

Prilog III.
Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Nadležna tijela država članica mogu, prema potrebi, naknadno ažurirati informacije o lijeku u suradnji s referentnom državom članicom, a u skladu s postupcima navedenim u Poglavlju 4. Glave III. Direktive 2001/83/EZ.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Prašak za otopinu za infuziju

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi. Indikacije se trebaju navesti samo ako je lijek i odobren za to stanje.]

<Novoizumljeno ime> je indiciran u svim dobnim skupinama za liječenje niže navedenih infekcija kada se primjena antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- infektivni endokarditis
- infekcije kostiju i zglobova
- bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom
- komplicirana infekcija kože i mekog tkiva
- bakterijski meningitis
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- bakterijemija koja se javlja povezano s bilo kojom od gore navedenih infekcija, ili na koju se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Doziranje

Dnevna doza fosfomicina određuje se na temelju indikacije, težine i mjesta infekcije, osjetljivosti patogena na fosfomicin i bubrežne funkcije. U djece se određuje i prema dobi i tjelesnoj težini.

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi. Tablica u nastavku treba uključivati samo informacije o doziranju za odobrene indikacije u skladu s prethodnim dijelom 4.1]

Odrasli i adolescenti (≥ 12 godina) (≥ 40 kg):

Opće smjernice za doziranje za odrasle i adolescente s procijenjenim klirensom kreatinina > 80 ml/min su sljedeće:

Tablica 1 – Doziranje u odraslih i adolescenata s CrCl > 80 ml/min

Indikacija	Dnevna doza
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Infektivni endokarditis	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Infekcije kostiju i zglobova	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Bakterijski meningitis	16 – 24 g ^a u 3 – 4 podijeljene doze

Komplicirane intraabdominalne infekcije	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze
Bakterijemija koja se javlja u povezano sa ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija	12 – 24 g ^a u 2 – 3 podijeljene doze

Pojedinačne doze ne smiju prelaziti 8 g.

^a Režim s visokom dozom podijeljenom u 3 doze potrebno je primijeniti kod teških infekcija za koje se očekuje ili za koje se zna da su uzrokovane manje osjetljivim bakterijama.

Podaci o sigurnosti primjene, posebno za doze više od 16 g/dan, su ograničeni. Savjetuje se poseban oprez kada se propisuju takve doze.

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trajanje liječenja

Pri određivanju trajanja liječenja treba uzeti u obzir vrstu infekcije, težinu infekcije, kao i klinički odgovor bolesnika.

Stariji bolesnici

Preporučene doze za odrasle trebaju se primjenjivati u starijih bolesnika. Savjetuje se oprez pri razmatranju primjene viših doza preporučenog raspona (vidjeti također preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina 40 – 80 ml/min. Međutim, u tim slučajevima je potreban oprez, osobito ako se razmatra primjena viših doza preporučenog raspona.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega doza fosfomicina mora se prilagoditi stupnju oštećenja funkcije bubrega.

Titracija doze treba se temeljiti na vrijednostima klirensa kreatinina.

Tablica 2 prikazuje preporučene prilagodbe doze u bolesnika s CrCl manjim od 40 ml/min:

Tablica 2 – Prilagodbe doze za bolesnike s CrCl manjim od 40 ml/min

CLCR bolesnik	CLCR bolesnik/CLCR normalno	Preporučena dnevna doza^a
40 ml/min	0,333	70 % (u 2-3 podijeljene doze)
30 ml/min	0,250	60 % (u 2-3 podijeljene doze)
20 ml/min	0,167	40 % (u 2-3 podijeljene doze)
10 ml/min	0,083	20 % (u 1-2 podijeljene doze)

^a Doza je izražena kao udio doze koja bi se smatrala odgovarajućom da je bubrežna funkcija bolesnika normalna, izračunato prema Cockcroft-Gaultovoj formuli.

Prva doza (udarna doza) treba biti povećana za 100 %, ali ne smije prelaziti 8 g.

Bolesnici na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji

Bolesnici na kroničnoj intermitentnoj dijalizi (svakih 48 sati) trebaju primiti 2 g fosfomicina na kraju svake dijalize.

Tijekom kontinuirane veno-venske hemofiltracije (postdilucijski CVVHF, engl. *continuous veno-venous hemofiltration*) fosfomicin se učinkovito eliminira. Bolesnici na postdilucijskom CVVHF-u ne zahtijevaju prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Preporuke za doziranje temelje se na vrlo ograničenim podacima.

Novorođenčad, dojenčad i djeca u dobi od < 12 godina (< 40 kg)

Doza fosfomicina u djece treba se temeljiti na dobi i tjelesnoj težini:

Tablica 3 – Doziranje u djece i novorođenčadi

Dob/tjelesna težina	Dnevna doza
Nedonoščad (dob ^a < 40 tjedana)	100 mg/kg tjelesne težine u 2 podijeljene doze
Novorođenčad (dob ^a 40-44 tjedna)	200 mg/kg tjelesne težine u 3 podijeljene doze
Dojenčad 1-12 mjeseci (do 10 kg tjelesne težine)	200-300 ^b mg/kg tjelesne težine u 3 podijeljene doze
Djeca u dobi od 1 ≤ 12 godina (10 ≤ 40 kg tjelesne težine)	200-400 ^b mg/kg tjelesne težine u 3-4 podijeljene doze

^a Zbroj gestacijske i postnatalne dobi

^b Liječenje visokim dozama može se razmotriti kod teških infekcija i/ili ozbiljnih infekcija (kao što je meningitis), posebno kada se zna ili se sumnja da su uzrok mikroorganizmi s umjerenom osjetljivošću.

Nije moguće dati preporuke za doziranje u djece s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

<Novoizumljeno ime> je namijenjen za intravensku primjenu.

Infuzija treba trajati najmanje 15 minuta za veličinu pakiranja od 2 g, najmanje 30 minuta za veličinu pakiranja od 3, 4 i 5 g te najmanje 60 minuta za veličinu pakiranja od 8 g.

Budući da nehotična intraarterijska primjena lijekova koji nisu namijenjeni specifično za intraarterijsku primjenu može uzrokovati oštećenja, neophodno je osigurati da se fosfomicin primjenjuje samo u vene.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Dio 4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Rizik od selekcije rezistentnih mutanata i potreba za kombiniranom terapijom

In vitro je utvrđeno da fosfomicin brzo dovodi do selekcije rezistentnih mutanata. Također, intravenska primjena fosfomicina u monoterapiji povezana je s rezistencijom u kliničkim ispitivanjima. Kad god je to moguće, preporučuje se primjena fosfomicina u sklopu kombiniranog antibakterijskog režima liječenja kako bi se smanjio rizik od selekcije rezistentnih mutanata.

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci koji podupiru intravensku primjenu fosfomicina za liječenje nekih od navedenih indikacija ograničeni su nedostatkom odgovarajućih randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Nadalje, korišteni su različiti režimi doziranja i niti jedan režim intravenskog doziranja nije snažno potkrijepljen podacima iz kliničkih ispitivanja. Preporučuje se da se fosfomicin odabere za liječenje navedenih indikacija samo ako se primjena antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom.

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti tijekom liječenja fosfomicinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Ako se takve reakcije pojave, liječenje fosfomicinom mora se odmah prekinuti te se moraju započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s *Clostridioides difficile* prijavljeni su prilikom liječenja fosfomicinom i po težini mogu varirati od blagih do opasnih po život (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno da se u bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon primjene fosfomicina uzme u obzir ova dijagnoza. Potrebno je razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Razine natrija i kalija i rizik od preopterećenja natrijem

Potrebno je redovito nadzirati razine natrija i kalija u bolesnika koji primaju fosfomicin, posebno tijekom duljeg liječenja. S obzirom na visoki sadržaj natrija (0,32 grama) po gramu fosfomicina, potrebno je procijeniti rizik od hipernatrijemije i preopterećenja tekućinom prije početka liječenja, osobito u bolesnika s anamnezom kongestivnog zatajenja srca ili postojećih komorbiditeta kao što su nefrotski sindrom, ciroza jetre, hipertenzija, hiperaldosteronizam, plućni edem ili hipoalbuminemija, kao i u novorođenčadi s ograničenjem unosa natrija. Tijekom liječenja se preporučuje prehrana s niskim udjelom natrija. Može se razmotriti i povećanje trajanja infuzije i/ili smanjenje pojedinačne doze (s učestalijom primjenom). Fosfomicin može smanjiti razine kalija u serumu ili plazmi, stoga uvijek treba razmotriti nadoknadu kalija.

Hematološke reakcije (uključujući agranulocitozu)

U bolesnika koji primaju fosfomicin intravenski javile su se hematološke reakcije, uključujući neutropeniju ili agranulocitozu (vidjeti dio 4.8). Stoga se broj leukocita treba nadzirati u redovitim intervalima, a ako se pojave takve reakcije, potrebno je započeti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je prilagoditi dozu prema stupnju insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

[U ovaj dio je potrebno dodati upozorenje o pomoćnim tvarima koje mogu uzrokovati pojavu nuspojava u bolesnika sa specifičnim poremećajima metabolizma (npr. nepodnošenjem fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza) ili alergijama (npr. na umjetno bojilo Sunset Yellow (E110)). Svaki nositelj odobrenja mora navesti relevantnu/e pomoćnu/e tvar(i) i povezano/a upozorenje/a za svoju/e formulaciju/e.]

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Specifični problemi koji se odnose na neravnotežu u vrijednosti INR-a

U bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane aktivnosti oralnih antikoagulansa. Izgleda da u čimbenike rizika spadaju težina infekcije ili upale, dob bolesnika i opće zdravstveno stanje. U tim okolnostima teško je utvrditi u kojoj mjeri sama infekcija ili njeno liječenje imaju ulogu u neravnoteži vrijednosti INR-a. Međutim, određene skupine antibiotika imaju veći utjecaj, posebno: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trudnoća

Nema podataka o intravenskoj primjeni fosfomicina u trudnica. Fosfomicin prolazi kroz placentu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Fosfomicin se stoga ne smije propisivati trudnicama, osim ako je korist veća od rizika.

Dojenje

Nakon primjene fosfomicina, u majčinom mlijeku pronađene su male količine fosfomicina. Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni fosfomicina tijekom dojenja, stoga se ovo liječenje ne preporučuje kao prvi izbor kod dojilja, pogotovo ako se doji nedonošče ili novorođenče. Nije dokazan specifičan rizik za dojenče, međutim, kao i kod drugih antibiotika, potrebno je uzeti u obzir potencijalni rizik od promjena crijevne flore kod dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi. U mužjaka i ženki štakora oralna primjena fosfomicina do 1000 mg/kg/dan nije štetno djelovala na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nisu provedena specifična ispitivanja, ali bolesnike je potrebno obavijestiti da su zabilježene konfuzija i astenija. To u nekih bolesnika može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su eritematozna kožna erupcija, poremećaji ravnoteže iona (vidjeti dio 4.4), reakcije na mjestu primjene, disgeuzija i gastrointestinalne smetnje. Druge važne nuspojave uključuju anafilaktički šok, kolitis povezan s antibioticima i smanjenje broja bijelih krvnih stanica (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti u skladu sa sljedećom klasifikacijom:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	agranulocitoza (prolazna), leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Često	disgeuzija
	Manje često	glavobolja
Pretrage	Često	hipernatremija, hipokalemija* (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	mučnina, povraćanje, proljev
	Nepoznato	kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	povišena alkalna fosfataza u krvi (prolazno), povišene transaminaze (ALT, AST), povišen gama-GT
	Nepoznato	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	eritematozna erupcija
	Manje često	osip

	Nepoznato	angioedem, svrbež, urtikarija,
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	flebitis na mjestu primjene injekcije
	Manje često	astenija

* vidjeti dio u nastavku (Opis odabranih nuspojava)

Opis odabranih nuspojava

Hipokalemija može rezultirati difuznim simptomima kao što su slabost, umor ili edem i/ili trzanje mišića. Teški oblici mogu uzrokovati hiporefleksiju i srčanu aritmiju. Hipernatremija može biti povezana sa žeđi, hipertenzijom i znakovima preopterećenja tekućinom kao što je edem (vidjeti dio 4.4). Teški oblici mogu uzrokovati konfuziju, hiperrefleksiju, napadaje i komu.

Pedijatrijska populacija

Za pedijatrijsku populaciju dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti primjene. Može se očekivati da će učestalost, vrsta i težina nuspojava biti slični onima u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Iskustvo u pogledu predoziranja fosfomicinom je ograničeno. Slučajevi hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije prijavljeni su uz parenteralnu primjenu fosfomicina. U slučaju predoziranja bolesnika se mora nadzirati (osobito razine elektrolita u plazmi/serumu), a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Preporučuje se rehidracija za poticanje eliminacije djelatne tvari putem urina. Fosfomicin se učinkovito uklanja iz tijela hemodijalizom uz srednju vrijednost poluvijeka eliminacije od približno 4 sata.

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemska primjenu; drugi antibakterijski lijekovi

ATK oznaka: J01XX01

Mehanizam djelovanja

Fosfomicin iskazuje baktericidni učinak na proliferirajuće patogene sprječavanjem enzimatske sinteze stanične stijenke bakterije. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze stanične stijenke bakterije blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportira u stanicu bakterije putem dva različita transportna sustava (sn-glicerol-3-fosfatnog i heksoza-6 transportnog sustava).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ograničeni podaci ukazuju na to da fosfomicin djeluje na način ovisan o vremenu.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je kromosomska mutacija koja uzrokuje alteraciju bakterijskih transportnih sustava fosfomicina. Daljnji mehanizmi rezistencije, koju nose plazmidi ili transpozoni, uzrokuju enzimatsku inaktivaciju fosfomicina tako što vežu tu molekulu za glutation odnosno cijepaju vezu ugljik-fosfor u molekuli fosfomicina.

Križna rezistencija

Nije poznata križna rezistencija između fosfomicina i drugih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) utvrđene od strane Europskog povjerenstva za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (tablica graničnih vrijednosti EUCAST-a, verzija 10):

Vrsta	osjetljiva	rezistentna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može varirati s obzirom na geografski položaj i vrijeme. Stoga su potrebni lokalni podaci o situaciji u pogledu rezistencije, osobito kako bi se osiguralo odgovarajuće liječenje teških infekcija.

Informacije u nastavku navedene su samo kao približna procjena vjerojatnosti osjetljivosti mikroorganizma na fosfomicin.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobni mikroorganizmi

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Vrste u kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
*Pseudomonas aeruginosa**
Serratia marcescens

Anaerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Clostridioides spp.

Vrste s urođenom rezistencijom

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni gram-negativni mikroorganizmi

Bacteroides spp.

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Farmakokinetička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakokinetika

Jednokratna intravenska infuzija od 4 g i 8 g fosfomicina u mladih zdravih muškaraca rezultirala je maksimalnim koncentracijama u serumu (C_{max}) od približno 200 odnosno 400 $\mu\text{g/ml}$. Poluvijek u serumu iznosio je otprilike 2 sata. U starijih i/ili kritično bolesnih ispitanika i ispitanica jedna intravenska doza od 8 g fosfomicina rezultirala je srednjom vrijednošću C_{max} od približno 350 – 380 $\mu\text{g/ml}$ i poluvijekom u plazmi od približno 3,6 – 3,8 h.

Distribucija

Prividni volumen distribucije fosfomicina iznosi približno 0,30 l/kg tjelesne težine. Fosfomicin se dobro distribuira u tkiva. Visoke koncentracije postižu se u očima, kostima, sekretu iz rane, mišićima, koži, potkožju, plućima i žuči. U bolesnika s upalom moždanih ovojnica, koncentracije u cerebrospinalnom likvoru postižu približno 20 – 50 % odgovarajuće koncentracije u serumu. Fosfomicin prolazi kroz placentalnu barijeru. Male količine pronađene su u majčinom mlijeku (oko 8 % koncentracije u serumu). Vezanje za proteine plazme je zanemarivo.

Metabolizam

Fosfomicin se ne metabolizira u jetri i ne prolazi enterohepatičku cirkulaciju. Stoga se ne očekuje akumulacija u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Eliminacija

80 – 90 % količine fosfomicina primijenjenog zdravim odraslim osobama eliminira se putem bubrega u roku od 12 sati nakon jednokratne intravenske primjene. Mala količina antibiotika nađena je u fecesu (0,075 %). Fosfomicin se ne metabolizira, tj. biološki djelatni spoj se eliminira. U bolesnika s normalnom ili blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 40 ml/min), približno 50 – 60 % ukupne doze izluči se u prva 3–4 sata.

Linearnost

Fosfomicin pokazuje linearno farmakokinetičko ponašanje nakon intravenske infuzije terapijskih doza.

Posebne populacije

Dostupni su vrlo ograničeni podaci za posebne populacije.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu samo na temelju dobi. Međutim, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju i smanjiti dozu ako postoji dokaz o oštećenju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fosfomicina u djece i adolescenata u dobi od 3 do 15 godina, kao i u terminske novorođenčadi s normalnom funkcijom bubrega općenito je slična onoj u zdravih odraslih ispitanika. Međutim, u zdrave novorođenčadi i dojenčadi do 12 mjeseci, brzina glomerularne filtracije fiziološki je smanjena u odnosu na stariju djecu i odrasle. To je povezano s produljenjem poluvijeka eliminacije fosfomicina ovisno o stadiju sazrijevanja bubrega.

Bubrežna insuficijencija

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije povećava se proporcionalno stupnju bubrežne insuficijencije. Bolesnici s vrijednostima klirensa kreatinina od 40 ml/min ili manje zahtijevaju prilagodbu doze (također vidjeti dio 4.2 „Oštećenje funkcije bubrega“ za dodatne podatke).

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 12 bolesnika na CVVHF-u bili su upotrebljeni uobičajeni filtri od polietilen sulfona za hemofiltraciju s površinom membrane od 1,2 m² i srednja vrijednost brzine ultrafiltracije od 25 ml/min. U takvim kliničkim uvjetima, srednje vrijednosti klirensa plazme i poluvijeka eliminacije u plazmi iznosile su 100 ml/min, odnosno 12 h.

Insuficijencija jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s insuficijencijom jetre jer farmakokinetika fosfomicina ostaje nepromijenjena u ovoj skupini bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti za fosfomicin.

Fosfomicintrometamol granule za oralnu otopinu (3g)

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi. Indikacije se trebaju navesti samo ako je lijek i odobren za to stanje.]

<Novoizumljeno ime> je indiciran za (vidjeti dio 5.1):

- liječenje akutnog, nekompliciranog cistitisa u žena i adolescentica
 - perioperativnu antibiotsku profilaksu za transrektalnu biopsiju prostate u odraslih muškaraca
- Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Doziranje

Akutni nekomplicirani cistitis u žena i adolescentica (> 12 godina): 3 g fosfomicina jedanput

Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate: 3 g fosfomicina 3 sata prije zahvata i 3 g fosfomicina 24 sata nakon zahvata.

Oštećenje funkcije bubrega:

Primjena lijeka <Novoizumljeno ime> ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min, vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka <Novoizumljeno ime> u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kod indikacije akutnog, nekompliciranog cistitisa u žena i adolescentica lijek treba uzeti na prazan želudac (oko 2-3 sata prije ili 2-3 sata nakon obroka), po mogućnosti prije spavanja i nakon pražnjenja mokraćnog mjehura.

Dozu treba otopiti u čaši vode i uzeti odmah nakon pripreme.

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i anafilaktički šok, mogu se javiti tijekom liječenja fosfomicinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Ako se takve reakcije pojave,

liječenje fosfomicinom mora se odmah prekinuti te se moraju započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s *Clostridioides difficile* prijavljeni su prilikom liječenja fosfomicinom i mogu varirati po težini od blagih do opasnih po život (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno da se u bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon primjene fosfomicina uzme u obzir ova dijagnoza. Potrebno je razmotriti prekid terapije fosfomicinom i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka <Novoizumljeno ime> u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Stoga se ovaj lijek ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.2).

Perzistentne infekcije i muški bolesnici

U slučaju perzistentnih infekcija preporučuje se temeljit pregled i ponovna procjena dijagnoze jer su tome često uzrok komplicirane infekcije mokraćnog sustava ili prevalencija rezistentnih patogena (npr. *Staphylococcus saprophyticus*, vidjeti dio 5.1). Općenito, infekcije mokraćnog sustava u muških bolesnika treba smatrati kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava za koje ovaj lijek nije indiciran (vidjeti dio 4.1).

Pomoćne tvari

[U ovaj dio je potrebno dodati upozorenje o pomoćnim tvarima koje mogu uzrokovati pojavu nuspojava u bolesnika sa specifičnim poremećajima metabolizma (npr. nepodnošenjem fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza) ili alergijama (npr. na umjetno bojilo Sunset Yellow (E110)). Svaki nositelj odobrenja mora navesti relevantnu/e pomoćnu/e tvar(i) i povezano/a upozorenje/a za svoju/e formulaciju/e.]

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Metoklopramid

Pokazalo se da istodobna primjena metoklopramida smanjuje koncentracije fosfomicina u serumu i urinu te je treba izbjegavati.

Drugi lijekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet mogu proizvesti slične učinke.

Učinak hrane

Hrana može odgoditi apsorpciju fosfomicina, s posljedično blagim smanjenjem vršnih razina u plazmi i koncentracija u urinu. Stoga je poželjno uzeti lijek na prazan želudac ili oko 2 – 3 sata nakon obroka.

Specifični problemi koji se odnose na promjenu INR-a

U bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju prijavljeni su brojni slučajevi povećane oralne antikoagulantne aktivnosti. Čimbenici rizika uključuju tešku infekciju ili upalu, dob i loše opće zdravstveno stanje. U tim okolnostima teško je utvrditi je li promjena INR-a uzrokovana infektivnim bolestima ili liječenjem. Međutim, određene skupine antibiotika su češće uključene, posebno: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol i određeni cefalosporini.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti liječenja fosfomicinom tijekom prvog tromjesečja trudnoće (n=152). Ti podaci zasad ne daju nikakav sigurnosni signal za teratogenost. Fosfomicin prolazi kroz placentu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

<Novoizumljeno ime> se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to očito potrebno.

Dojenje

Fosfomicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Ako je to očito potrebno, tijekom dojenja se može primijeniti jednokratna peroralna doza fosfomicina.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi. U mužjaka i ženki štakora oralna primjena fosfomicina do 1000 mg/kg/dan nije štetno djelovala na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nisu provedena specifična ispitivanja, ali bolesnike je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica. To može utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nakon primjene jednokratne doze fosfomicintrometamola uključuju nuspojave vezane uz gastrointestinalni trakt, uglavnom proljev. Te su nuspojave obično samoograničavajuće i spontano se povlače.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici prikazane su nuspojave koje su prijavljene pri primjeni fosfomicintrometamola u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti u skladu sa sljedećom klasifikacijom:

Vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$);

vrlo rijetko (<1/10 000),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave		
	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	vulvovaginitis		
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, dispepsija, bol u abdomenu	povraćanje	kolitis povezan s antibioticima (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, pruritus	angioedem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Iskustvo u pogledu predoziranja peroralnim fosfomicinom je ograničeno. Slučajevi hipotonije, somnolencije, poremećaja elektrolita, trombocitopenije i hipoprotrombinemije prijavljeni su uz parenteralnu primjenu fosfomicina.

U slučaju predoziranja bolesnika se mora nadzirati (osobito razine elektrolita u plazmi/serumu), a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Preporučuje se rehidracija za poticanje eliminacije djelatne tvari putem urina. Fosfomicin se učinkovito uklanja iz tijela hemodijalizom uz srednju vrijednost poluvijeka eliminacije od približno 4 sata.

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu; drugi antibakterijski lijekovi.

ATK oznaka: J01XX01

Mehanizam djelovanja

Fosfomicin iskazuje baktericidni učinak na proliferirajuće patogene sprječavanjem enzimatske sinteze stanične stijenke bakterije. Fosfomicin inhibira prvu fazu intracelularne sinteze stanične stijenke bakterije blokiranjem sinteze peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno transportira u stanicu bakterije putem dva različita transportna sustava (sn-glicerol-3-fosfatnog i heksoza-6 transportnog sustava).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ograničeni podaci ukazuju na to da fosfomicin najvjerojatnije djeluje na način ovisan o vremenu.

Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizam rezistencije je kromosomska mutacija koja uzrokuje alteraciju bakterijskih transportnih sustava fosfomicina. Daljnji mehanizmi rezistencije, koju nose plazmidi ili transpozoni, uzrokuju enzimatsku inaktivaciju fosfomicina tako što vežu tu molekulu za glutation odnosno cijepaju vezu ugljik-fosfor u molekuli fosfomicina.

Križna rezistencija

Nije poznata križna rezistencija između fosfomicina i drugih skupina antibiotika.

Granične vrijednosti u ispitivanjima osjetljivosti

Granične vrijednosti osjetljivosti utvrđene od strane Europskog povjerenstva za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (tablica graničnih vrijednosti EUCAST-a, verzija 10):

Vrsta	osjetljiva	rezistentna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije za pojedine vrste može varirati s obzirom na geografski položaj i vrijeme. Stoga su potrebni lokalni podaci o situaciji u pogledu rezistencije, osobito kako bi se osiguralo odgovarajuće liječenje teških infekcija.

Sljedeća tablica temelji se na podacima iz programa nadzora i ispitivanja. Uključuje organizme relevantne za odobrene indikacije:

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Vrste u kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Vrste s urođenom rezistencijom

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze, fosfomicintrometamol postiže apsolutnu bioraspoloživost od oko 33-53 %. Brzina i opseg apsorpcije smanjuju se s hranom, ali ukupna količina djelatne tvari

koja se izlučuje urinom tijekom vremena ostaje ista. Srednja vrijednost koncentracija fosfomicina u urinu održava se iznad praga MIK-a od 128 µg/ml najmanje 24 h nakon peroralne doze od 3 g natašte ili poslije obroka, ali je vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u urinu odgođeno za 4 h. Fosfomicintrometamol prolazi enterohepatičku recirkulaciju.

Distribucija

Čini se da se fosfomicin ne metabolizira. Fosfomicin se distribuira u tkiva uključujući bubrege i stijenku mokraćnog mjehura. Fosfomicin se ne veže za proteine plazme i prolazi kroz placentalnu barijeru.

Eliminacija

Fosfomicin se izlučuje nepromijenjen uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom (40-50 % doze nađeno je u urinu) s poluvijekom eliminacije od oko 4 sata nakon peroralne primjene, i u manjoj mjeri putem fecesa (18-28 % doze). Iako hrana odgađa apsorpciju lijeka, ukupna količina lijeka izlučena urinom tijekom vremena ostaje ista.

Posebne populacije

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije povećava se proporcionalno stupnju bubrežne insuficijencije. Koncentracije fosfomicina u urinu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ostaju učinkovite tijekom 48 sati nakon uobičajene doze ako je klirens kreatinina iznad 10 ml/min.

U starijih osoba klirens fosfomicina se smanjuje u skladu sa smanjenjem funkcije bubrega povezanim s dobi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti za fosfomicin.

Fosfomicinkalcij za primjenu kroz usta

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> je indiciran za liječenje nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava u žena.

4.2 Doziranje i način primjene

[Dio 4.2 treba zadržati samo informacije o doziranju koje se odnose na primjenu fosfomicinkalcija u odraslih]

UPUTA O LIJEKU

Napomena: Postojeću uputu o lijeku treba izmijeniti tako da bude u skladu s tekстом u nastavku.

Prašak za otopinu za infuziju

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi. Indikacije se trebaju navesti samo ako je lijek i odobren za to stanje.]

<Novoizumljeno ime> sadrži djelatnu tvar fosfomicin. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antibiotici. Djeluje uništavanjem određenih vrsta mikroorganizama (bakterija) koji uzrokuju ozbiljne zarazne bolesti. Liječnik Vas je odlučio liječiti lijekom <Novoizumljeno ime> koji će pomoći Vašem tijelu u borbi protiv infekcije. Važno je da za takvo stanje primite djelotvorno liječenje.

<Novoizumljeno ime> se koristi u odraslih, adolescenata i djece za liječenje bakterijskih infekcija:

- mokraćnog sustava
- srca - zvane još i „endokarditis“
- kostiju i zglobova
- pluća, koja se zove „pneumonija“
- kože i potkožnog tkiva
- središnjeg živčanog sustava
- trbuha,
- krvi, kada je infekciju izazvalo neko od gore navedenih zdravstvenih stanja

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nemojte primjenjivati <Novoizumljeno ime>:

- ako ste alergični na fosfomicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite <Novoizumljeno ime> ako bolujete od jednog od sljedećih poremećaja:

- srčane tegobe (srčana insuficijencija), osobito ako uzimate lijek digitalis (mogućnost pojave hipokalemije)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- određeni poremećaj hormonskog sustava (hiperaldosteronizam)
- visoke razine natrija u krvi (hipernatremija)
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- tegobe s bubrezima. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu lijeka (vidjeti dio 3. ove upute).
- ranije epizode proljeva nakon uzimanja ili primanja drugih antibiotika.

Stanja na koja trebate paziti

<Novoizumljeno ime> može uzrokovati ozbiljne nuspojave. One uključuju alergijske reakcije, upalu debelog crijeva i smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Morate paziti na određene simptome dok primete ovaj lijek kako biste smanjili rizik od bilo kakvih problema. Pogledajte „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.

Drugi lijekovi i <Novoizumljeno ime>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antikoagulanse, budući da fosfomicin i drugi antibiotici mogu promijeniti njihovu sposobnost sprječavanja zgrušavanja krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Fosfomicin može prijeći na dijete dok je u maternici ili putem majčinog mlijeka. Ako ste trudni ili dojite, liječnik će Vam dati ovaj lijek samo kada je to očito potrebno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kada se primjenjuje <Novoizumljeno ime> može doći do nuspojava kao što su smetenost i opća slabost. Ako se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima niti rukovati strojevima.

3. Kako primjenjivati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> Vam daje liječnik ili medicinska sestra putem infuzije u venu (tzv. drip).

Doza

Doza koju ćete dobiti i učestalost primjene doze ovisit će o:

- vrsti i težini infekcije koju imate
- funkciji Vaših bubrega.

U djece, doza također ovisi o:

- tjelesnoj težini djeteta
- dobi djeteta

Ako imate problema s bubrezima ili trebate dijalizu, liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu ovog lijeka.

Način i put primjene lijeka

Za intravensku primjenu (primjenu u venu).

<Novoizumljeno ime> Vam daje liječnik ili medicinska sestra putem infuzije (drip) u venu. Infuzija će obično trajati od 15 do 60 minuta, ovisno o dozi. Ovaj se lijek obično daje 2, 3 ili 4 puta na dan.

Trajanje liječenja

Liječnik će odlučiti koliko dugo liječenje treba trajati ovisno o tome koliko brzo se Vaše stanje bude poboljšavalo. Kod liječenja bakterijskih infekcija važno je provesti cijelu kuru liječenja. Čak i nakon što vrućica prestane i simptomi se povuku, s liječenjem treba nastaviti još nekoliko dana.

Određene infekcije, kao što su infekcije kostiju, mogu zahtijevati još i dulje trajanje liječenja nakon što se simptomi povuku.

Ako primite više lijeka <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali

Malo je vjerojatno da će Vam liječnik ili medicinska sestra dati previše lijeka. Odmah ih upitajte ako mislite da ste dobili previše lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:

Znakovi ozbiljne alergijske reakcije (vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). Mogu uključivati: probleme s disanjem ili gutanjem, iznenadno piskanje pri disanju, omaglicu, oticanje vjeđa, lica, usana ili jezika, osip ili svrbež.

- Teški i ustrajni proljev, koji može biti povezan s boli u truhu ili vrućicom (učestalost nije poznata). To može biti znak ozbiljne upale crijeva. Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva koji zaustavljaju peristaltiku (tj. pokretljivost) crijeva (antiperistaltike).
- Žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica, učestalost nije poznata). To može biti rani znak problema s jetrom.
- Smetenost, trzanje mišića ili poremećaj srčanog ritma. To može biti uzrokovano visokim razinama natrija u krvi ili niskim razinama kalija u krvi (često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru što prije ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- Bol, žarenje, crvenilo ili oticanje duž vene u koju se daje infuzija ovog lijeka (često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- Skloniji ste krvarenju ili nastanku modrica ili dobivate infekcije češće nego inače. To može biti zato što imate nizak broj bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (učestalost nije poznata).

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- poremećaji okusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- mučnina, povraćanje ili blagi proljev
- glavobolja
- visoke razine jetrenih enzima u krvi, moguće povezane s tegobama s jetrom.
- osip
- slabost

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- problemi s jetrom (hepatitis)

- svrbež, koprivnjača

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Fosfomicintrometamol granule za oralnu otopinu

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> sadrži djelatnu tvar fosfomicin (u obliku fosfomicintrometamola). To je antibiotik koji djeluje uništavanjem bakterija koje mogu uzrokovati infekcije.

<Novoizumljeno ime> se koristi za liječenje nekomplikirane infekcije mokraćnog mjehura u žena i adolescentica.

<Novoizumljeno ime> se koristi kao antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate u odraslih muškaraca.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nemojte uzimati <Novoizumljeno ime>:

- ako ste alergični na fosfomicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete <Novoizumljeno ime> ako bolujete od jednog od sljedećih poremećaja:

- ustrajnih infekcija mokraćnog mjehura,
- ako ste prethodno imali proljev nakon uzimanja nekog drugog antibiotika.

Stanja na koja trebate paziti

<Novoizumljeno ime> može uzrokovati ozbiljne nuspojave. One uključuju alergijske reakcije i upalu debelog crijeva. Morate paziti na određene simptome dok uzimate ovaj lijek, kako biste smanjili rizik od bilo kakvih problema. Pogledajte „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i <Novoizumljeno ime>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

To je posebno važno ako uzimate:

- **metoklopramid** ili druge lijekove koji povećavaju kretanje hrane kroz želudac i crijeva, jer mogu smanjiti apsorpciju fosfomicina u Vašem tijelu,
- **antikoagulanse**, budući da fosfomicin i drugi antibiotici mogu promijeniti njihovu sposobnost sprječavanja zgrušavanja krvi.

<Novoizumljeno ime> s hranom

Hrana može odgoditi apsorpciju fosfomicina. Stoga ovaj lijek treba uzeti na prazan želudac (2-3 sata prije ili 2-3 sata nakon obroka).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, liječnik će Vam dati ovaj lijek samo kada je to očito potrebno.

Dojilje smiju uzeti jednokratnu peroralnu (kroz usta) dozu ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mogu Vam se javiti nuspojave poput omaglice, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U slučaju liječenja nekomplikirane infekcije mokraćnog mjehura, preporučena doza u žena i adolescentica je 1 vrećica lijeka <Novoizumljeno ime> (3 g fosfomicina).

Kad se uzima kao antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate, preporučena doza je 1 vrećica lijeka <Novoizumljeno ime> (3 g fosfomicina) 3 sata prije zahvata i 1 vrećica lijeka <Novoizumljeno ime> (3 g fosfomicina) 24 sata nakon zahvata.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min).

Primjena u djece i adolescenata

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Uzmite ovaj lijek kroz usta, na prazan želudac (2-3 sata prije ili 2-3 sata nakon obroka), po mogućnosti prije odlaska u krevet nakon pražnjenja mokraćnog mjehura.

Otopite sadržaj jedne vrećice u čaši vode i odmah popijte.

Ako uzmete više lijeka <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od propisane doze, obratite se liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako Vam se javi bilo koji od sljedećih simptoma dok uzimate lijek <Novoizumljeno ime>, prestanite uzimati lijek i odmah se obratite liječniku:

- anafilaktički šok, vrsta alergijske reakcije opasne po život (učestalost nije poznata). Simptomi uključuju iznenadnu pojavu osipa, svrbež ili koprivnjaču na koži i/ili nedostatak zraka, piskanje pri disanju ili otežano disanje,
- oticanje lica, usana, jezika ili grla s otežanim disanjem (angioedem) (učestalost nije poznata),
- umjereni do teški proljev, grčevi u trbuhu, krvave stolice i/ili vrućica mogu značiti da imate infekciju debelog crijeva (kolitis povezan s antibioticima) (učestalost nije poznata). Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva koji zaustavljaju peristaltiku (pokretljivost) crijeva (antiperistaltike).

Ostale nuspojave

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- proljev
- mučnina
- probavne smetnje
- bol u trbuhu
- infekcija ženskih genitalnih organa sa simptomima poput upale, iritacije, svrbeža (vulvovaginitis).

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- povraćanje
- osip
- koprivnjača
- svrbež

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- alergijske reakcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Fosfomicinkalcij za primjenu kroz usta

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Informacije o indikacijama potrebno je ažurirati kako slijedi:]

<novoizumljeno ime> se koristi za liječenje nekomplicirane infekcije mokraćnog mjehura u žena.

3. Kako uzimati <Novoizumljeno ime>

[Za kapsule fosfomicinkalcija informacije o doziranju potrebno je ažurirati kako slijedi:]

Za liječenje nekomplikirane infekcije mokraćnog mjehura u žena, preporučena doza je 500 mg – 1 g (1 ili 2 kapsule) svakih 8 sati.

[Za oralnu suspenziju fosfomicin kalcija informacije o doziranju potrebno je ažurirati kako slijedi:]

Za liječenje nekomplikirane infekcije mokraćnog mjehura u žena, preporučena doza je 2 žličice od 5 ml (500 mg fosfomicina) ili 4 žličice od 5 ml (1 g fosfomicina) svakih 8 sati.