100 mg/kg kropsvægt i 2 opdelte doser |
| Nyfødte (alder a 40-44 uger) | 200 mg/kg kropsvægt i 3 opdelte doser |
| Spædbørn 1-12 måneder (op til 10 kg kropsvægt) | 200-300 b mg/kg kropsvægt i 3 opdelte doser |
| Spædbørn og børn i alderen 1 ≤ 12 år (10 ≤ 40 kg kropsvægt) | 200-400 b mg/kg kropsvægt i 3-4 opdelte doser |

a Sum af gestationsalder og postnatal alder

b Højdosisregimet kan overvejes for svære infektioner og/eller alvorlige infektioner (såsom meningitis), især når de vides eller mistænkes at være forårsaget af organismer med moderat følsomhed.

Der kan ikke gives nogen dosisanbefalinger for børn med nedsat nyrefunktion.

Administration

Fosfomycin "Infectopharm" er beregnet til intravenøs anvendelse.

Varigheden af infusion skal være mindst 15 minutter for pakningsstørrelsen på 2 g, mindst 30 minutter for pakningsstørrelsen på 4 g, og mindst 60 minutter for pakningsstørrelsen på 8 g.

Da utilsigtet intraarteriel administration af produkter, der ikke er specifikt anbefalet til intraarteriel behandling, kan resultere i skadelige virkninger, er det vigtigt at sørge for, at fosfomycin kun administreres i vener.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko for selektion for resistens og behovet for kombinationsbehandling

*In vitro* har fosfomycin vist sig hurtigt at selektere for resistente mutanter. Desuden har brug af intravenøs fosfomycin alene været forbundet med selektion for resistens i kliniske forsøg. Når det er muligt, anbefales det, at fosfomycin administreres som en del af et kombinationsregime af antibakterielle lægemidler for at reducere risikoen for selektion for resistens.

Begrænsninger i de kliniske data

De kliniske data til understøttelse af brugen af intravenøs fosfomycin til behandling af nogle af de angivne indikationer er begrænset af mangel på tilstrækkelige randomiserede kontrollerede forsøg. Desuden er forskellige doseringsregimer blevet anvendt, og intet enkelt intravenøst doseringsregime er blevet stærkt understøttet af kliniske forsøgsdata. Det anbefales, at fosfomycin kun vælges til behandling af de angivne indikationer, når det betragtes som værende uhensigtsmæssigt at bruge antibakterielle lægemidler, som almindeligvis anbefales til indledende behandling af disse infektioner.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og undertiden dødelige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og anafylaktisk shock, kan forekomme under behandling med fosfomycin (se pkt. 4.3 og 4.8). Hvis sådanne reaktioner opstår, skal behandling med fosfomycin straks seponeres, og der skal iværksættes passende nødforanstaltninger.

*Clostridioides difficile*-associeret diarré

*Clostridioides difficile*-associeret kolitis og pseudomembranøs kolitis er blevet rapporteret med fosfomycin og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af fosfomycin. Seponering af behandlingen med fosfomycin og administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Natrium- og kaliumniveauer og risiko for natriumoverbelastning

Natrium- og kaliumniveauer bør monitoreres regelmæssigt hos patienter, der får fosfomycin, især under forlænget behandling. Grundet det høje indhold af natrium (0,32 gram) pr. gram fosfomycin, bør risikoen for hypernatriæmi og overhydrering vurderes inden start af behandling, især hos patienter med en anamnese med hjerteinsufficiens eller underliggende komorbiditeter, eksempelvis nefrotisk syndrom, levercirrose, hypertension, hyperaldosteronisme, lungeødem eller hypoalbuminæmi samt hos nyfødte på natriumbegrænset diæt. En kost med et lavt natriumindhold anbefales under behandling. En længere infusionsvarighed og/eller en reduktion af den individuelle dosis (med hyppigere administration) kan også overvejes. Fosfomycin kan nedsætte kaliumniveauer i serum eller plasma, så kaliumtilskud bør altid overvejes.

Hæmatologiske reaktioner (inklusive agranulocytose)

Hos patienter, som får fosfomycin intravenøst, er der forekommet hæmatologiske reaktioner, herunder neutropeni eller agranulocytose (se pkt. 4.8). Derfor bør leukocyttællingen overvåges med jævne mellemrum, og hvis sådanne reaktioner opstår, skal passende medicinsk behandling indledes.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, skal doseringen justeres i henhold til sværhedsgraden af nyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

1 g fosfomycin (svarende til 1,32 g dinatriumfosfomycin) indeholder 14 mmol (320 mg) natrium, svarende til 16  % af WHO’s anbefalede, maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium i kosten for en voksen. En flaske med 2 g fosfomycin indeholder 28 mmol (640 mg) natrium, en flaske med 4 g fosfomycin indeholder 56 mmol (1280 mg) natrium og en flaske med 8 g fosfomycin indeholder 111 mmol (2560 mg) natrium.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Specifikke betænkeligheder vedrørende INR-ubalance:

Der er blevet rapporteret adskillige tilfælde af øget oral antikoagulerende aktivitet hos patienter, som fik antibiotikabehandling. Sværhedsgraden af infektion eller inflammation, patientens alder og almentilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder er det vanskeligt at fastslå, i hvilken grad selve infektionen eller dens behandling spiller en rolle i INR-ubalancen. Dog er visse klasser af antibiotika mere involverede, især: fluoroquinoloner, makrolider, cycliner, cotrimoxazol og visse cefalosporiner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet:

Der foreligger ingen data om brugen af fosfomycin administreret intravenøst hos gravide kvinder. Fosfomycin krydser placenta. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Fosfomycin bør derfor ikke ordineres til gravide kvinder, medmindre fordelene opvejer risiciene.

Amning:

Efter administrationen af fosfomycin blev små mængder fundet i human mælk. Kun sparsomme oplysninger om brug af fosfomycin under amning er tilgængelige. Derfor anbefales denne behandling ikke som første valg til en kvinde, som ammer, især hvis hun ammer en præmatur eller nyfødt baby. Der blev ikke påvist en specifik risiko for et barn, der ammes, men, som med andre antibiotika bør en potentiel risiko for ændringer i spædbørns tarmflora tages i betragtning.

Fertilitet:

Ingen humane data er tilgængelige. I han- og hunrotter påvirkede oral administration af fosfomycin op til 1000 mg/kg/dag ikke fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke blevet udført nogen specifikke studier, men patienter bør informeres om, at forvirring og asteni er blevet rapporteret. Dette kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkniner under behandling er erytematøst hududslæt, ionforstyrrelser (se pkt. 4.4), reaktioner på injektionsstedet, dysgeusi og gastrointestinale forstyrrelser. Andre vigtige bivirkninger omfatter anafylaktisk chok, antibiotika-associeret kolitis og reduktion i antallet hvide blodlegemer (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet efter systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter aftagende sværhedsgrad.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke kendt | Agranulocytose (forbigående), leukopeni, trombocytopeni, neutropeni |
| **Immunsystemet** | Meget sjælden | Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk chok og overfølsomhed (se pkt. 4.4) |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Dysgeusi,  |
| Ikke almindelig | Hovedpine |
| **Undersøgelser** | Almindelig | Hypernatriæmi, hypokaliæmi\* (se pkt. 4.4) |
| **Mave-tarm-kanalen** | Ikke almindelig | Kvalme, opkastning, diarré |
| Ikke kendt | Antibiotika-associeret kolitis (se pkt. 4.4) |
| **Lever og galdeveje** | Ikke almindelig | Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (forbigående), forhøjede transaminaser (ALAT, ASAT), forhøjet gamma-GT  |
| Ikke kendt | Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** | Almindelig | Erytematøst udslæt |
| Ikke almindelig | Udslæt |
| Ikke kendt | Angioødem, pruritus, urticaria |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig | Flebitis på injektionsstedet |
| Ikke almindelig | Asteni |

\* se nedenstående afsnit (Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Hypokaliæmi kan resultere i diffuse symptomer, såsom svaghed, træthed eller ødem og/eller muskelspasmer. Svære former kan forårsage hyporefleksi og hjertearytmi. Hypernatriæmi kan være forbundet med tørst, hypertension og tegn på væskeophobning, såsom ødem (se pkt. 4.4). Svære former kan forårsage forvirring, hyperrefleksi, krampeanfald og koma.

Pædiatrisk population

Der foreligger begrænsede sikkerhedsoplysninger for den pædiatriske population. Frekvensen, typen og sværhedsgraden af bivirkninger kan forventes at svare til den voksne befolkning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Erfaring vedrørende overdosering af fosfomycin er begrænset. Tilfælde af hypotoni, somnolens, elektrolytforstyrrelser, trombocytopeni og hypoprotrombinæmi er blevet rapporteret med parenteral anvendelse af fosfomycin. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres (især for elektrolytniveauer i plasma/serum), og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Rehydrering anbefales for at fremme urinudskillelse af det aktive stof. Fosfomycin udskilles effektivt af kroppen ved hæmodialyse med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på cirka 4 timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug; andre antibacterica midler, ATC-kode: J01XX01.

Virkningsmekanisme

Fosfomycin udøver en baktericid effekt på prolifererende patogener ved at forhindre enzymsyntesen af bakteriens cellevæg. Fosfomycin hæmmer den første fase af syntesen af den intracellulære bakteriecellevæg ved at blokere syntesen af peptidoglycan.

Fosfomycin transporteres aktivt ind i bakteriens cellevæg via to forskellige transportsystemer (sn-glycerol-3-fosfat- og hexose-6-transportsystemerne).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Begrænsede data indikerer, at fosfomycin virker på tidsafhængig vis.

Mekanisme for resistens

Hovedmekanismen for resistens er en kromosommutation, som forårsager en ændring af de bakterielle transportsystemer for fosfomycin. Yderligere resistensmekanismer, som er affødt af plasmid eller transposon, forårsager enzymatisk inaktivering af fosfomycin ved henholdsvis at binde molekylet til glutathion eller at spalte kulstof-fosfor-bindingen i fosfomycin-molekylet.

Krydsresistens

Krydsresistens mellem fosfomycin og andre klasser af antibiotika er ikke kendt.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for intravenøs fosfomycin og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens for individuelle arter kan variere geografisk og over tid. Lokal information om resistenssituationen er derfor nødvendig, navnlig for at sørge for korrekt behandling af svære infektioner.

Nedenstående information giver kun en omtrentlig vejledning om sandsynligheden for mikroorganismens følsomhed over for fosfomycin.

**Sædvanligvis følsomme arter**

***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 for hvilke erhvervet 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*.*

**Arter med medfødt resistens**

***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 egenskaber**

Absorption

En enkelt intravenøs infusion af 4 g og 8 g fosfomycin hos unge raske mænd resulterede i maksimale serumkoncentrationer (Cmax) på hhv. ca. 200 og 400 μg/ml. Halveringstiden i serum var cirka 2 timer. Hos ældre og/eller kritisk syge mandlige og kvindelige forsøgspersoner, resulterede enkelte intravenøse doser på 8 g fosfomycin i gennemsnitlige Cmax og halveringstider i plasma på hhv. ca. 350-380 μg/ml og 3,6-3,8 timer.

*Fordeling*

Det tilsyneladende distributionsvolumen for fosfomycin er ca. 0,30 l/kg kropsvægt. Fosfomycin fordeles godt til væv. Høje koncentrationer opnås i øjne, knogler, sårsekreter, muskulatur, hud, underhud, lunger og galde. Hos patienter med betændt meninges, når koncentrationen i cerebrospinalvæske ca. 20-50 % af de tilsvarende serumniveauer. Fosfomycin krydser placentabarrieren. Små mængder blev fundet i human mælk (ca. 8 % af serumkoncentrationerne). Plasmaproteinbindingen er ubetydelig.

*Metabolisme*

Fosfomycin metaboliseres ikke af leveren og gennemgår ikke enterohepatisk cirkulation. Der forventes derfor ikke akkumulering hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Elimination*

80-90 % af mængden af fosfomycin administreret til raske voksne elimineres via nyrerne inden for 12 timer efter en enkelt intravenøs administration. En lille del af antibiotikummet kan dog findes i fæces (0,075 %). Fosfomycin metaboliseres ikke, dvs. det biologisk aktive stof elimineres. Hos patienter med normal eller let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 40 ml/min) udskilles ca. 50‑60 % af den samlede dosis inden for de første 3-4 timer.

*Linearitet*

Fosfomycin udviser lineære farmakokinetiske egenskaber efter intravenøs infusion af terapeutisk anvendte doser.

*Særlige populationer*

Der er meget begrænsede data tilgængelige for særlige populationer.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig udelukkende baseret på alder. Nyrefunktionen skal dog vurderes, og dosen reduceres, hvis der er tegn på nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Fosfomycins farmakokinetik hos børn og unge i alderen 3-15 år samt hos fuldbårne nyfødte med normal nyrefunktion er generelt den samme som for raske, voksne forsøgspersoner. Hos nyfødte og spædbørn op til 12 måneder med raske nyrer er den glomerulære filtrationshastighed imidlertid fysiologisk nedsat i forhold til hos ældre børn og voksne. Dette er forbundet med en forlængelse af eliminationshalveringstiden for fosfomycin, som er afhængig af nyrernes modningsstadie.

*Nyreinsufficiens*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationshalveringstiden forøget proportionalt i forhold til graden af nyreinsufficiens. Patienter med kreatininclearance-værdier på 40 ml/min eller derunder kræver dosisjustering (se også pkt. 4.2. "Nedsat nyrefunktion" for yderligere detaljer).

I et studie med 12 patienter, som blev behandlet med CVVHF, blev der anvendt sædvanlige polyetylensulfon hæmofiltre med en membranoverflade på 1,2 m2 og en gennemsnitlig ultrafiltreringshastighed på 25 ml/min. I dette kliniske miljø var middelværdierne for plasmaclearance og eliminationshalveringstid i plasma hhv. 100 ml/min. og 12 timer.

*Leverinsufficiens*

Der er ingen krav om dosisjustering hos patienter med leverinsufficiens, da fosfomycins farmakokinetik forbliver upåvirket i denne patientgruppe.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller reproduktionstoksicitet.

Der er ingen carcinogenicitetsdata tilgængelige for fosfomycin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ravsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Selvom der er ikke er konstateret nogen kemisk/farmaceutisk uforlignelighed, må opløsninger af Fosfomycin "Infectopharm" ikke blandes med andre parenterale tilberedninger med undtagelse af de i pkt. 6.6 nævnte.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Den kemiske og fysiske stabilitet i brug af den endeligt fortyndede opløsning, der fremstilles under aspetiske betingelser, er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C, hvis den beskyttes mod lys.

Mikrobiologisk skal produktet anvendes med det samme. Anvendes det ikke med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne før anvendelse brugerens ansvar og normalt ikke længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre tilberedningen udføres under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold af infusionsvæsken, opløsningen, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar glasflaske (type-I) med gummiprop (bromobutylgummi) og aftrækningshætte.

Indeholder

• 2 g (i 30 ml flaske) i pakninger à 10 flasker.

• 4 g (i 30 ml flaske) i pakninger à 10 flasker.

• eller 8 g (i 50 ml flaske) i pakninger à 1 eller 10 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Kun til engangsbrug.**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Tilberedning af infusionsvæske, opløsning

**Fosfomycin ”Infectopharm” skal rekonstitueres og fortyndes før administration.** Vand til injektionsvæsker og glucoseinfusion 50 mg/ml (5 %) eller glucoseinfusion 100 mg/ml (10 %) kan anvendes som solvens til rekonstitution og fortynding. Der må ikke anvendes solvenser indeholdende natriumchlorid (se pkt. 4.4).

Rekonstitution

Hætteglasset omrystes før rekonstitution for at løsne pulveret. Hætteglassene med 2 g eller 4 g rekonstitueres med 20 ml, og hætteglasset med 8 g med 40 ml solvens. Omrystes godt til opløsning. Der opstår en let opvarmning, når pulveret opløses.

**Forsigtig:** Denne midlertidige opløsning er ikke til direkte infusion. Hele opløsningen trækkes op af det oprindelige hætteglas. Den optrukne opløsning overføres til en infusionspose eller en andet egnet infusionsbeholder til yderligere fortynding på følgende måde.

Fortynding

Det rekonstituerede indhold af **hætteglassene med 2 g** overføres til en infusionsbeholder med yderligere **30 ml** solvens.

Det rekonstituerede indhold af **hætteglassene med 4 g** overføres til en infusionsbeholder med yderligere **80 ml** solvens.

Det rekonstituerede indhold af **hætteglassene med 8 g** overføres til en infusionsbeholder med yderligere **160 ml** solvens.

Den resulterende infusionsvæske, opløsning, er klar og farveløs til let gullig.

Forskydningsværdi

Forskydningsværdien for opløsningerne er 1 ml for pakningsstørrelsen med 2 g, 2 ml for pakningsstørrelsen med 4 g og 4 ml for pakningsstørrelsen med 8 g.

Disse volumener svarer til en forøgelse på 2 %. Det skal der tages hensyn til, såfremt hele volumen af den endeligt fortyndede opløsning ikke anvendes.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1

64646 Heppenheim

Tyskland

**Repræsentant**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58248

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. marts 2025