

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach informacji o produkcie

Uwaga:

Zmiany w odpowiednich punktach Charakterystyki produktu leczniczego oraz Ulotki są wynikiem procedury arbitrażowej.

Charakterystyka produktu leczniczego i Ulotka mogą zostać zaktualizowane w późniejszym terminie przez organy właściwe w Państwie Członkowskim, w stosownych przypadkach w porozumieniu z Referencyjnym Państwem Członkowskim, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4 tytułu III Dyrektywy 2001/83/WE.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Brzmienie tego punktu powinno być zgodne ze wskazanym poniżej. Wskazania należy uwzględnić wyłącznie jeżeli produkt został już dopuszczony do stosowania w danym wskazaniu]

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu poniższych zakażeń, jeżeli zostanie uznane, że stosowanie produktów przeciwbakteryjnych często zalecanych jako lek pierwszego rzutu jest nieodpowiednie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- infekcyjne zapalenie wsierdza;
- zakażenia kości i stawów;
- szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną;
- powikłane zakażenie skóry i tkanek miękkich;
- bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne;
- bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń albo bakteriemia, w przypadku której podejrzewa się taki związek;

Należy uwzględniać oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Dawkowanie

Dawkę dobową fosfomicyny określa się na podstawie wskazania, stopnia nasilenia i miejsca zakażenia, wrażliwości patogenów na fosfomicynę i czynności nerek. U dzieci określa się ją również według wieku i masy ciała.

[Brzmienie tego punktu powinno być zgodne ze wskazanym poniżej. W poniższej tabeli należy uwzględnić wyłącznie informacje dotyczące dawkowania w zatwierdzonych wskazaniach, zgodnie z treścią punktu 4.1 powyżej.]

Dorośli i młodzież (wiek ≥ 12 lat) (≥ 40 kg):

Ogólne wytyczne dotyczące dawki u osób dorosłych i młodzieży z szacunkowym klirensiem kreatyniny > 80 ml/min są następujące:

Tabela 1 – dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży z wartością klirensu kreatyniny > 80 ml/min

Wskazanie	Dawka dobową
Powikłane zakażenie dróg moczowych	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Infekcyjne zapalenie wsierdza	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Zakażenia kości i stawów	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	16–24 ^a g w 3–4 dawkach podzielonych
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych
Bakteriemia występująca w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń albo bakteriemia, w przypadku której podejrzewa się taki związek	12–24 ^a g w 2–3 dawkach podzielonych

Poszczególne dawki nie mogą przekraczać 8 g.

^a Schemat wysokodawkowy, obejmujący trzy dawki podzielone, należy zastosować w przypadku ciężkich zakażeń, co do których oczekuje się albo wiadomo, że zostały wywołane przez mniej wrażliwe bakterie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, w szczególności w przypadku dawek przekraczających 16 g/dobę, są ograniczone. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku przepisywania takich dawek.

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien uwzględniać rodzaj zakażenia, stopień nasilenia zakażenia, a także odpowiedź kliniczną pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować dawki zalecane dla osób dorosłych. Zaleca się zachowanie ostrożności przy rozważaniu stosowania dawek zbliżonych do górnej granicy zalecanego zakresu (patrz również zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z szacunkowym klirensem kreatyniny od 40 do 80 ml/min. Jednak w tych przypadkach należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku rozważania dawek zbliżonych do górnej granicy zalecanego zakresu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę fosfomicyny do stopnia zaburzenia czynności nerek.

Dawkę należy dostosowywać w oparciu o wartości klirensu kreatyniny.

W Tabeli 2 przedstawiono zalecany sposób dostosowania dawki u pacjentów z wartością CrCl poniżej 40 ml/min:

Tabela 2 – Przedstawiono zalecany sposób dostosowania dawki u pacjentów z wartością CrCl poniżej 40 ml/min

CL _{CR} pacjenta	CL _{CR} pacjenta/CL _{CR} prawidłowy	Zalecana dawka dobową ^a
40 ml/min	0,333	70% (w 2–3 dawkach podzielonych)
30 ml/min	0,250	60% (w 2–3 dawkach podzielonych)
20 ml/min	0,167	40% (w 2–3 dawkach podzielonych)
10 ml/min	0,083	20% (w 1-2 dawkach podzielonych)

^a Dawka jest wyrażona jako odsetek dawki, którą uznano by za odpowiednią, gdyby czynność nerek pacjenta obliczona według wzoru Cockcrofta-Gaulta była prawidłowa.

Pierwszą dawkę (dawkę nasycającą) należy zwiększyć o 100%, lecz nie może ona przekraczać 8 g.

Pacjenci poddawani terapii nerkozastępczej

Pacjenci poddawani przewlekłym dializom przerywanym (co 48 godzin) powinni otrzymywać 2 g fosfomycyny po zakończeniu każdej sesji dializy.

Fosfomycyna jest skutecznie eliminowana w trakcie ciągłej żylno-żylniej hemofiltracji (continuous veno-venous hemofiltration, CVVHF z postdylucją). W przypadku pacjentów poddawanych CVVHF z postdylucją nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki opierają się na bardzo ograniczonych danych.

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku <12 lat (<40 kg)

Dawkowanie fosfomycyny u dzieci powinno być oparte na wieku i masie ciała (m.c.):

Tabela 13 – Dawkowanie u dzieci i noworodków

Wiek/masa ciała	Dawka dobową
Wcześnieiki (wiek ^a <40 tygodni)	100 mg/kg m.c. w dwóch dawkach podzielonych
Noworodki (wiek ^a 40–44 tygodnie)	200 mg/kg m.c. w trzech dawkach podzielonych
Niemowlęta w wieku 1–12 miesięcy (maksymalna m.c. do 10 kg)	200–300 ^b mg/kg m.c. w trzech dawkach podzielonych
Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 do ≤12 lat (m.c. od 10 do ≤40 kg)	200–400 ^b mg/kg m.c. w 3–4 dawkach podzielonych

^a Suma wieku ciążowego i pourodzeniowego

^b Schemat wysokodawkowy można rozważyć w przypadku ciężkich lub poważnych zakażeń (takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), w szczególności jeżeli wiadomo albo podejrzewa się, że zostały one wywołane przez organizmy o umiarkowanej wrażliwości.

Brak zaleceń dotyczących dawki u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest przeznaczony do podania dożylnego.

Czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut w przypadku opakowania wielkości 2 g, co najmniej 30 minut w przypadku opakowań wielkości 3, 4 i 5 g oraz co najmniej 60 minut w przypadku opakowania wielkości 8 g.

Ponieważ niezamierzone podanie dotętnicze produktów niezalecanych konkretnie do podania dotętniczego może wywołać szkodliwe skutki, bardzo ważne jest podawanie fosfomycyny wyłącznie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Ryzyko selekcji w kierunku oporności i konieczność stosowania leczenia skojarzonego

Stwierdzono, że fosfomycyna powoduje szybką selekcję mutantów opornych w warunkach *in vitro*. Ponadto w badaniach klinicznych powiązано stosowanie fosfomycyny podawanej dożylnie w monoterapii z selekcją oporności. Gdy tylko jest to możliwe, zaleca się podawanie fosfomycyny w ramach schematu skojarzonego leczenia przeciwbakteryjnego w celu zmniejszenia ryzyka selekcji w kierunku oporności.

Ograniczenia dotyczące danych klinicznych

Dane kliniczne na poparcie stosowania fosfomycyny podawanej dożylnie w leczeniu niektórych z wymienionych wskazań są ograniczone z powodu braku odpowiednich badań randomizowanych z grupą kontrolną. Ponadto stosowano różne schematy dawkowania, a dane z badań klinicznych nie przemawiają zdecydowanie za żadnym konkretnym schematem dawkowania dożylnego. Zaleca się wybieranie fosfomycyny w celu leczenia wymienionych wskazań, wyłącznie jeżeli uznano, że zastosowanie produktów przeciwbakteryjnych często zalecanych do leczenia wstępnego jest nieodpowiednie.

Reakcje nadwrażliwości

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie fosfomycyną i podjąć odpowiednie działania doraźne.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania fosfomycyny zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). W związku z tym ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie podawania fosfomycyny albo po zakończeniu leczenia wystąpi biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia fosfomycyną i zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Stężenia sodu i potasu oraz ryzyko przeładowania sodem

Należy regularnie monitorować stężenia sodu u pacjentów przyjmujących fosfomycynę, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia. Ze względu na wysoką zawartość sodu (0,32 g) na gram fosfomycyny przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić ryzyko wystąpienia hipernatremii i przewodnienia, szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie zastoinową niewydolnością serca albo z chorobami współistniejącymi, takimi jak zespół nerczycowy, marskość wątroby, nadciśnienie, hiperaldosteronizm, obrzęk płuc albo hipoalbuminemia, a także u noworodków, w przypadku których konieczne jest ograniczenie spożycia sodu. Podczas leczenia zalecana jest dieta niskosodowa. Można również rozważyć wydłużenie czasu trwania infuzji lub zmniejszenie pojedynczej dawki (i częstsze podawanie dawek). Fosfomycyna może spowodować obniżenie stężenia potasu w surowicy albo osoczu, zatem zawsze należy rozważyć suplementację potasu.

Reakcje hematologiczne (w tym agranulocytoza)

U pacjentów przyjmujących fosfomycynę drogą dożylną występowały reakcje hematologiczne, w tym neutropenia albo agranulocytoza (patrz punkt 4.8). Należy zatem monitorować liczbę leukocytów w regularnych odstępach czasu, a w przypadku wystąpienia takich reakcji należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę do stopnia niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie dotyczące każdej substancji pomocniczej, która mogłaby powodować działania niepożądane u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy-izomaltazy) lub alergiami (np. na substancję barwiącą żółcień pomarańczową (E110)). Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia w odniesieniu do wytwarzanych przez niego postaci leku.]

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Szczególne obawy dotyczące zaburzenia równowagi INR:

U pacjentów leczonych antybiotykami zgłaszano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Czynnikiem ryzyka wydają się być stopień nasilenia zakażenia albo stanu zapalnego, wiek pacjenta i ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, w jakim stopniu samo zakażenie albo jego leczenie ma znaczenie dla zaburzenia równowagi INR. Jednak określone klasy antybiotyków mają większy wpływ, w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Ciąża:

Brak danych dotyczących stosowania fosfomycyny podawanej dożylnie u kobiet w ciąży. Fosfomycyna przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie należy zatem przepisywać fosfomycyny kobietom w ciąży, chyba że korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią:

Po podaniu fosfomycyny stwierdzano występowanie niewielkich jej ilości w mleku kobiecym. Dostępnych są niewiele informacji dotyczących stosowania fosfomycyny w trakcie karmienia piersią, dlatego też lek ten nie jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w przypadku kobiety karmiącej piersią, szczególnie jeśli karmi ona piersią wcześniaka albo noworodka. Nie wykazano istnienia żadnego szczególnego zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, jednak tak jak w przypadku każdego innego antybiotyku należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko zmian we florze jelitowej niemowlęcia.

Płodność:

Nie są dostępne żadne dane dotyczące ludzi. Fosfomycyna podawana doustnie samcom i samicom szczurów w dawce wynoszącej maksymalnie 1000 mg/kg/dobę nie powodowała upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Nie prowadzono konkretnych badań na ten temat, ale należy poinformować pacjentów, że zgłaszano przypadki splątania i osłabienia. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Punkt 4.8 Działania niepożądane

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia są rumieniowe wykwity skórne, zaburzenia równowagi jonowej (patrz punkt 4.4), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia smaku i zaburzenia przewodzenia pokarmowego. Do innych istotnych działań niepożądanych należą wstrząs anafilaktyczny, poantybiotykowe zapalenie jelita grubego i obniżenie liczby krwinek białych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania według następującej konwencji:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Agranulocytoza (przemijająca), leukopenia, trombocytopenia, neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny i nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Ból głowy
Badania diagnostyczne	Często	Hipernatremia, hipokaliemia* (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności, wymioty, biegunka
	Nieznana	Poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej we krwi (przemijające), podwyższony poziom transaminaz (ALAT, ASPAT), podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wykwity rumieniowe
	Niezbyt często	Wysypka
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia

* patrz punkt poniżej (Opis wybranych działań niepożądanych)

Opis wybranych działań niepożądanych:

Hipokaliemia może wywoływać objawy uogólnione takie jak osłabienie, zmęczenie albo obrzęk i (lub) skurcze mięśni. Ciężkie postacie mogą powodować osłabienie odruchów i zaburzenia rytmu serca. Hipernatremia może być związana z pragnieniem, nadciśnieniem i objawami przedmiotowymi przewodnienia, takimi jak obrzęk (patrz punkt 4.4). Ciężkie postacie mogą powodować splątanie, hiperrefleksję, napady drgawkowe i śpiączkę.

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży. Można spodziewać się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych są podobne, jak w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie

podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Punkt 4.9 Przedawkowanie

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Doświadczenia dotyczące przedawkowania fosfomicyny są ograniczone. Po pozajelitowym podaniu fosfomicyny zgłaszano przypadki hipotonii, senności, zaburzeń równowagi elektrolitowej, małopłytkowości i hipoprotrombinemii. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta (szczególnie pod kątem stężeń elektrolitów w osoczu/surowicy krwi) oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się nawadnianie organizmu w celu zwiększenia wydalania substancji czynnej z moczem. Fosfomicyna jest skutecznie wydalana z organizmu na drodze hemodializy, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około czterech godzin.

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie; inne leki przeciwbakteryjne

Kod ATC: J01XX01

Mechanizm działania

Fosfomicyna wywiera działanie bakteriobójcze na namnażające się drobnoustroje chorobotwórcze poprzez zapobieganie syntezie enzymatycznej ściany komórkowej bakterii. Fosfomicyna hamuje pierwszy etap wewnątrzkomórkowej syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu.

Fosfomicyna jest aktywnie transportowana do komórki bakterii z wykorzystaniem dwóch różnych systemów transportu (systemy transportu sn-glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ograniczone dostępne dane wskazują, że działanie fosfomicyny jest zależne od czasu.

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności stanowi mutacja chromosomowa, powodująca zmianę w systemach transportu fosfomicyny przez bakterie. Dodatkowe mechanizmy oporności, oparte na plazmidach albo transpozonach, powodują odpowiednio inaktywację enzymatyczną fosfomicyny poprzez wiązanie jej cząsteczki z glutationem albo rozpad wiązania węgiel-fosfor w cząsteczce fosfomicyny.

Oporność krzyżowa

Nie są znane przypadki wykształcenia się oporności krzyżowej między fosfomicyną a innymi klasami antybiotyków.

Wartości graniczne oznaczania lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (wartości graniczne EUCAST, tabela, wersja 10):

Gatunki	wrażliwe	oporne
<i>Enterobacterales</i>	≤32 mg/l	>32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤32 mg/l	>32 mg/l

Wrażliwość

Występowanie oporności nabytej u poszczególnych gatunków może być zróżnicowane geograficznie i zmieniać się w czasie. Niezbędne jest więc gromadzenie informacji na poziomie lokalnym na temat oporności, w szczególności w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń.

Poniższe informacje stanowią jedynie przybliżone wskazówki dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości danego mikroorganizmu na fosfomicynę.

Gatunki powszechnie wrażliwe

Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe

Staphylococcus aureus

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Drobnoustroje beztlenowe

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem

Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

*Pseudomonas aeruginosa**

Serratia marcescens

Gram-dodatnie drobnoustroje beztlenowe

Clostridium spp.

Szczepy o oporności pierwotnej

Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Bacteroides spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Farmakokinetyka

Po podaniu zdrowym, młodym mężczyznom pojedynczej infuzji dożylniej w dawce 4 g i 8 g fosfomycyny uzyskano maksymalne stężenia w surowicy (C_{max}) wynoszące odpowiednio około 200 i 400 $\mu\text{g/ml}$. Okres półtrwania w surowicy wynosił około dwóch godzin. Po podaniu osobom w starszym wieku lub uczestnikom i uczestniczkom w stanie krytycznym pojedynczych dawek dożylnych 8 g fosfomycyny uzyskano średnią wartość C_{max} i okresy półtrwania w osoczu odpowiednio na poziomie około 350–380 $\mu\text{g/ml}$ oraz 3,6–3,8 godzin.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji fosfomycyny to około 0,30 l/kg masy ciała. Fosfomycyna jest dobrze dystrybuowana do tkanek. Wysokie stężenia występują w gałkach ocznych, kościach, wysięku z ran, mięśniach, skórze, tkance podskórnej, płucach i żółci. U pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga około 20–50% wartości odpowiednich stężeń w surowicy. Fosfomycyna przenika przez barierę łożyska. Niskie stężenia wykryto również w ludzkim mleku (około 8% wartości stężenia w surowicy). Wiązanie z białkami osocza jest minimalne.

Metabolizm

Fosfomycyna nie jest metabolizowana w wątrobie i nie bierze udziału w krążeniu wątrobowo-jelitowym. Nie oczekuje się zatem kumulacji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Eliminacja

80–90% fosfomycyny podanej zdrowym osobom dorosłym jest wydalana przez nerki w ciągu 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki dożylniej. Niewielkie stężenie antybiotyku wykryto w kale (0,075%). Fosfomycyna nie jest metabolizowana tj. wydalana jest biologicznie czynna substancja. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek albo z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min), około 50–60% łącznej dawki jest wydalane w ciągu pierwszych 3–4 godzin.

Liniowość

Fosfomycyna wykazuje liniową farmakokinetykę po podaniu infuzji dożylniej dawek terapeutycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Dostępna jest bardzo ograniczona ilość danych dotyczących szczególnych grup pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki wyłącznie na podstawie wieku. Należy jednak ocenić czynność nerek i zmniejszyć dawkę w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka fosfomycyny u dzieci i młodzieży w wieku 3–15 lat, jak również u noworodków bez zaburzeń czynności nerek, z zasady odpowiada farmakokinetyce fosfomycyny u zdrowych dorosłych uczestników. U niemowląt w wieku do 12 miesięcy i noworodków bez zaburzeń czynności nerek współczynnik przesączania kłębuszkowego jest jednak fizjologicznie obniżony w porównaniu do starszych dzieci i dorosłych. Wiąże się to z wydłużonym okresem półtrwania fosfomycyny w fazie eliminacji zależnym od stopnia dojrzałości nerek.

Niewydolność nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Pacjenci z klirensiem kreatyniny wynoszącym 40 ml/min. albo niższym wymagają dostosowania dawki (więcej informacji w Punkcie 4.2 „Zaburzenia czynności nerek”).

W badaniu z udziałem 12 pacjentów poddawanych CVVHF zastosowano tradycyjną polisulfonową błonę dializacyjną o powierzchni 1,2 m² i średnim współczynnikiem ultrafiltracji 25 ml/min. W tych warunkach klinicznych wartości średnie klirensu osocznego i okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosiły odpowiednio 100 ml/min. i 12 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest wymagane z uwagi na to, że farmakokinetyka fosfomycyny nie ulega zmianie w tej grupie pacjentów.

Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brak jest dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania fosfomycyny.

Trometamol fosfomycyny, granulát do sporządzania roztworu doustnego (3 g)

4.1 Wskazania do stosowania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące. Wskazania należy uwzględnić wyłącznie jeżeli produkt został już dopuszczony do stosowania w danym wskazaniu]

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest wskazany (patrz punkt 5.1):

- w leczeniu ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt;
- w ramach okołoperacyjnej antybiotykoterapii profilaktycznej w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Należy uwzględniać oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Dawkowanie

Ostre, niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt (>12. roku życia):
jednorazowo 3 g fosfomycyny

Okołoperacyjna antybiotykoterapia profilaktyczna w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego: 3 g fosfomycyny trzy godziny przed rozpoczęciem zabiegu i 3 g fosfomycyny 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania <Nazwa własna produktu leczniczego> u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min, patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności <Nazwa własna produktu leczniczego> u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

We wskazaniu dotyczącym ostrego, niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt lek należy przyjmować na czczo (około 2–3 godziny przed posiłkiem albo 2–3 godziny po posiłku), najlepiej przed pójściem spać i po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Dawkę należy rozpuścić w szklance wody i przyjąć natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Reakcje nadwrażliwości

Podczas leczenia fosfomycyną mogą wystąpić ciężkie, a czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać leczenie fosfomycyną i podjąć odpowiednie działania doraźne.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania fosfomycyny zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). W związku z tym ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których w trakcie podawania fosfomycyny albo po zakończeniu leczenia wystąpi biegunka. Należy rozważyć przerwanie leczenia fosfomycyną i zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności <Nazwa własna produktu leczniczego> u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie należy stosować tego leku u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe zakażenia u pacjentów płci męskiej

W przypadku przewlekłych zakażeń zaleca się przeprowadzenie dokładnych badań i weryfikację rozpoznania, gdyż zwykle są one spowodowane powikłanymi zakażeniami układu moczowego albo występowaniem opornych drobnoustrojów chorobotwórczych (np. *Staphylococcus saprophyticus*, patrz punkt 5.1). Co do zasady zakażenia dróg moczowych u pacjentów płci męskiej należy uznawać za powikłane zakażenia dróg moczowych, do leczenia których ten produkt leczniczy nie jest wskazany (patrz punkt 4.1).

Substancje pomocnicze

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie dotyczące każdej substancji pomocniczej, która mogłaby powodować działania niepożądane u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy-izomaltazy) lub alergiami (np. na substancję barwiącą żółcień pomarańczową (E110)). Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia w odniesieniu do wytwarzanych przez niego postaci leku.]

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Metoklopramid:

Wykazano, że jednoczesne stosowanie metoklopramidu powoduje obniżenie stężenia fosfomycyny w surowicy krwi oraz w moczu i należy tego unikać.

Inne leki, które zwiększają motorykę przewodu pokarmowego, mogą mieć podobne działanie.

Wpływ pokarmu:

Pokarm może opóźnić wchłanianie fosfomycyny, prowadząc do nieznacznego zmniejszenia maksymalnego stężenia fosfomycyny w osoczu krwi oraz w moczu. W związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy na czczo albo około 2–3 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (International Normalized Ratio, INR):

U pacjentów leczonych antybiotykami zgłaszano liczne przypadki zwiększonej aktywności doustnych leków przeciwzakrzepowych. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie albo stan zapalny, wiek i zły ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem. Jednak niektóre klasy antybiotyków częściej niż inne powodują zmiany wartości wskaźnika INR i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoksazol i niektóre cefalosporyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Ciąża:

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny w pierwszym tryestrze ciąży (n=152). Jak dotąd dane te nie wskazują na zagrożenie działaniem teratogennym. Fosfomycyna przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

<Nazwa własna produktu leczniczego> można stosować w czasie ciąży, wyłącznie jeżeli istnieje taka jednoznaczna konieczność.

Karmienie piersią:

Fosfomycyna przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Jeśli jest to jednoznacznie konieczne, w okresie karmienia piersią można zastosować pojedynczą dawkę doustną fosfomycyny.

Płodność:

Brak dostępnych danych dotyczących ludzi. Fosfomycyna podawana doustnie samcom i samicom szczurów w dawce wynoszącej maksymalnie 1000 mg/kg/dobę nie powodowała upośledzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Nie prowadzono ukierunkowanych badań na ten temat, jednakże należy poinformować pacjentów, że zgłaszano przypadki zawrotów głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane występujące po podaniu pojedynczej dawki trometamolu fosfomycyny dotyczą przewodu pokarmowego i obejmują głównie biegunkę. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu trometamolu fosfomycyny podczas badań klinicznych albo po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania według następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku		
	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie sromu i pochwy		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, dyspepsja, ból brzucha	Wymioty	Poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pokrzywka, świąd	Obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Doświadczenia dotyczące przedawkowania fosfomycyny przyjętej doustnie są ograniczone. Po pozajelitowym podaniu fosfomycyny zgłaszano przypadki hipotonii, senności, zaburzeń równowagi elektrolitowej, małopłytkowości i hipoprotrombinemii.

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta (szczególnie pod kątem stężeń elektrolitów w osoczu/surowicy krwi) oraz zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zaleca się nawadnianie organizmu w celu zwiększenia wydalania substancji czynnej z moczem. Fosfomycyna jest skutecznie wydalana z organizmu na drodze hemodializy, ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około czterech godzin.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie; inne leki przeciwbakteryjne.

Kod ATC: J01XX01

Mechanizm działania:

Fosfomycyna wywiera działanie bakteriobójcze na namnażające się czynniki chorobotwórcze poprzez zapobieganie syntezie enzymatycznej ściany komórkowej bakterii. Fosfomycyna hamuje pierwszy etap wewnątrzkomórkowej syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy peptydoglikanu.

Fosfomycyna jest aktywnie transportowana do komórki bakterii z wykorzystaniem dwóch różnych systemów transportu (systemy transportu sn-glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Ograniczone dostępne dane wskazują, że działanie fosfomycyny jest najprawdopodobniej zależne od czasu.

Mechanizm oporności

Główny mechanizm oporności stanowi mutacja chromosomowa, powodująca zmianę w systemach transportu fosfomycyny przez bakterie. Dodatkowe mechanizmy oporności, oparte na plazmidach albo transpozonach, powodują odpowiednio inaktywację enzymatyczną fosfomycyny poprzez wiązanie jej cząsteczki z glutationem albo rozpad wiązania węgiel-fosfor w cząsteczce fosfomycyny.

Oporność krzyżowa

Nie są znane przypadki wykształcenia się oporności krzyżowej między fosfomycyną a innymi klasami antybiotyków.

Wartości graniczne oznaczania lekowrażliwości

Wartości graniczne oznaczenia lekowrażliwości, określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (tabela wartości granicznych EUCAST, wersja 10), są następujące:

Gatunki	wrażliwe	oporne
<i>Enterobacterales</i>	≤32 mg/L	>32 mg/L

Występowanie oporności nabytej

Występowanie oporności nabytej u poszczególnych gatunków może być zróżnicowane geograficznie i zmieniać się w czasie. Niezbędne jest więc gromadzenie informacji na poziomie lokalnym na temat oporności, w szczególności w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia ciężkich zakażeń.

Poniższą tabelę oparto na danych uzyskanych z programów obserwacji oraz badań. Zostały w niej wymienione organizmy właściwe dla zatwierdzonych wskazań:

Gatunki powszechnie wrażliwe

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Escherichia coli

Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem**Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe**

Enterococcus faecalis

Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Szczepy o oporności pierwotnej**Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe**

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Wchłanianie

Po jednokrotnym podaniu doustnym dawki, całkowita dostępność biologiczna trometamolu fosfomycyny wynosi około 33–53%. Pokarm może zmniejszać szybkość i stopień wchłaniania, jednak całkowita ilość substancji czynnej wydalanej z moczem w czasie jest taka sama. Średnie stężenie fosfomycyny w moczu utrzymuje się powyżej poziomu minimalnego stężenia hamującego, które wynosi 128 µg/ml, przez co najmniej 24 godziny po podaniu doustnym dawki wynoszącej 3 g zarówno na czczo, jak i po posiłku; czas osiągnięcia stężenia maksymalnego w moczu wydłuża się jednak o cztery godziny. Trometamol fosfomycyny bierze udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Dystrybucja

Nie wydaje się, aby fosfomycyna była metabolizowana. Fosfomycyna jest transportowana do tkanek, w tym do nerek i ściany pęcherza moczowego. Fosfomycyna nie wiąże się z białkami osocza i przenika przez barierę łożyskową.

Eliminacja

Fosfomycyna jest wydalana w postaci niezmienionej głównie z moczem przez nerki, poprzez przesączenie kłębuszkowe (40–50% dawki wykrywane jest w moczu), a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około cztery godziny po podaniu doustnym. W mniejszym stopniu wydalana jest z kałem (18–28% dawki). Choć pokarm może wydłużać czas wchłaniania leku, całkowita ilość leku wydalana z moczem w czasie jest taka sama.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek. Stężenia fosfomycyny w moczu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pozostają w zakresie zapewniającym skuteczność działania przez 48 godzin po podaniu normalnej dawki, o ile klirens kreatyniny wynosi powyżej 10 ml/min.

U starszych pacjentów klirens fosfomycyny zmniejsza się wraz ze związanym z wiekiem upośledzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brak jest dostępnych danych dotyczących rakotwórczego działania fosfomycyny.

Fosfomycyna wapniowa do podania doustnego

4.1 Wskazania do stosowania

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest wskazany w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych u kobiet.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[W punkcie 4.2 należy pozostawić wyłącznie informacje dotyczące dawkowania odnoszące się do stosowania fosfomycyny wapniowej u osób dorosłych]

ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Należy zmienić treść aktualnej ulotki dla pacjenta w celu odzwierciedlenia poniższych sformułowań.

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1. Co to jest <Nazwa własna produktu leczniczego> i w jakim celu się go stosuje

[Brzmienie tego punktu powinno być zgodne ze wskazanym poniżej. Wskazania należy uwzględnić wyłącznie jeżeli produkt został już dopuszczony do stosowania w danym wskazaniu]

<Nazwa własna produktu leczniczego> zawiera substancję czynną fosfomicynę. Należy ona do grupy leków zwanych antybiotykami. Jej działanie polega na zabijaniu drobnoustrojów (bakterii) wywołujących ciężkie choroby zakaźne. Lekarz zdecydował się podać <Nazwa własna produktu leczniczego>, aby pomóc organizmowi pacjenta zwalczyć zakażenie. Zastosowanie skutecznego leczenia choroby występującej u pacjenta ma duże znaczenie.

<Nazwa własna produktu leczniczego> stosuje się u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w celu leczenia zakażeń bakteryjnych:

- dróg moczowych;
- serca – zwanych czasami zapaleniem wsierdza;
- kości i stawów;
- płuc – zwanych zapaleniem płuc;
- skóry i tkanki podskórnej;
- ośrodkowego układu nerwowego;
- jamy brzusznej;
- krwi, gdy są wywołane przez czynniki wymienione powyżej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem <Nazwa własna produktu leczniczego>

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Kiedy nie stosować <Nazwa własna produktu leczniczego>:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fosfomicynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania <Nazwa własna produktu leczniczego> należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują:

- problemy z sercem (niewydolność serca), szczególnie w przypadku stosowania glikozydów naporstnicy (z uwagi na możliwą hipokaliemię);
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie);
- określone zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego (hiperaldosteronizm);
- wysokie stężenie sodu we krwi (hipernatremia);
- gromadzenie się płynu w płucach (obrzęk płuc);

- problemy z nerkami. W takim przypadku może być konieczna zmiana dawki przez lekarza (patrz punkt 3 tej ulotki);
- wcześniejsze występowanie biegunki po przyjęciu albo podaniu innych antybiotyków.

Kwestie, które należy wziąć pod uwagę

<Nazwa własna produktu leczniczego> może powodować ciężkie działania niepożądane. Mogą one obejmować reakcje alergiczne, stany zapalne jelita grubego i obniżenie liczby krwinek białych. Podczas przyjmowania leku należy zwracać uwagę na określone objawy, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia problemów. Patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4.

<Nazwa własna produktu leczniczego> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- leki przeciwzakrzepowe, z uwagi na to, że fosfomycyna i inne antybiotyki mogą wpłynąć na ich zdolność zapobiegania powstawaniu skrzepów.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Fosfomycyna może przedostać się do organizmu dziecka w macicy albo przez mleko matki. Lekarz poda ten lek pacjentce w ciąży albo karmiącej piersią wyłącznie jeżeli będzie to jednoznacznie konieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podanie leku <Nazwa własna produktu leczniczego> może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych takich jak splotanie czy astenia. Jeżeli wystąpią takie działania niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować <Nazwa własna produktu leczniczego>

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę dożylnie (w postaci kroplówki dożylniej).

Dawkowanie

Wielkość i częstość podawania dawek zależy od:

- rodzaju i nasilenia zakażenia,
- czynności nerek.

U dzieci dawkowanie zależy również od:

- masy ciała dziecka,
- wieku dziecka.

W przypadku problemów z nerkami albo konieczności przeprowadzenia dializy, lekarz może musieć zmniejszyć dawkę leku.

Sposób i droga podania

Podanie dożylnie.

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę dożylnie (w postaci kroplówki dożylniej). Infuzja trwa na ogół 15–60 minut, w zależności od dawki. Lek podawany jest zazwyczaj dwa, trzy albo cztery razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Lekarz zdecyduje, jak długo powinno potrwać leczenie, w zależności od tego, jak szybko poprawi się stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia zakażeń bakteryjnych ważne jest ukończenie pełnego cyklu leczenia. Nawet po ustąpieniu gorączki i złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie przez kolejnych kilka dni.

W przypadku niektórych rodzajów zakażeń, takich jak zakażenia kości, może być wymagany nawet dłuższy okres leczenia po ustąpieniu objawów.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki <Nazwa własna produktu leczniczego>

Jest mało prawdopodobne, że lekarz albo pielęgniarka podadzą pacjentowi zbyt dużą dawkę leku. Jeżeli pacjent uważa, że podano mu zbyt dużą dawkę leku, powinien natychmiast ich o to zapytać.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie powiadomić lekarza – może być konieczne pilne podjęcie leczenia:

Objawy ciężkiej reakcji alergicznej (bardzo rzadko: może dotyczyć maksymalnie jednej na 10 000 osób). Mogą obejmować: problemy z oddychaniem albo połykaniem, pojawiający się nagle świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk powiek, twarzy, ust albo języka, wysypkę albo świąd.

- Ciężka i utrzymująca się biegunka, której może towarzyszyć ból brzucha albo gorączka (częstość nieznana). Może być to objaw przedmiotowy ciężkiego zapalenia jelit. Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych, które zmniejszają perystaltykę jelit (leków antyperystaltycznych).
- Zażółcenie skóry i białkówki oczu (żółtaczką, częstość nieznana). Może być to wczesny objaw przedmiotowy problemów z wątrobą.
- Splątanie, skurcze mięśniowe albo nieprawidłowy rytm serca. Może być to spowodowane podwyższonym stężeniem sodu albo obniżonym stężeniem potasu we krwi (często: mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób).

W wypadku zaobserwowania któregokolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem albo pielęgniarką:

- Ból, pieczenie, zaczerwienienie albo obrzęk wzdłuż żyły, do której podaje się infuzję tego leku (często: mogą dotyczyć maksymalnie jednej na 10 osób).

- Częstsze niż zwykle występowanie krwawień, zasinień albo zakażeń. Może być to spowodowane przez obniżoną liczbę krwinek białych albo płytek krwi (częstość nieznana).

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- Zaburzenia odczuwania smaku

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100)

- Nudności, wymioty albo biegunka o łagodnym nasileniu
- Ból głowy
- Wysokie stężenie enzymów wątrobowych we krwi, potencjalnie związanych z problemami z wątrobą
- Wysypka
- Osłabienie

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Problemy z wątrobą (zapalenie wątroby)
- Świąd, pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku

Trometamol fosfomycyny, granulat do sporządzania roztworu doustnego

1. Co to jest <Nazwa własna produktu leczniczego> i w jakim celu się go stosuje

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

<Nazwa własna produktu leczniczego> zawiera substancję czynną fosfomycynę (w postaci trometamolu fosfomycyny). Jest to antybiotyk, którego działanie polega na zabijaniu bakterii mogących wywoływać zakażenia.

<Nazwa własna produktu leczniczego> stosuje się w leczeniu niepowikłanych zakażeń pęcherza moczowego u kobiet i nastoletnich dziewcząt.

<Nazwa własna produktu leczniczego> jest stosowany w ramach antybiotykoterapii profilaktycznej w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem <Nazwa własna produktu leczniczego>

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Kiedy nie przyjmować <Nazwa własna produktu leczniczego>:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fosfomicynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania <Nazwa własna produktu leczniczego> należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują:

- przewlekłe zakażenia pęcherza moczowego,
- biegunka występująca w przeszłości po przyjęciu innych antybiotyków.

Kwestie, które należy wziąć pod uwagę

<Nazwa własna produktu leczniczego> może powodować ciężkie działania niepożądane. Obejmują one reakcje alergiczne i stan zapalny jelita grubego. Podczas przyjmowania leku należy zwracać uwagę na określone objawy, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia problemów. Patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

<Nazwa własna produktu leczniczego> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania:

- **metoklopramidu** albo innych produktów leczniczych zwiększających pasaż pokarmu przez żołądek i jelita, gdyż mogą one zmniejszać wychwyt fosfomicyny przez organizm,
- **leków przeciwzakrzepowych**, z uwagi na to, że fosfomicyna oraz inne antybiotyki mogą wpłynąć na ich zdolność zapobiegania powstawaniu skrzepów.

Stosowanie <Nazwa własna produktu leczniczego> z pokarmem

Pokarm może opóźnić wchłanianie fosfomicyny. Lek ten należy zatem przyjmować na czczo (2–3 godziny przed posiłkiem albo 2–3 godziny po posiłku).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz poda ten lek pacjentce w ciąży, wyłącznie jeżeli będzie to jednoznacznie konieczne.

Matki karmiące piersią mogą przyjąć pojedynczą dawkę doustną tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, które mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować <Nazwa własna produktu leczniczego>

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W przypadku leczenia niepowikłanych zakażeń pęcherza moczowego u kobiet i nastoletnich dziewcząt zalecana dawka to jedna saszetka <Nazwa własna produktu leczniczego> (3 g fosfomycyny).

W razie stosowania w ramach antybiotykoterapii profilaktycznej w przypadku biopsji przezodbytniczej gruczołu krokowego zalecana dawka to jedna saszetka <Nazwa własna produktu leczniczego> (3 g fosfomycyny) trzy godziny przed rozpoczęciem zabiegu i jedna saszetka <Nazwa własna produktu leczniczego> (3 g fosfomycyny) 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Leku tego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lek ten należy przyjmować doustnie, na czczo (2–3 godziny przed posiłkiem albo 2–3 godziny po posiłku), najlepiej przed pójściem spać i po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Rozpuścić zawartość jednej saszetki w szklance wody i natychmiast wypić.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki <Nazwa własna produktu leczniczego>

Jeśli przez przypadek przyjęto dawkę większą, niż przepisana, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

[Brzmienie tego punktu powinno być następujące:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem, jeśli w trakcie przyjmowania <Nazwa własna produktu leczniczego> wystąpią następujące objawy:

- wstrząs anafilaktyczny, rodzaj reakcji alergicznej zagrażającej życiu (częstość występowania nie jest znana). Objawy obejmują nagłe wystąpienie wysypki, swędzenie albo pokrzywkę na skórze albo duszność, świszczący oddech albo trudności w oddychaniu,
- opuchlizna twarzy, warg i języka albo gardła i trudności w oddychaniu – obrzęk naczynioruchowy (częstość występowania nie jest znana),

- biegunka o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, skurcze brzucha, krwawe stolce i (lub) gorączka mogą oznaczać zakażenie jelita grubego – poantybiotykowe zapalenie jelita grubego (częstość występowania nie jest znana). Nie wolno przyjmować leków przeciwbiegunkowych, które zmniejszają perystaltykę jelit (leków antyperystaltycznych).

Inne działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- nudności
- niestrawność
- ból brzucha
- zakażenie żeńskich narządów płciowych objawiające się stanem zapalnym, podrażnieniem, swędzeniem (zapalenie sromu i pochwy).

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- wymioty
- wysypka
- pokrzywka
- swędzenie

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Fosfomycyna wapniowa do podania doustnego

1. Co to jest <Nazwa własna produktu leczniczego> i w jakim celu się go stosuje

[Informacje dotyczące wskazań należy zaktualizować w następujący sposób:]

<Nazwa własna produktu leczniczego> stosuje się w leczeniu niepowikłanych zakażeń pęcherza moczowego u kobiet.

3. Jak przyjmować <Nazwa własna produktu leczniczego>

[Informacje dotyczące dawkowania fosfomycyny wapniowej w postaci kapsułek należy zaktualizować w następujący sposób:]

W leczeniu niepowikłanych zakażeń pęcherza moczowego u kobiet zalecana dawka to 500 mg – 1 g (jedna albo dwie kapsułki) co osiem godzin.

[Informacje dotyczące dawkowania fosfomycyny wapniowej w postaci zawiesiny doustnej należy zaktualizować w następujący sposób:]

W leczeniu niepowikłanych zakażeń pęcherza moczowego u kobiet zalecana dawka to dwie łyżeczki o objętości 5 ml (500 mg fosfomycyny) albo cztery łyżeczki o objętości 5 ml (1 g fosfomycyny) co osiem godzin.