

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego InfectoSfos przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

InfectoSfos 40 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest zatwierdzony do podawania dożylnego jako leczenie drugiego rzutu w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym zapalenia szpiku kostnego, powikłanych zakażeń układu moczowego, szpitalnych zakażeń dolnych dróg oddechowych, bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemii powiązanej z zakażeniami wymienionymi powyżej.

Zapalenie szpiku kostnego

- Zapalenie szpiku kostnego lub zapalenie kości jest zakażeniem kości, mogącym wystąpić w każdym wieku, zazwyczaj spowodowanym przez bakterie. Bakterie wywołujące zapalenie szpiku kostnego mogą przedostać się do kości z krwiobiegu lub w wyniku urazu lub w czasie operacji ortopedycznej.
- Szacuje się, że w Europie Zachodniej około 9-10 na 100 000 mieszkańców na rok odwiedzi szpital z powodu zapalenia szpiku kostnego (np. 5 000 osób co roku w Anglii).

Powikłane zakażenie układu moczowego

- Zakażenia układu moczowego obejmują zakażenia nerek i pęcherza moczowego, spowodowane przez różne bakterie.
- Należą do najczęstszych zakażeń bakteryjnych w populacji ogólnej. W Stanach Zjednoczonych zakażenia układu moczowego były powodem prawie 7 milionów wizyt w gabinecie lekarskim co roku i 1 miliona wizyt na oddziale pomocy doraźnej, prowadzących do 100 000 hospitalizacji.

Szpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych

- Szpitalne zapalenie płuc jest zdefiniowane jako zakażenie płuc z pierwszymi objawami klinicznymi występującymi najwcześniej po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala lub tygodnie lub miesiące po wypisie ze szpitala.
- Na oddziałach intensywnej terapii liczba zakażeń płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie wynosiła 5,4 na 1 000 dni wentylacji. W przypadku pacjentów niepoddawanych wentylacji mechanicznej liczba zakażeń płuc wynosiła 0,6 na 1 000 pacjentodni. Ponadto zakażenia płuc pochodzą od pacjentów oddziałów intensywnej terapii, niepoddawanych wentylacji, i od pacjentów z innych oddziałów. Łącznie szacuje się, że występuje około 40 000 szpitalnych zakażeń płuc na rok w Niemczech.

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest chorobą spowodowaną przez stan zapalny i obrzęk błon ochronnych, pokrywających i chroniących mózg i rdzeń kręgowy, nazywanych oponami mózgowo-rdzeniowymi. Jest to zazwyczaj spowodowane zakażeniem płynu otaczającego mózg i rdzeń kręgowy, wywołanymi przez bakterie (patogeny). Bakteryjne zapalenie opon

mózgowo-rdzeniowych jest chorobą zagrażającą życiu, która wymaga szybkiego rozpoznania i leczenia antybiotykami.

- Częstość występowania w Europie Zachodniej szacuje się na 3-5 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok (np. 2 000-3 200 przypadków na rok w Wielkiej Brytanii). Częstość występowania jest większa u dzieci (około 21 na 100 000 dzieci na rok).

Bakteriemia powiązana z zakażeniami wymienionymi powyżej

- Wszystkie zakażenia opisane powyżej, tzn. powikłane zakażenia układu moczowego, szpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych, a nawet częściej ostre zapalenie szpiku kostnego i bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mogą być powiązane z bakteriemią, która jest zdefiniowana jako obecność bakterii we krwi.
- Bakteriemia może mieć poważne powikłania, w tym zagrażającą życiu ogólnoustrojową reakcję immunologiczną, nazywaną sepsą, wstrząs septyczny lub zakażenie różnych narządów, innych niż pierwotne źródło zakażenia krwiobiegu.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Fosfomycyna należy do grupy leków nazywanych antybiotykami. Działa poprzez zabijanie niektórych grup drobnoustrojów (bakterie), powodujących poważne choroby zakaźne. Nieleczona choroba zakaźna może rozprzestrzeniać się w całym organizmie pacjenta i może być śmiertelna. Ważne jest, aby pacjent otrzymywał skuteczne leczenie takiego stanu. Fosfomycyna jest podawana w postaci infuzji do żyły (kroplówka) przez lekarza lub pielęgniarkę.

Fosfomycyna jest stosowana od ponad 40 lat do leczenia dożylnego ciężkich i powikłanych infekcji bakteryjnych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fosfomycyny określono w ponad 60 badaniach klinicznych (z udziałem ponad 1 600 pacjentów), w większości przeprowadzanych w latach 70- i 80-tych XX wieku. Poprawę stanu chorego wykazano w znacznej liczbie tych badań i zaobserwowano również korzystny wpływ na wyeliminowanie bakterii. Badania mikrobiologiczne, przeprowadzane w ciągu ostatnich dziesięcioleci, wskazują, że występowały tylko raczej małe zmiany aktywności fosfomycyny przeciwko odpowiedzialnym patogenom, w tym organizmom sprawiającym trudności w leczeniu które są odporne na standardowe schematy antybiotykoterapii. Z tego powodu fosfomycyna jest wskazana w przypadkach, w których stosowanie leków przeciwbakteryjnych standardowych lub pierwszego rzutu jest uznawane za niewłaściwe lub w których te alternatywne leki przeciwbakteryjne nie wykazały skuteczności.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Fosfomycyna jest opcją leczenia w przypadkach, w których stosowanie leków przeciwbakteryjnych standardowych lub pierwszego rzutu jest uznawane za niewłaściwe lub w których te alternatywne leki przeciwbakteryjne nie wykazały skuteczności. Przyczyną traktowania fosfomycyny jako tak zwanego „antybiotyku drugiego rzutu” jest ograniczona baza dostępnych danych klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego antybiotyku, jak już wskazano w punkcie VI.2.2. Zwłaszcza zalecenia dotyczące dawkowania dla dzieci i dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (chorobami nerek) są oparte na

ograniczonych danych klinicznych. Bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie badano u dzieci z różnymi stadiami niewydolności nerek. Zalecenia dotyczące dawekowania u pacjentów dorosłych poddawanych leczeniu nerkozastępczemu (np. dializie) są dostępne tylko dla niektórych, ale nie wszystkich, różnych procedur stosowanych do pomocy osobom z niewydolnością nerek

Fosfomycynę można stosować do leczenia zakażeń spowodowanych przez bakterie, które są oporne na inne antybiotyki. Zgłaszano jednak również oporność na fosfomycynę.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Wysokie stężenie sodu we krwi lub niskie stężenie potasu we krwi (hipernatremia i (lub) hipokaliemia)	Roztwór fosfomycyny zawiera duże ilości sodu, dostarczanego do krwiobiegu w infuzji, co z kolei może powodować nadmierne usuwanie potasu z krwi. Te działania występują niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) i mogą być rozpoznane na podstawie takich objawów jak spleatanie, drżenie mięśni lub zaburzenia rytmu serca. Pacjenci z wysokim stężeniem sodu we krwi przed leczeniem fosfomycyny są szczególnie zagrożeni.	Tak, lekarze powinni rozważyć zalecanie diety o niskiej zawartości sodu, suplementację potasu i monitorowanie stężenia sodu i potasu w surowicy oraz bilansu wodnego w czasie leczenia. Fosfomycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami serca, wysokim ciśnieniem tętniczym krwi, określonym zaburzeniem układu hormonalnego (hiperaldosteronizm), wysokim stężeniem sodu we krwi przed leczeniem i nagromadzeniem płynu w płucach (obrzęk płuc). Pacjent powinien natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią u niego spleatanie, drżenie mięśni lub zaburzenia rytmu serca.
Ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny)	Ciężkie reakcje alergiczne mogą występować bardzo rzadko (nie częściej niż u 1 na 10 000 osób). Można je rozpoznać po takich objawach jak trudności z oddychaniem lub połykaniem, nagły	Nie, pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na fosfomycynę nie należy leczyć tym antybiotykiem i pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy reakcji

	świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk powiek, twarzy, warg lub języka, wysypka lub świąd.	alergiczej. W takim przypadku może być konieczne natychmiastowe przerwanie infuzji.
Ciężkie zapalenie jelita (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)	Może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, objawiające się jako ciężka i uporczywa biegunka, której towarzyszyć może ból brzucha lub gorączka, ale częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym fosfomycyny, obserwowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, o stopniu nasilenia od łagodnego do zagrażającego życiu. Ten rodzaj zapalenia jelita jest spowodowany przez bakterie o nazwie <i>Clostridium difficile</i> .	Nie, pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza, jeśli w czasie leczenia fosfomycyną lub krótko po nim wystąpi u nich ciężka i uporczywa biegunka z gorączką lub bez gorączki. W takim przypadku może być konieczne natychmiastowe przerwanie leczenia, a lekarz rozważy swoiste leczenie skierowane przeciwko bakteriom powodującym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi u nich ciężka i uporczywa biegunka z gorączką lub bez gorączki. W takim przypadku pacjenci nie powinni przyjmować leków przeciwbiegunkowych, które hamują ruchy jelitowe (leków antyperystaltycznych).
Stosowanie u pacjentów z ograniczoną czynnością nerek (zaburzenia czynności nerek)	Fosfomycyna jest wydalana przez nerki.	Tak, może być konieczne dostosowanie dawki fosfomycyny, jeśli czynność nerek pacjenta jest zmniejszona w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. Pacjentom zaleca się, aby informowali lekarza o chorobach nerek.
Działania niepożądane dotyczące wątroby (hepatotoksyczność, w tym stłuszczenie wątroby i zapalenie wątroby)	Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) może wystąpić wysoki poziom enzymów wątrobowych we krwi, prawdopodobnie związany z problemami z	Nie, pacjentom zaleca się, aby natychmiast poinformowali lekarza, jeśli zaobserwują zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka), co może być

	wątrową. Rzadziej mogą występować takie choroby wątroby jak stłuszczenie wątroby i zapalenie wątroby.	wczesną oznaką chorób wątroby.
Działanie niepożądane dotyczące krwi i układu chłonnego (reakcje hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia)	Reakcje hematologiczne, w tym znaczne zmniejszenie liczby krwinek, mogące powodować osłabienie, powstawanie siniaków lub większą podatność na zakażenia (niedokrwistość aplastyczna) oraz znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek, powodujące większą podatność na zakażenia (agranulocytoza) oraz znaczne zmniejszenie liczby krwinek, mogące powodować osłabienie, powstawanie siniaków lub większą podatność na zakażenia (pancytopenia), mogą występować odpowiednio rzadko (nie częściej niż u 1 na 1 000 osób) i z nieznaną częstością. Można je rozpoznać po takich objawach jak odpowiednio bladość skóry, osłabienie lub duszność oraz krwawienie, powstawanie siniaków i częstsze zakażenie niż zwykle.	Nie, pacjentom zaleca się, aby natychmiast poinformowali lekarza, jeśli zaobserwują bladość skóry, osłabienie lub duszność i (lub) krwawienie, powstawanie siniaków i więcej zakażeń niż zwykle, co jest prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem liczby krwinek i (lub) może być spowodowane małą liczbą białych krwinek lub płytek krwi.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Rozwój oporności	<p>Jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność fosfomicyny może zmniejszyć się z czasem, ponieważ bakterie mogą rozwinąć oporność na ten lek. Opisywano oporność bakterii na fosfomicynę, ale może ona różnić się w zależności od położenia geograficznego i czasu dla wybranych gatunków.</p> <p>Pacjenci są informowani, że lekarz podejmuje decyzję o czasie trwania leczenia i że ważne jest ukończenie całego cyklu leczenia zgodnie z zaleceniem lekarza. Skojarzenie fosfomicyny z innymi</p>

	antybiotykami może zmniejszyć występowanie opornych bakterii w czasie leczenia.
Podanie dotętnicze	<p>Ponieważ przypadkowe podanie dotętnicze fosfomycyny może prowadzić do uszkodzeń, niezbędne jest zapewnienie, aby fosfomycyna była podawana tylko dożylnie.</p> <p>Pacjenci są informowani, że fosfomycyna jest podawana w postaci infuzji do żyły przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarze są poinformowani o podawaniu fosfomycyny tylko dożylnie.</p>

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u kobiet w okresie ciąży i karmiących piersią	<p>Dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny u kobiet w okresie ciąży. Jednak wiadomo, że fosfomycyna przenika z układu krążenia matki do układu krążenia płodu. Podane jest zalecenie, że nie należy przepisywać fosfomycyny kobietom w okresie ciąży, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>Stężenie fosfomycyny w mleku ludzkim jest niskie (około 8% stężenia we krwi). Fosfomycyny nie należy z tego powodu podawać kobietom karmiącym piersią, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.</p>
Stosowanie fosfomycyny u dzieci z chorobami nerek (zaburzenia czynności nerek)	<p>Nie można podać zaleceń dotyczących dawki dla dzieci z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Obecnie brak jest danych klinicznych dotyczących dzieci i noworodków z zaburzeniami czynności nerek. Nie określono dotychczas w badaniach klinicznych bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.</p> <p>Pacjenci powinni informować lekarza o chorobach nerek.</p>
Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, w szczególności dla dawek przekraczających 16 g/dobę	<p>Obecnie dostępne są tylko ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny, w szczególności dla dawek przekraczających 16 g/dobę. Pojedyncze dawki nie mogą przekraczać 8 g.</p> <p>Pacjenci powinni natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli uważają, że otrzymali za dużo fosfomycyny. Ponadto pacjentom zaleca się, aby skontaktowali się natychmiast z lekarzem, jeśli wystąpią u nich określone działania niepożądane związane z dawką (np. ciężka i uporczywa biegunka, żółtaczka, splątanie, drżenie mięśni lub zaburzenia rytmu serca).</p>

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia, dotyczące sposobu stosowania leku, jego ryzyka i zaleceń w celu jego

minimalizacji. Skrócona wersja charakterystyki, sporządzona w języku niefachowym, jest zawarta w ulotce dla pacjenta. Działania podane w tych dokumentach są znane jako aktywności minimalizujące ryzyko.

Charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) i ulotkę dla pacjenta dla produktu InfectoFos 40 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zatwierdzoną przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych można znaleźć na stronie:

<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/>

Dłaleku nie przewiduje się podejmowania żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Z powodu dobrze znanego profilu bezpieczeństwa i skuteczności fosfomycyny nie ma obecnie przewidywanych badań po wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	31. grudnia 2014	<p><u>Zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie stężenie sodu we krwi lub niskie stężenie potasu we krwi (hipernatremia i (lub) hipokaliemia) • ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) • ciężkie zapalenie jelita (rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego) • Stosowanie u pacjentów z ograniczoną czynnością nerek (zaburzenia czynności nerek) • Podanie dotętnicze • Działania niepożądane dotyczące wątroby (hepatotoksyczność, w tym stłuszczenie wątroby i zapalenie wątroby) • Działania niepożądane dotyczące krwi i układu chłonnego (reakcje hematologiczne, w tym niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza i pancytopenia) <p><u>Potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozwój oporności <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w okresie ciąży lub 	Niniejszy RMP jest drugim RMP dla produktów zawierających fosfomycynę, dla których InfectoPharm posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

		<p>karmiące piersią</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie u dzieci z chorobami nerek (zaburzenia czynności nerek) • Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, w szczególności dla wysokich dawek przekraczających 16 g/dobę 	
1.0	10. kwietnia 2015	Zmiana podania dotętniczego ze zidentyfikowanego ryzyka na potencjalne ryzyko	
1.0	26 maja 2015	<ul style="list-style-type: none"> - Komentarz dotyczący terapii skojarzonej usunięty z części I omówienia produktu zgodnie ze zaktualizowaną ChPL - Punkt dotyczący dawkowania dostosowany do zaktualizowanej ChPL (wyjaśnienie, że dawka nasycająca u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie może przekraczać 8 g). - Ponieważ nazwy handlowe są różne w różnych krajach, zamiast „Fomicyt” lub „Fosfomycin” użyto <tradenam>. - Korekty redakcyjne i adaptacje odsyłaczy. - Aktualizacja Aneksu 2 (zaktualizowana ChPLa) 	
1.0	01 czerwca 2015	- Dodanie nazwy handlowej w RMS na stronie tytułowej.	
1.0	02 czerwca 2015	- Dodanie wszystkich nazw produktu zgodnie z żądaniem MHRA	
1.0	08 czerwca 2015	- Aktualizacja Aneksu 2 (zaktualizowane ChPL i ulotka dla pacjenta)	