

## **Bilag III**

### **Ændringer i relevante afsnit af produktinformationen**

*Bemærk:*

Disse ændringer i de relevante afsnit af produktinformationen er resultat af referralproceduren.

Produktinformationen kan efterfølgende opdateres af medlemsstaternes kompetente myndigheder i samarbejde med referencemedlemsstaten, som relevant, i overensstemmelse med bestemmelserne i kapitel 4, afsnit III i direktiv 2001/83/EF.

## **PRODUKTRESUMÉ**

## Pulver til infusionsvæske, opløsning

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

[Dette afsnit skal have ordlyden angivet nedenfor. Indikationer må kun implementeres, hvis produktet allerede var godkendt til denne tilstand]

<(Sær)navn> 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

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

##### 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.

[Dette afsnit skal have ordlyden angivet nedenfor. Nedenstående tabel bør kun inkludere information for godkendte indikationer i overensstemmelse med afsnit 4.1 ovenfor.]

Voksne og unge ( $\geq 12$  år) ( $\geq 40$  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 <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser
Infektiv endocarditis	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser
Infektioner i knogler og led	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser
Hospitalserhvervet lungebetændelse, herunder respiratorrelateret lungebetændelse	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser

Komplicerede infektioner i hud og bløddele	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser
Bakteriel meningitis	16-24 g <sup>a</sup> i 3-4 opdelte doser
Komplicerede intraabdominale infektioner	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser
Bakteriæmi, der forekommer i forbindelse med, eller mistænkes at være forbundet med nogen af ovenstående infektioner	12-24 g <sup>a</sup> i 2-3 opdelte doser

Individuelle doser må ikke overstige 8 g.

<sup>a</sup> Højdoseregimet 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.

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

#### *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**

<b>CL<sub>CR</sub> patient</b>	<b>CL<sub>CR</sub> patient / CL<sub>CR</sub> normal</b>	<b>Anbefalet daglig dosis<sup>a</sup></b>
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)

<sup>a</sup> Dosis udtrykkes som en andel af dosen, der ville have været anset som passende, hvis patientens nyrefunktion var normal som beregnet i henhold til Cockcroft-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.

#### Nyfødtte, spædbørn og børn < 12 år (< 40 kg)

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

**Tabel 13 – Dosering hos børn og nyfødtte**

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

<sup>a</sup> Sum af gestationsalder og postnatal alder

<sup>b</sup> Højdoseregimet 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 dosisbefalinger for børn med nedsat nyrefunktion.

#### Administration

<(Sær)navn> er beregnet til intravenøs anvendelse.

Varigheden af infusion skal være mindst 15 minutter for pakningsstørrelsen på 2 g, mindst 30 minutter for pakningsstørrelserne på 3, 4 og 5 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.

#### **Pkt. 4.3 Kontraindikationer**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

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

#### **Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

### Risiko for selektion for resistens og behovet for kombinationsbehandling

*In vitro* har fosfomycin vist sig hurtigt at selekere 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 hypernatræmi 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 leukocytællingen 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

[En advarsel om eventuelle hjælpestoffer, der ville medføre uønskede virkninger hos patienter med specifikke stofskifteforstyrrelser (f.eks. fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption, sucrase/isomaltasemangel) eller allergier (f.eks. mod farvestoffet Sunset yellow (E110)) bør tilføjes i dette afsnit. Hver MAH skal nævne eventuelle relevante hjælpestof(fer) og relaterede advarsler for deres formulering(er).]

### **Pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

#### 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.

### **Pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

#### 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).

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

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

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).

#### **Pkt. 4.8 Bivirkninger**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger 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 ( $\geq 1/10$ )

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Meget sjældnen ( $< 1/10.000$ )

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter aftagende sværhedsgrad.

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



<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	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 hyporeflexi og hjertearytmi. Hypernatriæmi kan være forbundet med tørst, hypertension og tegn på væskeophobning, såsom ødem (se pkt. 4.4). Svære former kan forårsage forvirring, hyperreflexi, 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 det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **Pkt. 4.9 Overdosering**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

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.

### **Pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

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-transportssystemerne).

#### 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.

### Følsomhedstestning breakpoints

Mindste inhiberende koncentration (MIC) breakpoints fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing er som følger (EUCAST breakpoint tabel version 10):

<b>Arter</b>	<b>Følsom</b>	<b>resistent</b>
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

### 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.

**Pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

Absorption

En enkelt intravenøs infusion af 4 g og 8 g fosfomycin hos unge raske mænd resulterede i maksimale serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) 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  $C_{max}$  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  $\geq 40$  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 nyrenes modningsstadiet.

### *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 polyethylensulfon hæmofiltre med en membranoverflade på 1,2 m<sup>2</sup> 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.

### **Pkt. 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*[Dette pkt. skal have følgende ordlyd:]*

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.

## **Fosfomycin trometamol granulat til oral opløsning (3 g)**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

*[Dette afsnit skal have ordlyden angivet nedenfor. Indikationer må kun implementeres, hvis produktet allerede var godkendt til denne tilstand]*

<(Sær)navn> er indiceret til (se pkt. 5.1):

- behandling af akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder
- perioperativ antibiotisk profylakse ved transrektal biopsi af prostata hos voksne mænd

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

### **4.2 Dosering og administration**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

#### Dosering

Akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder (> 12 år): 3 g fosfomycin én gang

Perioperativ antibiotisk profylakse ved transrektal biopsi af prostata: 3 g fosfomycin 3 timer før proceduren og 3 mg fosfomycin 24 timer efter proceduren.

#### *Nedsat nyrefunktion:*

Brug af <(Sær)navn> anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min., se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af <(Sær)navn> hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Til indikationen akut, ukompliceret cystitis hos voksne og unge kvinder skal præparatet tages på tom mave (cirka 2-3 timer før eller 2-3 timer efter et måltid), helst inden sengetid og efter blæren er tømt.

Dosis skal være opløst i et glas vand og skal tages umiddelbart efter forberedelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

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**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

#### 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.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af <(Sær)navn> hos børn under 12 år er ikke klarlagt. Derfor bør dette lægemiddel ikke bruges hos denne aldersgruppe (se pkt. 4.2).

### Vedvarende infektioner og mandlige patienter

I tilfælde af vedvarende infektioner anbefales en grundig undersøgelse og en revurdering af diagnosen, da dette ofte skyldes komplicerede urinvejsinfektioner eller forekomsten af resistente patogener (f.eks. *Staphylococcus saprophyticus*, se pkt. 5.1). Generelt skal urinvejsinfektioner hos mandlige patienter betragtes som komplicerede urinvejsinfektioner, hvilket dette lægemiddel ikke er indiceret til (se pkt. 4.1).

### Hjælpestoffer

*[En advarsel om eventuelle hjælpestoffer, der ville medføre bivirkninger hos patienter med specifikke stofskifteforstyrrelser (f.eks. fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption, sucrase/isomaltasemangel) eller allergier (f.eks. mod farvestoffet Sunset yellow (E110)) bør tilføjes i dette afsnit. Hver MAH skal nævne eventuelle relevante hjælpestof(fer) og relaterede advarsler for deres formulering(er).]*

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

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

### Metoclopramid:

Samtidig administration af metoclopramid er blevet påvist at sænke koncentrationer af fosfomycin i serum og urin og bør undgås.

Andre lægemidler, som forøger gastrointestinal motilitet, kan fremkalde lignende virkninger.

### Effekt af føde:

Føde kan forsinke absorptionen af fosfomycin, med deraf følgende mindre nedsættelse af de maksimale plasmaniveauer og urinkoncentrationerne. Det er derfor at foretrække at tage lægemidlet på tom mave eller ca. 2-3 timer efter et måltid.

### Specifikke problemer vedrørende ændring i INR:

Adskillige tilfælde af øget oral antikoagulerende aktivitet er blevet rapporteret hos patienter, som fik antibiotikabehandling. Risikofaktorer omfatter svær infektion eller inflammation, alder og dårlig almentilstand. Under disse omstændigheder er det svært at fastslå, om ændringen i INR skyldes smitsomme sygdomme eller behandlingen deraf. Dog er visse klasser af antibiotika hyppigere involverede, især: fluoroquinoloner, makrolider, cycliner, cotrimoxazol og visse cefalosporiner.

### Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

##### Graviditet:

Der er kun begrænsede tilgængelige data om sikkerheden ved behandling med fosfomycin i graviditetens 1. trimester (n=152). Disse data udløser hidtil ingen sikkerhedssignaler for teratogenicitet. Fosfomycin krydser placenta.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

<(Sær)navn> bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tvingende nødvendigt.

##### Amning:

Fosfomycin udskilles i human mælk i små mængder. Hvis det er tvingende nødvendigt, kan en enkelt dosis oral fosfomycin anvendes under amning.

##### Fertilitet:

Der er ingen tilgængelige data hos mennesker. I han- og hunrotter påvirkede oral administration af fosfomycin op til 1000 mg/kg/dag ikke fertilitet.

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

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

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

#### 4.8 Bivirkninger

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger efter enkeltdosis administration af fosfomycin trometamol involverer mave-tarm-kanalen, hovedsageligt diarré. Disse hændelser er sædvanligvis selvbegrænsende i varighed og forsvinder spontant.

##### Tabel over bivirkninger

Følgende tabel viser bivirkninger, der er rapporteret med brug af fosfomycin trometamol fra enten kliniske forsøg eller erfaringer efter markedsføringen.

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

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældent ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Systemorganklasse	Bivirkninger		
	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt

Infektioner og parasitære sygdomme	Vulvovaginitis		
Immunsystemet			Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk chok, overfølsomhed (se pkt. 4.4)
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed		
Mave-tarm-kanalen	Diarré, kvalme, dyspepsi, mavesmerter	Opkastning	Antibiotika-associeret kolitis (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv		Kløe, urticaria, pruritus	Angioødem

#### 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 det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

#### **4.9 Overdosering**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

Erfaring vedrørende overdosering af oral 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 behandling 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.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug; Andre antibacterica.

ATC-kode: J01XX01

##### Virkningsmekanisme:

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

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

##### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Begrænsede data angiver, at fosfomycin sandsynligvis 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 at binde molekylet til glutathion eller ved spaltning af kulstof-fosfor-bindingen i fosfomycin-molekylet.

#### Krydsresistens

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

#### Følsomhedstestning breakpoints

Breakpoints for følsomhed fastsat af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing er som følger (EUCAST breakpoint tabel version 10):

Arter	Følsom	resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

#### Prævalens af erhvervet resistens

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.

Følgende tabel er baseret på data fra overvågningsprogrammer og -studier. Den omfatter organismer relevante for de godkendte indikationer:

#### **Sædvanligvis følsomme arter**

##### ***Aerobe gramnegative mikroorganismer***

*Escherichia coli*

##### **Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

##### ***Aerobe grampositive mikroorganismer***

*Enterococcus faecalis*

##### ***Aerobe gramnegative mikroorganismer***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

##### **Arter med medfødt resistens**

##### ***Aerobe grampositive mikroorganismer***

*Staphylococcus saprophyticus*

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

#### Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis, har fosfomycin trometamol en absolut biotilgængelighed på cirka 33-53 %. Rate og grad af absorption reduceres af føde, men den samlede mængde aktivt stof, som udskilles i urinen over tid, er den samme. Gennemsnitlige koncentrationer af fosfomycin forbliver over en MIC-tærskel på 128 µg/ml i mindst 24 timer efter en oral dosis på 3 g i enten fastende tilstand eller efter fødeindtagelse, men tid til at opnå maksimale koncentrationer i urinen er forsinket med 4 timer. Fosfomycin trometamol gennemgår enterohepatisk recirkulation.

#### Fordeling

Fosfomycin synes ikke at blive metaboliseret. Fosfomycin distribueres til væv, inklusive nyrerne og blæreveggen. Fosfomycin er ikke bundet til plasmaproteiner og krydser placentabarrieren.

#### Elimination

Fosfomycin udskilles uændret hovedsageligt via nyrerne ved glomerulær filtration (40-50 % af dosis udskilles i urinen) med en eliminationshalveringstid på ca. 4 timer efter oral anvendelse og i mindre grad i fæces (18-28 % af dosen). Selvom føde forsinker lægemiddelabsorption, er den samlede mængde lægemiddel, som udskilles i urinen over tid, den samme.

#### Særlige populationer

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationshalveringstiden forøget proportionalt i forhold til graden af nyreinsufficiens. Urinkoncentrationer af fosfomycin hos patienter med nedsat nyrefunktion forbliver effektive i op til 48 timer efter en sædvanlig dosis, hvis kreatininclearance er over 10 ml/min.

Hos ældre mennesker reduceres clearance af fosfomycin svarende til aldersrelateret reduktion i nyrefunktion.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

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

Ingen carcinogenicitetsdata er tilgængelige for fosfomycin.

## **Fosfomycin calcium til oral anvendelse**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

<(Sær)navn > er indiceret til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder.

### **4.2 Dosering og administration**

*[Afsnit 4.2 skal kun bibeholde doseringsinformation relevant for anvendelse af fosfomycin calcium hos voksne]*

## **INDLÆGSSEDDEL**

***Note: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres, så den har nedenstående ordlyd.***

## **Pulver til infusionsvæske, opløsning**

### **Afsnit 1: Virkning og anvendelse**

*[Dette afsnit skal have ordlyden angivet nedenfor. Indikationer må kun implementeres, hvis produktet allerede var godkendt til denne tilstand]*

<(Sær)navn> indeholder det aktive stof fosfomycin. Det tilhører en gruppe lægemidler betegnet antibiotika. Det virker ved at dræbe visse typer kim (bakterier), der forårsager alvorlige infektionssygdomme. Din læge har besluttet at behandle dig med <(Sær)navn> for at hjælpe din krop med at bekæmpe en infektion. Det er vigtigt, at du får effektiv behandling for denne tilstand.

<(Sær)navn> bruges til voksne, unge og børn til at behandle bakterieinfektioner i:

- urinvejene
- hjertet – undertiden kaldet 'endocarditis'
- knoglerne og leddene
- lungerne kaldet "lungebetændelse"
- huden og vævet under huden
- centralnervesystemet
- maven
- blodet, når det er opstået på grund af ovennævnte tilstande

### **2: Det skal du vide, før du begynder at bruge <(Sær)navn>**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

#### **Brug ikke <(Sær)navn >:**

- hvis du er allergisk over for fosfomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer i <(Sær)navn > (angivet i punkt 6).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger <(Sær)navn>, hvis du lider af en af følgende lidelser:

- hjerteproblemer (hjerteinsufficiens), især hvis du tager lægemidler med digoxin (på grund af mulig hypokaliæmi)
- højt blodtryk (hypertension)
- en bestemt sygdom i hormonsystemet (hyperaldosteronisme)
- høje niveauer af natrium i blodet (hypernatriæmi)
- væskeophobning i lungerne (lungeødem)
- problemer med nyrerne. Lægen kan være nødt til at ændre dosen af din medicin (se pkt. 3 i denne indlægsseddel).
- tidligere episoder med diarré efter indtagelse eller modtagelse af andre antibiotika

#### **Tilstande du skal holde øje med**

<(Sær)navn> kan give alvorlige bivirkninger. Disse omfatter allergiske reaktioner, betændelse i tyktarmen og et faldende antal hvide blodlegemer. Du skal holde øje med visse symptomer, mens du tager denne medicin, for at reducere risikoen for problemer. Se "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

### **Brug af anden medicin sammen med <(Sær)navn>**

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

- antikoagulanter, da deres evne til at forhindre blodet i at størkne kan ændres af fosfomycin og andre antibiotika.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Fosfomycin kan videregives til babyen i livmoderen eller gennem brystmælk. Hvis du er gravid eller ammer, vil din læge kun give dig dette lægemiddel, når det er strengt nødvendigt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Når <(Sær)navn> gives, kan der være bivirkninger såsom forvirring og svaghed. Hvis disse forekommer, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **3: Sådan skal du bruge <(Sær)navn>**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

<(Sær)navn> gives til dig i en vene (et drop) af en læge eller en sygeplejerske.

### **Dosering**

Den dosis, du vil få, og hyppigheden af dosen vil afhænge af:

- Typen og sværhedsgraden af den infektion du har
- Din nyrefunktion.

Hos børn afhænger det desuden af

- Barnets vægt
- Barnets alder

Hvis du har problemer med nyrerne eller har behov for dialysebehandling, kan din læge være nødt til at reducere din dosis af lægemidlet

### Anvendelsesmåde og administrationsvej(e)

Til intravenøs anvendelse.

<(Sær)navn> gives til dig i en vene (et drop) af en læge eller en sygeplejerske. Infusionen vil normalt vare 15 til 60 minutter, afhængig af din dosis. Dette lægemiddel gives sædvanligvis 2, 3 eller 4 gange om dagen.

### **Behandlingsvarighed**

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal være i behandling, afhængig af hvor hurtigt din tilstand forbedres. Ved behandling af bakterieinfektioner er det vigtigt at fuldføre behandlingsforløbet. Selv

efter feberen er gået væk, og symptomerne er forsvundet, skal behandling fortsætte i et par dage mere.

Visse infektioner, såsom infektioner i knoglerne, kan kræve en endnu længere behandlingsperiode, efter symptomerne har fortaget sig.

#### **Hvis du har fået for meget <(Sær)navn>**

Det er usandsynligt, at din læge eller sygeplejerske vil give dig for meget medicin. Spørg dem øjeblikkeligt, hvis du tror, at du har fået for meget af denne medicin.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4: Bivirkninger**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Alvorlige bivirkninger**

**Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende bivirkninger – du kan få brug for omgående lægebehandling:**

Tegn på en alvorlig allergisk reaktion (meget sjældent: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer). Dette kan omfatte: vejrtræknings- eller synkeproblemer, pludselig hvæsen, svimmelhed, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber eller tunge, udslæt eller kløe.

- Svær og vedvarende diarré, hvilket kan være forbundet med mavesmerter eller feber (hyppigheden er ikke kendt). Dette kan være tegn på en alvorlig tarmbetændelse. Du må ikke tage medicin mod diarré, som hæmmer afføring (antiperistaltika).
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot, hyppigheden er ikke kendt). Dette kan være et tidligt tegn på leverproblemer.
- Forvirring, muskelspasmer eller unormal hjerterytme. Det kan forårsages af høje niveauer af natrium i blodet eller lave niveauer af kalium i blodet (almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).

**Fortæl med det samme lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:**

- Smerter, svie, rødme eller hævelse langs venen, der benyttes ved infusion af dette lægemiddel (almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer).
- Du bløder eller får lettere blå mærker, eller du får flere infektioner end normalt. Det skyldes muligvis, at du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader (hyppigheden er ukendt).

#### **Andre bivirkninger kan omfatte:**

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Smagsforstyrrelser

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Kvalme, opkastning, eller mild diarré
- Hovedpine
- Høje niveauer af leverenzymmer i blodet, der kan være forbundet med leverproblemer.

- Udslæt
- Mathed

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

- Leverproblemer (hepatitis),
- Kløe, nældefeber

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



# Fosfomycin trometamol granulat til oral opløsning

## 1. Virkning og anvendelse

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

<(Sær)navn> indeholder det aktive stof fosfomycin (fosfomycin som trometamol). Det er et antibiotikum, som virker ved at dræbe bakterier, som kan forårsage infektioner.

<(Sær)navn> anvendes til at behandle ukompliceret blæreinfektion hos voksne og unge kvinder.

<(Sær)navn> anvendes som antibiotisk profylakse ved transrektal biopsi af prostata hos voksne mænd.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage <(Sær)navn>

[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]

### Tag ikke <(Sær)navn> hvis du:

- er allergisk over for fosfomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer i <(Sær)navn> (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger <(Sær)navn>, hvis du lider af en af følgende lidelser:

- vedvarende infektioner i blæren,
- fortilfælde af diarré efter du indtagelse af andre antibiotika.

### Tilstande du skal holde øje med

<(Sær)navn> kan give alvorlige bivirkninger. Disse omfatte allergiske reaktioner og betændelse i tyktarmen. Du skal holde øje med visse symptomer, mens du tager denne medicin, for at reducere risikoen for problemer. Se "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år, da dets sikkerhed og effekt ikke er fastlagt hos denne aldersgruppe.

### Brug af anden medicin sammen med <(Sær)navn>

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, inklusive ikke-receptpligtig medicin.

Dette er særligt vigtigt, hvis du tager:

- **metoclopramid** eller andre lægemidler, som øger bevægelsen af mad gennem maven og tarmene, da de kan reducere optagelsen af fosfomycin af kroppen,
- **antikoagulanter**, da deres evne til at forhindre blodet i at størkne kan ændres af fosfomycin og andre antibiotika.

### <(Sær)navn> med mad

Mad kan forsinke absorptionen af fosfomycin. Derfor skal dette lægemiddel tages på tom mave (2-3 timer før eller 2-3 timer efter et måltid).

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, vil din læge kun give dig dette lægemiddel, når det er strengt nødvendigt.

Ammende mødre kan tage en enkelt oral dosis af medicinen.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan opleve bivirkninger, såsom svimmelhed, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **3. Sådan skal du tage <(Sær)navn>**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Ved behandling af ukompliceret blæreinfektion hos voksne og unge kvinder er den anbefalede dosis 1 brev med <(Sær)navn> (3 g fosfomycin).

Ved anvendelse som antibiotisk profylakse ved transrektal biopsi af prostata er den anbefalede dosis 1 brev med <(Sær)navn> (3 g fosfomycin) 3 timer før proceduren og 1 brev med <(Sær)navn> (3 g fosfomycin) 24 timer efter proceduren.

### Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min.).

### Brug til børn og unge

Lægemidlet må ikke anvendes hos børn under 12 år.

## **Administration**

Til oral anvendelse.

Tag denne medicin gennem munden, på tom mave (2-3 timer før eller 2-3 timer efter et måltid), helst før du går i seng efter blæren er tømt.

Opløs indholdet af et brev i et glas vand og drik det med det samme.

## **Hvis du har taget for meget <(Sær)navn>**

Hvis du kommer til at tage mere end din ordinerede dosis, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

*[Dette afsnit skal have følgende ordlyd:]*

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

**Mens du tager <(Sær)navn>, hvis du får nogen af følgende symptomer, skal du ophøre med at tage medicinen, og straks kontakte din læge:**

- anafylaktisk chok, en livstruende allergisk reaktion (hyppigheden er ikke kendt). Symptomerne omfatter et pludseligt opstået udslæt, kløe eller nældefeber på huden og/eller åndenød, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær,
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals med vejrtrækningsbesvær (angioødem) (hyppigheden er ikke kendt),
- moderat til svær diarré, mavekramper, blodig afføring-og/eller feber kan betyde, at du har en infektion i tyktarmen (antibiotika-associeret kolitis) (hyppigheden er ikke kendt). Du må ikke tage medicin mod diarré, som hæmmer afføring (antiperistaltika).

### **Andre bivirkninger**

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- kvalme
- fordøjelsesbesvær
- mavesmerter
- infektion af de kvindelige kønsorganer med symptomer såsom inflammation, irritation, kløe (vulvovaginitis).

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- opkastning
- udslæt
- nældefeber
- kløe

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- allergiske reaktioner.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **Fosfomycin calcium til oral anvendelse**

### **1. Virkning og anvendelse**

*[Information om indikation skal opdateres som følger:]*

<Særnavn> bruges til at behandle ukompliceret blæreinfektion hos kvinder.

### **3. Sådan skal du tage <(Sær)navn>**

*[For Fosfomycin calcium kapsler skal doseringsinformationen opdateres som følger:]*

Til behandling af ukompliceret blæreinfektion hos kvinder er den anbefalede dosis 500 mg – 1g (1 eller 2 kapsler) hver 8. time.

*[For oral suspension af fosfomycin calcium skal doseringsinformationen opdateres som følger:]*

Til behandling af ukompliceret blæreinfektion hos kvinder er den anbefalede dosis 2 teskefulde på 5 ml (500 mg fosfomycin) eller 4 teskefulde på 5 ml (1 g fosfomycin) hver 8. time.