

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka.

Informacije o zdravilu lahko pristojni organi države članice v sodelovanju z referenčno državo članico naknadno dopolnijo, kot je primerno, v skladu s postopki iz poglavja 4 naslova III Direktive 2001/83/ES.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

prašek za raztopino za infundiranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Indikacije se sme navesti le, če je bilo zdravilo zanje že odobreno]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano v vseh starostnih skupinah za zdravljenje naslednjih okužb, pri katerih se uporaba antimikrobnih zdravil, ki se običajno priporočajo za njihovo začetno zdravljenje, smatra za neprimerno (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- zapletene okužbe sečil;
- infektivni endokarditis;
- okužbe kosti in sklepov;
- bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano s predihavanjem;
- zapletena okužba kože in mehkih tkiv;
- bakterijski meningitis;
- zapletene intraabdominalne okužbe;
- bakteriemija, ki se pojavi v povezavi z zgoraj navedenimi okužbami ali pri kateri obstaja sum o povezavi z njimi.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Odmerjanje

Dnevni odmerek fosfomicina se določi na podlagi indikacij, resnosti in mesta okužbe, občutljivosti patogenov na fosfomicin in delovanja ledvic. Pri otrocih se določi tudi glede na starost in telesno maso.

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Spodnja preglednica mora vsebovati samo informacije o odmerjanju za odobrene indikacije skladno s poglavjem 4.2 zgoraj.]

Odrasli in mladostniki (≥ 12 let) (≥ 40 kg):

Splošne smernice za odmerjanje za odrasle in mladostnike z ocenjenim očistkom kreatinina > 80 ml/min so:

Preglednica 1 – odmerjanje pri odraslih in mladostnikih s CrCl > 80 ml/min

Indikacija	Dnevni odmerek
Zapletene okužbe sečil	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke
Infektivni endokarditis	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke
Okužbe kosti in sklepov	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke
Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano s predihavanjem	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke

Zapletene okužbe kože in mehkega tkiva	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke
Bakterijski meningitis	16–24 g ^a , razdeljeno na 3–4 odmerke
Zapletene intraabdominalne okužbe	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke
Bakteriemija, ki se pojavi v povezavi z zgoraj navedenimi okužbami ali pri kateri obstaja sum o povezavi z njimi	12–24 g ^a , razdeljeno na 2–3 odmerke

Posamični odmerki ne smejo preseči 8 g.

^a Režim z velikim odmerkom, razdeljenim na tri odmerke, je treba uporabiti pri hudih okužbah, za katere se pričakuje ali je znano, da jih je povzročila manj dovzetna bakterija.

Podatki o varnosti, zlasti za odmerke, ki presegajo 16 g/dan, so omejeni. Pri predpisovanju teh odmerkov se priporoča posebna previdnost.

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Trajanje zdravljenja

Pri trajanju zdravljenja je treba upoštevati vrsto okužbe, resnost okužbe in klinični odziv bolnika.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba uporabiti odmerke, priporočene za odrasle bolnike. Pri odločanju o uporabi odmerkov blizu največjega priporočenega odmerka je potrebna previdnost (glejte tudi priporočila o odmerjanju za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina med 40 in 80 ml/min odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa je v teh primerih potrebna previdnost, zlasti če se razmišlja o uporabi odmerkov blizu največjega priporočenega odmerka.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek fosfomicina prilagoditi stopnji okvare ledvic.

Titriranje odmerka naj temelji na vrednostih očistka kreatinina.

Preglednica 2 prikazuje priporočene prilagoditve odmerka za bolnike s CrCL pod 40 ml/min:

Preglednica 2 – Priporočene prilagoditve odmerka za bolnike s CrCL pod 40 ml/min

CL _{CR} bolnika	CL _{CR} bolnika/CL _{CR} normalna vrednost	Priporočeni dnevni odmerek ^a
40 ml/min	0,333	70 % (razdeljeno na 2–3 odmerke)
30 ml/min	0,250	60 % (razdeljeno na 2–3 odmerke)
20 ml/min	0,167	40 % (razdeljeno na 2–3 odmerke)
10 ml/min	0,083	20 % (razdeljeno na 1–2 odmerka)

^a Odmerek je izražen kot delež odmerka, ki bi bil obravnavan kot ustrezen, če bi bilo delovanje ledvic bolnika normalno glede na izračun po Cockcroft-Gaultovi formuli.

Prvi odmerek (polnilni odmerek) je treba povečati za 100 %, vendar ne sme preseči 8 g.

Bolniki, ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje

Bolniki, ki prejemajo kronično intermitentno dializo (vsakih 48 ur), naj na koncu vsake dialize prejmejo 2 g fosfomicina.

Med kontinuirano venovensko hemofiltracijo (postdilucijska CVVHF) se fosfomicin učinkovito izloči. Pri bolnikih, ki prejemajo postdilucijsko CVVHF, odmerka ne bo treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Priporočila za odmerjanje temeljijo na zelo omejenih podatkih.

Novorojenčki, dojenčki in otroci < 12 let starosti (< 40 kg)

Odmerjanje pri otrocih mora temeljiti na starosti in telesni masi:

Preglednica 13 – Odmerjanje pri otrocih in novorojenčkih

Starost/telesna masa	Dnevni odmerek
Nedonošenčki (starost ^a < 40 tednov)	100 mg/kg telesne mase, razdeljeno na 2 odmerka
Novorojenčki (starost ^a 40–44 tednov)	200 mg/kg telesne mase, razdeljeno na 3 odmerke
Dojenčki 1–12 mesecev (do 10 kg telesne mase)	200–300 ^b mg/kg telesne mase, razdeljeno na 3 odmerke
Dojenčki in otroci, stari od 1 do ≤ 12 let (od 10 do ≤ 40 kg telesne mase)	200–400 ^b mg/kg telesne mase, razdeljeno na 3–4 odmerke

^a Vsota gestacijske in postnatalne starosti

^b O režimu z velikimi odmerki je možno razmisliti pri hudih in/ali resnih okužbah (kot je meningitis), zlasti kadar je znano ali se sumi, da jih povzročajo organizmi z zmerno občutljivostjo.

Priporočil za odmerjanje otrokom z okvaro ledvic ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo <izmišljeno ime> je namenjeno za intravensko uporabo.

Infuzija mora trajati vsaj 15 minut za velikost pakiranja 2 g, vsaj 30 minut za velikosti pakiranja 3, 4 in 5 g ter vsaj 60 minut za velikost pakiranja 8 g.

Nenamerna intraarterijska uporaba zdravil, ki niso posebej priporočena za intraarterijsko zdravljenje, ima lahko škodljive učinke, zato je pomembno zagotoviti, da se fosfomicin daje samo v vene.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Tveganje za nastanek odpornosti in potreba po kombiniranem zdravljenju

In vitro je bilo ugotovljeno, da pri fosfomicinu hitro pride do nastanka odpornih mutantov. Tudi v kliničnih študijah je bila intravenska uporaba samega fosfomicina povezana z nastankom odpornosti. Kadar je mogoče, se priporoča dajanje fosfomicina v sklopu kombiniranega antibakterijskega režima zdravljenja, da se zmanjša tveganje za nastanek odpornosti.

Omejitve kliničnih podatkov

Klinični podatki, ki podpirajo intravensko uporabo fosfomicina za zdravljenje nekaterih navedenih indikacij, so omejeni zaradi pomanjkanja ustreznih randomiziranih nadzorovanih preskušanj. Poleg tega so bili uporabljeni različni režimi odmerjanja in noben posamezni režim intravenskega odmerjanja nima močne podpore v obliki podatkov iz kliničnih preskušanj. Priporočljivo je, da se fosfomicin izbere za zdravljenje navedenih indikacij samo, kadar je neprimerno uporabiti protimikrobna zdravila, ki se običajno priporočajo za njihovo začetno zdravljenje.

Preobčutljivostne reakcije

Med zdravljenjem s fosfomicinom se lahko pojavijo resne in včasih smrtne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso in anafilaktičnim šokom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Če se pojavijo takšne reakcije, je treba zdravljenje s fosfomicinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne urgentne ukrepe.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri fosfomicinu so poročali o kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, povezanim z bakterijo *Clostridioides difficile*, ki lahko po resnosti segata od blage do življenjsko nevarne oblike (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki dobijo drisko med dajanjem fosfomicina ali po tem, pomislite na to diagnozo. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s fosfomicinom in o dajanju zdravljenja, specifičnega za bakterijo *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki ovirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Ravni natrija in kalija ter tveganje za preobremenitev z natrijem

Pri bolnikih, ki prejemajo fosfomicin, je treba redno spremljati ravni natrija in kalija, zlasti med daljšim zdravljenjem. Glede na veliko vsebnost natrija (0,32 grama) na gram fosfomicina je treba pred začetkom zdravljenja oceniti tveganje za hipernatriemijo in tekočinsko preobremenitev, zlasti pri bolnikih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali osnovnih sočasni bolezni, kot so nefrotski sindrom, ciroza jeter, hipertenzija, hiperaldosteronizem, pljučni edem ali hipoalbuminemija, ter pri novorojenčkih z omejenim vnosom natrija. Med zdravljenjem se priporoča prehrana z majhno vsebnostjo natrija. Razmisliti je mogoče tudi o podalšanju trajanja infundiranja in/ali zmanjšanju odmerka (s pogostejšim dajanjem). Fosfomicin lahko zniža ravni kalija v serumu ali plazmi, zato je treba vedno razmisliti o dodajanju kalija.

Hematološke reakcije (vključno z agranulocitozo)

Pri bolnikih, ki so fosfomicin prejemali intravensko, so se pojavile hematološke reakcije, vključno z nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba v rednih intervalih spremljati število levkocitov in uvesti ustrezno zdravljenje, če se pojavijo takšne reakcije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmere prilagoditi glede na stopnjo ledvične insuficience (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

[V razdelek je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko povzročila neželene učinke pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze/galaktoze, pomanjkanje saharoza-izomaltaze) ali alergijami (npr. na barvilo sončno rumeno FCF (E110)). Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse ustrezne pomožne snovi in povezana opozorila za njihove formulacije.]

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Posebni pomisleki, povezani z neravnovesjem INR:

Pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, so poročali o številnih primerih povečane aktivnosti peroralnih antikoagulantov. Kaže, da so dejavniki tveganja resnost okužbe ali vnetja, starost bolnika in splošno zdravstveno stanje bolnika. V teh okoliščinah je težko ugotoviti, v kolikšni meri na neravnovesje INR vpliva sama okužba ali njeno zdravljenje. Vendar pa so nekatere skupine antibiotikov s tem pogosteje povezane, zlasti: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in določeni cefalosporini.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Nosečnost:

O intravenski uporabi fosfomicina pri nosečnicah ni podatkov. Fosfomicin prehaja skozi placento. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Fosfomicin se zato nosečnicam ne sme predpisovati, razen če koristi pretehtajo tveganja.

Dojenje:

Po dajanju fosfomicina so v materinem mleku ugotovili majhne količine. O uporabi fosfomicina med dojenjem je na voljo le malo informacij, zato ta pri doječih ženskah ni priporočljiv kot zdravljenje prve izbire, zlasti če gre za nedonošenčka ali novorojenčka. Posebna tveganja za dojenega otroka niso bila dokazana, vendar pa je treba kot pri vsakem antibiotiku upoštevati potencialno tveganje za nastanek sprememb v črevesni flori pri dojenčku.

Plodnost:

Podatki za ljudi niso na voljo. Pri samcih in samicah podgan peroralno odmerjanje fosfomicina do 1000 mg/kg/dan ni škodovalo plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Posebne študije niso bile opravljene, vendar je treba bolnikom povedati, da so poročali o zmedenosti in asteniji. To lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem so eritematozni kožni izpuščaj, ionsko neravnovesje (glejte poglavje 4.4), reakcije na mestu injiciranja, disgevizija in prebavne motnje. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo anafilaktični šok, kolitis, povezan z antibiotikom, in zmanjšanje števila belih krvnih celic (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: $\geq 1/10$

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

zelo redki: $< 1/10.000$

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	agranulocitoza (prehodna), levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom in preobčutljivostjo (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	pogosti	disgevizija
	občasni	glavobol
Preiskave	pogosti	hipernatriemija, hipokaliemija* (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	občasni	navzea, bruhanje, driska
	neznana pogostnost	kolitis, povezan z antibiotikom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	povečane vrednosti alkalne fosfataze (prehodno), povečane vrednosti transaminaz (ALAT, ASAT), povečane vrednosti gama-GT
	neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritematozni izpuščaj
	občasni	izpuščaj
	neznana pogostnost	angioedem, pruritus, urtikarija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	flebitis na mestu injiciranja
	občasni	astenija

* glejte poglavje spodaj (Opis izbranih neželenih učinkov)

Opis izbranih neželenih učinkov:

Hipokaliemija lahko povzroči različne simptome, kot so šibkost, utrujenost ali edem in/ali trzanje mišic. Hude oblike lahko povzročijo hiporefleksijo in srčno aritmijo. Hipernatriemija je lahko povezana z žejo, hipertenzijo in znaki tekočinske preobremenitve, kot je edem (glejte poglavje 4.4). Hude oblike lahko povzročijo zmedenost, hiperrefleksijo, epileptične napade in komo.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji so na voljo omejeni podatki o varnosti. Pričakovati je mogoče, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov podobni tistim pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Izkušnje v zvezi s prevelikim odmerjanjem fosfomicina so omejene. Pri parenteralni uporabi fosfomicina so poročali o primerih hipotonije, somnolence, motenj elektrolitov, trombocitopenije in hipoprotrombinemije. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati (zlasti ravni elektrolitov v plazmi/serumu), zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporoča se rehidracija za spodbujanje izločanja učinkovine z urinom. Hemodializa učinkovito odstrani fosfomicin iz telesa, s povprečnim razpolovnim časom izločanja približno 4 ure.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; druge protimikrobne učinkovine

Oznaka ATC: J01XX01

Mehanizem delovanja

Fosfomicin ima baktericidni učinek na proliferacijo patogenov, tako da prepreči encimsko sintezo bakterijske celične stene. Fosfomicin zavira prvo stopnjo intracelične sinteze bakterijske celične stene, tako da zavira sintezo peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno prenaša v bakterijsko celico z dvema različnima sistemoma prenosa (sistema prenosa sn-glicerol-3-fosfat in heksoza-6).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Omejeni podatki kažejo, da je učinek fosfomicina odvisen od časa.

Mehanizem odpornosti

Glavni mehanizem odpornosti je kromosomska mutacija, ki povzroča spremembo bakterijskih sistemov za prenos fosfomicina. Dodatni mehanizmi odpornosti, ki jih posredujejo plazmidi ali transpozoni, povzročajo encimsko inaktivacijo fosfomicina z vezavo molekule na glutation ali s cepitvijo vezi ogljik-fosfor v molekuli fosfomicina.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost med fosfomicinom in drugimi antibiotiki ni znana.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na antibiotike (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so naslednje (preglednica mejnih vrednosti po EUCAST, različica 10):

Vrsta	občutljiva	odporna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti posamezne vrste se lahko razlikuje geografsko in glede na časovno obdobje. Zato so potrebne lokalne informacije o stanju odpornosti, zlasti za zagotovitev ustreznega zdravljenja hudih okužb.

Naslednje informacije nudijo le približne smernice o verjetnosti glede tega, ali bo mikroorganizem občutljiv za fosfomicin ali ne.

Pogosto občutljive vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobni mikroorganizmi

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Enterobacter cloacae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumonia
Proteus mirabilis
*Pseudomonas aeruginosa**
Serratia marcescens

Anaerobni grampozitivni mikroorganizmi

Clostridium spp.

Inherentno odporne vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Bacteroides spp.

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Farmakokinetične lastnosti

Enkratna intravenska infuzija 4 g in 8 g fosfomicina mladim zdravim moškimi je povzročila največje koncentracije v serumu (C_{max}) približno 200 in 400 $\mu\text{g/ml}$. Razpolovni čas v serumu je bil približno 2 uri. Pri starejših in/ali kritično bolnih moških in ženskah so intravenski odmerki 8 g fosfomicina povzročili povprečno vrednost C_{max} približno 350–380 $\mu\text{g/ml}$ in razpolovni čas v plazmi približno 3,6–3,8 ur.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,30 l/kg telesne mase. Fosfomicin se dobro porazdeli v tkiva. Velike koncentracije se dosežejo v očeh, kosteh, izločkih rane, mišičju, koži, podkožju, pljučih in žolču. Pri bolnikih z vnetjem možganske ovojnice dosežejo koncentracije v likvorju približno 20–50 % ustrezne ravni v serumu. Fosfomicin prehaja skozi placento. V materinem mleku so ugotovili majhne količine (približno 8 % koncentracije v serumu). Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva.

Presnova

Fosfomicin se ne presnavlja v jetrih in ne preide v enterohepatični obtok. Kopičenje se zato pri bolnikih z jetrno okvaro ne pričakuje.

Izločanje

80–90 % količine fosfomicina, danega zdravim odraslim osebam, se izloči v 12 urah po enkratnem intravenskem odmerku. Majhno količino antibiotikov je mogoče ugotoviti v blatu (0,075 %). Fosfomicin se ne presnavlja, tj. biološko aktivna sestavina se izloči. Pri bolnikih z normalnim ali blago oslavljenim

delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 40 ml/min) se približno 50–60 % celokupnega odmerka izloči v prvih 3-4 urah.

Linearnost

Fosfomicin kaže linearno farmakokinetično vedenje po intravenski infuziji terapevtsko uporabljenih odmerkov.

Posebne populacije

Za posebne populacije so na voljo zelo omejeni podatki.

Starejši

Zaradi same starosti odmerka ni treba prilagajati. Kljub temu pa je treba oceniti delovanje ledvic in odmerek zmanjšati, če obstajajo dokazi o okvari ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika fosfomicina pri otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 15 let, ter pri donošenih novorojenčkih z normalnim delovanjem ledvic je načeloma podobna tisti pri zdravih odraslih osebah. Vendar pa je stopnja glomerulne filtracije pri novorojenčkih in dojenčkih z zdravim delovanjem ledvic, starih do 12 mesecev, fiziološko zmanjšana v primerjavi starejšimi otroki in odraslimi. To je povezano s podaljšanjem razpolovnega časa izločanja fosfomicina v odvisnosti od stopnje ledvične zrelosti.

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se razpolovni čas izločanja poveča sorazmerno s stopnjo ledvične insuficiencie. Pri bolnikih z vrednostmi očistka kreatinina 40 ml/min ali manj je treba odmerek prilagoditi (za dodatne podrobnosti glejte tudi poglavje 4.2 »Okvara ledvic«).

V študiji, v kateri so preiskovali 12 bolnikov, so uporabili običajne CVVHF polietilenske sulfonske hemofiltre z membransko površino 1,2 m² in povprečno hitrostjo ultrafiltracije 25 ml/min. V takem kliničnem okolju je bila povprečna vrednost plazemskega očistka 100 ml/min, povprečna vrednost razpolovne dobe izločanja v plazmi pa 12 ur.

Jetrna insuficienca

Odmerka pri bolnikih z jetrno insuficienco ni treba prilagajati, saj farmakokinetika fosfomicina pri tej skupini bolnikov ni prizadeta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podatki o kancerogenosti za fosfomicin niso na voljo.

Trometamolijev fosfomicinat, zrnca za peroralno raztopino (3 g)

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Indikacije se sme navesti le, če je bilo zdravilo zanje že odobreno]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za (glejte poglavje 5.1):

- zdravljenje akutnega, nezapletenega cistitisa pri ženskah in mladostnicah,
- perioperativno antibiotično profilakso pri transrektalni biopsiji prostate pri odraslih moških.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Odmerjanje

Akutni, nezapleten cistitis pri ženskah in mladostnicah (> 12 let starosti): enkratni odmerek 3 g fosfomicina

Perioperativna antibiotična profilaksa pri transrektalni biopsiji prostate: 3 g fosfomicina 3 ure pred posegom in 3 g fosfomicina 24 ur po posegu.

Okvara ledvic:

Uporaba zdravila <izmišljeno ime> ni priporočljiva pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 10 ml/min, glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila <izmišljeno ime> pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

peroralna uporaba

Pri indikaciji akutni, nezapleten cistitis pri ženskah in mladostnicah je treba zdravilo vzeti na prazen želodec (približno 2–3 ure pred obrokom ali 2–3 ure po njem), najbolje pred spanjem in po izpraznitvi mehurja.

Odmerek je treba raztopiti v kozarcu vode in ga takoj spiti.

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Preobčutljivostne reakcije

Med zdravljenjem s fosfomicinom se lahko pojavijo resne in včasih smrtne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso in anafilaktičnim šokom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Če se pojavijo takšne reakcije, je treba zdravljenje s fosfomicinom takoj preiniti in uvesti ustrezne urgentne ukrepe.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri fosfomicinu poročajo o kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, povezanima z bakterijo *Clostridioides difficile*, ki lahko po resnosti segata od blage do življenjsko nevarne oblike (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki dobijo drisko med dajanjem fosfomicina ali po tem, pomislite na to diagnozo. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s fosfomicinom in o dajanju zdravljenja, specifičnega za bakterijo *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki ovirajo peristaltiko, se ne sme uporabiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila <izmišljeno ime> pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Zato tega zdravila ne smete uporabljati v tej starostni skupini (glejte poglavje 4.2).

Trdovratne okužbe in moški bolniki

V primeru trdovratne okužbe je priporočljiv temeljit pregled in ponovna ocena diagnoze, saj je to pogosto posledica zapletenih okužb sečil ali prevalence odpornih povzročiteljev (npr. *Staphylococcus saprophytius*, glejte poglavje 5.1). Na splošno je treba okužbe sečil pri moških bolnikih upoštevati kot zapleteno okužbo sečil, za katero to zdravilo ni indicirano (glejte poglavje 4.1).

Pomožne snovi

[V razdelek je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko povzročila neželene učinke pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze/galaktoze, pomanjkanje saharoza-izomaltaze) ali alergijami (npr. na barvilo sončno rumeno FCF (E110)). Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse ustrezne pomožne snovi in povezana opozorila za njihove formulacije.]

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Metoklopramid:

Dokazano je bilo, da sočasna uporaba metoklopramida zmanjšuje koncentracije fosfomicina v serumu in urinu, zato se ji je treba izogniti.

Druga zdravila, ki povečujejo peristaltiko v prebavilih, lahko povzročijo podobne učinke.

Vpliv hrane:

Hrana lahko zakasni absorpcijo fosfomicina s posledičnim zmanjšanjem najvišjih ravni v plazmi in koncentracij v urinu. Zato je treba zdravilo vzeti na prazen želodec ali približno 2–3 ure po obroku.

Posebni pomisleki, povezani s spremembo INR:

Pri bolnikih, ki so prejeli antibiotike, so poročali o številnih primerih povečane aktivnosti peroralnih antikoagulantov. Dejavniki tveganja vključujejo hudo okužbo ali vnetje, starost in slabo splošno zdravstveno stanje. V teh okoliščinah je težko določiti, ali je sprememba INR posledica okužbe ali

zdravljenja. Vendar pa so nekatere skupine antibiotikov s tem pogosteje povezane, zlasti: fluorokinoloni, makrolidi, ciklini, kotrimoksazol in določeni cefalosporini.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Nosečnost:

Za 1. trimesečje so na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravljenja s fosfomicinom (n = 152). Ti podatki za sedaj ne vzbujajo razloga za zaskrbljenost glede varnosti, kar zadeva teratogenost. Fosfomicin prehaja skozi placento.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo <izmišljeno ime> se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno.

Dojenje:

Fosfomicin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Če je nujno potrebno, se lahko med dojenjem uporabi enkratni peroralni odmerek fosfomicina.

Plodnost:

Podatki za ljudi niso na voljo. Pri samcih in samicah podgan peroralno dajanje fosfomicina do 1000 mg/kg/dan ni vplivalo na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Posebne študije niso bile opravljene, vendar je treba bolnikom povedati, da so poročali o omotici. To lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki po dajanju enkratnega odmerka trometamolijevega fosfomicinata prizadenejo prebavila, večinoma pa gre za drisko. Trajanje teh učinkov je običajno omejeno in spontano izzvenijo.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V naslednji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi fosfomicin trometamola, bodisi iz kliničnih preskušanj ali iz obdobja trženja.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželene reakcije		
	pogosti	občasni	neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	vulvovaginitis		
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	omotica, glavobol		
Bolezni prebavil	driska, navzea, dispepsija, bolečine v trebuhu	bruhanje	kolitis, povezan z antibiotikom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, urtikarija, pruritus	angioedem

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem peroralnega fosfomicina so omejene. Pri parenteralni uporabi fosfomicina so poročali o primerih hipotonije, somnolence, motenj elektrolitov, trombocitopenije in hipoprotrombinemije.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati (zlasti ravni elektrolitov v plazmi/serumu), zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporoča se rehidracija za spodbujanje izločanja učinkovine z urinom. Hemodializa učinkovito odstrani fosfomicin iz telesa s povprečno razpolovno dobo izločanja približno 4 ure.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemske zdravljenje bakterijskih infekcij; druge protimikrobne učinkovine

Oznaka ATC: J01XX01

Mehanizem delovanja

Fosfomicin ima baktericidni učinek na proliferacijo patogenov, tako da prepreči encimsko sintezo bakterijske celične stene. Fosfomicin zavira prvo stopnjo intracelične sinteze bakterijske celične stene, tako da zavira sintezo peptidoglikana.

Fosfomicin se aktivno prenaša v bakterijsko celico z dvema različnima sistemoma prenosa (sistema prenosa sn-glicerol-3-fosfat in heksoza-6).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Omejeni podatki kažejo, da je učinek fosfomicina najverjetneje odvisen od časa.

Mehanizem odpornosti

Glavni mehanizem odpornosti je kromosomska mutacija, ki povzroča spremembo bakterijskih sistemov za prenos fosfomicina. Dodatni mehanizmi odpornosti, ki jih posredujejo plazmidi ali transpozoni, povzročajo encimsko inaktivacijo fosfomicina z vezavo molekule na glutation ali s cepitvijo vezi ogljik-fosfor v molekuli fosfomicina.

Navzkrižna odpornost

Navzkrižna odpornost med fosfomicinom in drugimi antibiotiki ni znana.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti občutljivosti, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na antibiotike (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so naslednje (preglednica mejnih vrednosti po EUCAST, različica 10):

Vrsta	občutljiva	odporna
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti posamezne vrste se lahko razlikuje geografsko in glede na časovno obdobje. Zato so potrebne lokalne informacije o stanju odpornosti, zlasti za zagotovitev ustreznega zdravljenja hudih okužb.

Naslednja preglednica temelji na podatkih iz programov spremljanja zdravila in iz študij. Obsega organizme, ki so pomembni za odobrene indikacije:

Pogosto občutljive vrste

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko težava

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Inherentno odporne vrste

Aerobni grampozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost trometamolijevega fosfomicinata po peroralni uporabi enkratnega odmerka je približno 33–53 %. Hitrost in obseg absorpcije se zmanjšata s hrano, vendar pa je celotna količina učinkovine, ki se v določenem času izloči v urinu, enaka. Povprečne koncentracije fosfomicina v sečilih ostajajo nad prazno vrednostjo MIK 128 µg/ml vsaj 24 ur po 3 g peroralnem odmerku, zaužitem na tešče ali po obroku, vendar pa se čas za doseganje največjih koncentracij v urinu podaljša za 4 ure. Trometamolijev fosfomicinat je podvržen enterohepatični recirkulaciji.

Porazdelitev

Kaže, da se fosfomicin ne presnavlja. Fosfomicin se porazdeli v tkivih, vključno z ledvicami in steno sečnega mehurja. Fosfomicin se ne veže na plazemske beljakovine in prehaja skozi posteljico.

Izločanje

Fosfomicin se izloča nespremenjen zlasti skozi ledvice z glomerulno filtracijo (40–50 % odmerka se pojavi v urinu) z razpolovnim časom izločanja približno 4 ure po peroralni uporabi, v manjši meri pa v blatu (18–28 % odmerka). Čeprav hrana zakasni absorpcijo, je skupna količina izločenega zdravila v določenem času enaka.

Posebne populacije

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se razpolovni čas izločanja poveča sorazmerno s stopnjo ledvične insuficience. Koncentracije v urinu pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ostanejo na efektivni ravni še 48 ur po običajnem odmerku, če je očistek kreatinina nad 10 ml/min.

Pri starejših ljudeh se očistek fosfomicina zmanjša glede na starost in delovanje ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podatki o kancerogenosti za fosfomicin niso na voljo.

Kalcijev fosfomicinat za peroralno uporabo

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri ženskah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[V poglavju 4.2 naj bodo ohranjene le informacije o odmerjanju, ki so pomembne za uporabo kalcijevega fosfomicinata pri odraslih]

NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo mora biti spremenjeno, da se ujema z naslednjim besedilom.

Prašek za raztopino za infundiranje

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Indikacije je treba navesti le, če je bilo zdravilo zanje že odobreno]

Zdravilo <Izmišljeno ime> vsebuje učinkovino fosfomicin. Sodi v skupino zdravil, imenovanih antibiotiki. Deluje tako, da ubija določene vrste klic (bakterij), ki povzročajo resne okužbe. Zdravnik se je odločil, da vas bo zdravil z zdravilom <izmišljeno ime>, da bi vašemu telesu pomagalo v boju proti okužbi. Pomembno je, da za to stanje prejmete učinkovito zdravljenje.

Zdravilo <izmišljeno ime> se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje bakterijskih okužb:

- sečil;
- srca, včasih imenovanih »endokarditis«;
- kosti in sklepov;
- pljuč, imenovanih »pljučnica«;
- kože in podkožja;
- osrednjega živčnega sistema;
- trebuha;
- krvi, kadar to okužbo povzročijo zgoraj navedene bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Ne uporabljajte zdravila <izmišljeno ime>

- če ste alergični na fosfomicin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila <izmišljeno ime> se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate katero od naslednjih bolezni:

- težave s srcem (srčna insuficienca), zlasti če jemljete zdravilo z digitalisom (zaradi morebitne hipokaliemije);
- visok krvni tlak (hipertenzija);
- določeno bolezen hormonskega sistema (hiperaldosteronizem);
- visoko raven natrija v krvi (hipernatriemija);
- kopičenje tekočine v pljučih (pljučni edem);
- težave z ledvicami. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek vašega zdravila (glejte poglavje 3 tega navodila);
- epizode driske v preteklosti po jemanju ali prejemanju drugih antibiotikov.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Zdravilo <izmišljeno ime> lahko povzroči resne neželene učinke. Ti vključujejo alergijske reakcije, vnetje debelega črevesa in zmanjšanje števila belih krvnih celic. Če jemljete to zdravilo, morate biti pozorni na določene simptome, da zmanjšate tveganje za morebitne težave. Glejte »Resni neželeni učinki« v poglavju 4.

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo:

- antikoagulate, saj lahko fosfomicin in drugi antibiotiki vplivajo na njihovo zmožnost preprečevanja strjevanja krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Fosfomicin lahko prehaja v dojenčka v maternici ali z materinim mlekom. Če ste noseči ali dojite, vam bo zdravnik dal to zdravilo samo, če je to resnično potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri dajanju zdravila <izmišljeno ime> se lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta zmedenost in šibkost. Če se le-ti pojavijo, ne smete voziti ali uporabljati strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Zdravilo <izmišljeno ime> vam bo zdravnik ali medicinska sestra dal v veno (s kapalno infuzijo).

Odmerjanje

Odmerek, ki ga boste prejeli, in pogostnost odmerka sta odvisna od:

- vrste in resnosti okužbe, ki jo imate;
- delovanja vaših ledvic.

Pri otrocih je to odvisno tudi od

- telesne mase otroka;
- starosti otroka.

Če imate težave z ledvicami ali potrebujete dializo, vam bo morda moral zdravnik zmanjšati odmerek tega zdravila

Pot in način uporabe zdravila

intravenska uporaba

Zdravilo <izmišljeno ime> vam bo zdravnik ali medicinska sestra dal v veno (s kapalno infuzijo). Infuzija običajno traja 15 do 60 minut, odvisno od odmerka. To zdravilo se običajno daje 2-, 3- ali 4-krat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravnik se bo odločil, kako dolgo bo trajalo zdravljenje glede na hitrost izboljševanja vašega stanja. Pri zdravljenju bakterijskih okužb je pomembno, da zaključite celoten potek zdravljenja. Tudi ko se

zvišana telesna temperatura poleže in simptomi več niso prisotni, je treba zdravljenje še nekaj dni nadaljevati.

Pri nekaterih okužbah, kot so okužbe kosti, bo morda potrebno celo daljše obdobje zdravljenja po tem, ko so se simptomi polegli.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli

Ni verjetno, da bi vam zdravnik ali medicinska sestra dala preveč zdravila. Če menite, da ste prejeli preveč tega zdravila, jih to takoj vprašajte.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno zdravljenje:

Znaki resne alergijske reakcije (zelo redki: pojavijo se lahko pri 1 od 10.000 bolnikov). Ti lahko vključujejo: težave z dihanjem ali požiranjem, nenadno piskajoče dihanje, omotico, otekanje vek, obraza, ustnic ali jezika, izpuščaj ali srbenje.

- Huda in trdovratna driska, ki je lahko povezana z bolečino v trebuhu ali povišano telesno temperaturo (neznana pogostnost). To je lahko znak resnega vnetja črevesja. Ne jemljite zdravil proti driski, ki zavirajo premikanje črevesja (antiperistaltiki).
- Porumenelost kože ali beločnic (zlatenica, neznana pogostnost). To je lahko zgodnji znak težav z jetri.
- Zmedenost, trzanje mišic ali nenormalen srčni ritem. To je lahko posledica visoke ravni natrija ali nizke ravni kalija v krvi (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Takoj ko je mogoče, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

- Bolečina, sklenje, rdečina ali oteklina vzdolž vene, v katero vam infundirajo zdravilo (pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Pogostejše krvavitve ali podplutbe ali več okužb kot običajno. To je lahko posledica majhnega števila belih krvnih celic ali krvnih ploščic (neznana pogostnost).

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- motnje okusa

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- občutek slabosti, bruhanje ali blaga driska
- glavobol

- visoka raven jetrnih encimov, kar je morda povezano s težavami jeter
- izpuščaj
- šibkost

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- težave z jetri (hepatitis)
- srbečica, koprivnica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Trometamolijev fosfomicinat, zrnca za peroralno raztopino

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Zdravilo <Izmišljeno ime> vsebuje učinkovino fosfomicin (v obliki trometamolijevega fosfomicinata). To je antibiotik, ki uničuje bakterije, ki lahko povzročijo okužbe.

Zdravilo <izmišljeno ime> se uporablja za zdravljenje nezapletenih okužb sečnega mehurja pri ženskah in mladostnicah.

Zdravilo <izmišljeno ime> se uporablja za antibiotično profilakso pri posegu, imenovanem transrektalna biopsija prostate, pri odraslih moških.

2: Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Ne jemljite zdravila <izmišljeno ime>

- če ste alergični na fosfomicin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila <izmišljeno ime> se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate katero od naslednjih bolezni:

- trdovratne okužbe mehurja;
- driska v preteklosti po jemanju katerega koli drugega antibiotika.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Zdravilo <izmišljeno ime> lahko povzroči resne neželene učinke. Ti vključujejo alergijske reakcije in vnetje debelega črevesa. Če jemljete to zdravilo, morate biti pozorni na določene simptome, da zmanjšate tveganje za morebitne težave. Glejte »Resni neželeni učinki« v poglavju 4.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, saj varnost in učinkovitost za to starostno skupino nista bili ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta.

To je še posebej pomembno, če jemljete:

- **metoklopramid** ali druga zdravila, ki povečajo gibanje hrane skozi želodec in črevesje, saj lahko zmanjšajo privzem fosfomicina v telo;
- **antikoagulate**, saj lahko fosfomicin in drugi antibiotiki vplivajo na njihovo zmožnost preprečevanja strjevanja krvi.

Zdravilo <izmišljeno ime> skupaj s hrano

Hrana lahko zakasni absorpcijo fosfomicina. Zato je treba to zdravilo vzeti na prazen želodec (2–3 ure pred obrokom ali 2–3 ure po njem).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči ali dojite, vam bo zdravnik dal to zdravilo samo, če je to resnično potrebno.

Doječe matere lahko vzamejo enkratni peroralni odmerek tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot je omotica, ki lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V primeru zdravljenja nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah in mladostnicah je priporočeni odmerek 1 vrečica zdravila <izmišljeno ime> (3 g fosfomicina).

Ko se zdravilo uporablja za antibiotično profilakso pri transrektalni biopsiji prostate, je priporočeni odmerek 1 vrečica zdravila <izmišljeno ime> (3 g fosfomicina) 3 ure pred posegom in 1 vrečica zdravila <izmišljeno ime> (3 g fosfomicina) 24 ur po posegu.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

To zdravilo se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Način uporabe

peroralna uporaba

To zdravilo zaužijte na prazen želodec (2–3 ure pred ali 2–3 ure po obroku), po možnosti pred spanjem in po izpraznitvi mehurja.

Raztopite vsebino ene vrečice v kozarcu vode in jo takoj spijte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete večji odmerek od predpisanega, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj:]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če se med jemanjem zdravila <izmišljeno ime> pojavijo kateri koli od naslednjih simptomov, prenehajte jemati zdravilo in se takoj obrnite na zdravnika:

- anafilaktični šok, ki je življenjsko nevarna vrsta alergijske reakcije (neznana pogostnost). Simptomi vključujejo nenaden izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži in/ali zasoplost, piskajoče dihanje ali težave pri dihanju;
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla s težavami pri dihanju (angioedem) (neznana pogostnost);
- zmerna do huda driska, krči v trebuhu, krvavo blato in/ali zvišana telesna temperatura lahko pomenijo, da imate okužbo debelega črevesa (kolitis zaradi antibiotika) (neznana pogostnost). Ne jemljite zdravil proti driski, ki zavirajo gibanje črevesja (antiperistaltiki).

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- omotica
- driska
- občutek slabosti
- težave z želodcem
- bolečine v trebuhu
- okužba ženskih spolnih organov s simptomi, kot so vnetje, draženje, srbenje (vulvovaginitis)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bruhanje
- izpuščaj
- urtikarija

- srbečica

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- alergijske reakcije

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.*

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Kalcijev fosfomicinat za peroralno uporabo

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[Informacije o indikacijah je treba posodobiti, kot je navedeno spodaj:]

Zdravilo <izmišljeno ime> se uporablja za zdravljenje nezapletenih okužb sečnega mehurja pri ženskah.

3. Kako jemati zdravilo <izmišljeno ime>

[Za kalcijev fosfomicinat v obliki kapsul je treba informacije o odmerjanju posodobiti, kot je navedeno spodaj:]

Za zdravljenje nezapletenih okužb sečnega mehurja pri ženskah je priporočeni odmerek od 500 mg do 1 g (1 do dve kapsuli) vsakih osem ur.

[Za kalcijev fosfomicinat v obliki peroralne suspenzije je treba informacije o odmerjanju posodobiti, kot je navedeno spodaj:]

Za zdravljenje nezapletenih okužb sečnega mehurja pri ženskah je priporočeni odmerek 2 žlički po 5 ml (500 mg fosfomicina) ali 4 žličke po 5 ml (1 g fosfomicina) vsakih 8 ur.