

Příloha I

Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni

Příloha IA

Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, u nichž se doporučuje změna registrace

A. Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, u nichž se doporučuje změna registrace

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Sandoz Gmbh	Fosfomycin Sandoz	disodná sůl fosfomycinu, 10,56g injekční lahvička	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Rakousko	Sandoz Gmbh	Fosfomycin Sandoz	disodná sůl fosfomycinu, 5,28g injekční lahvička	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Rakousko	Sandoz Gmbh	Fosfomycin Sandoz	disodná sůl fosfomycinu, 1,32g injekční lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Chorvatsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fomicyt	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Dánsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Finsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Francie	Panpharma	Fosfomycine Panpharma	fosfomycin, 1g lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Francie	Panpharma	Fosfomycine Panpharma	fosfomycin, 1g injekční lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Francie	Panpharma	Fosfomycine Panpharma	fosfomycin, 4g lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Francie	Sanofi-Aventis France	Fosfocine Iv	sodná sůl fosfomycinu, 1g injekční lahvička	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Francie	Sanofi-Aventis France	Fosfocine Iv	sodná sůl fosfomycinu, 4g injekční lahvička	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Německo	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm	sodná sůl fosfomycinu, 10,56 g / 10,76 g	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Německo	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	sodná sůl fosfomycinu, 10,56 g / 10,76 g	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Německo	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	sodná sůl fosfomycinu, 2,64g / 2,69g	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Německo	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	sodná sůl fosfomycinu, 3,96g / 4,04g	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Německo	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	sodná sůl fosfomycinu, 6,6g / 6,73g	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Řecko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fomicyt	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Irsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fomicyt	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Itálie	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Nizozemsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fomicyt	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Norsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Polsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Infectofos	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfocina Intravenosa	disodná sůl fosfomycinu, 1g injekční lahvička	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfocina Intravenosa	disodná sůl fosfomycinu, 4g injekční lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfomicina Intravenosa Level	fosfomycin, 4g injekční lahvička	prášek pro injekční roztok	intravenózní podání
Švédsko	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Velká Británie	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fomicyt	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání
Velká Británie	Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh	Fosfomycin Infectopharm Arzneimittel Und Consilium	fosfomycin, 40 mg/ml	prášek pro infuzní roztok	intravenózní podání

Příloha IB

Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, u nichž se doporučuje změna registrace a na které se vztahují podmínky registrace

B. Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, u nichž se doporučuje změna registrace a na které se vztahují podmínky registrace

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Zambon S.P.A.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g vak	granule pro perorální roztok	perorální podání
Rakousko	Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel Gmbh	Fosfomycin Eberth	fosfomycin-trometamol, 5,631 g / 8 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Rakousko	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Cystium	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	prášek pro perorální roztok	perorální podání
Belgie	Zambon Nv	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Bulharsko	Zentiva, K.S.	Фосфомицин Зентива	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Bulharsko	Adipharm Ead	Фосфосептик	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Bulharsko	Zambon S.P.A.	Монурал	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Bulharsko	Zentiva, K.S.	Фосфомицин Зентива	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Chorvatsko	Pharmas D.O.O.	Urifos	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Chorvatsko	Jadran-Galenski Laboratorij D.D.	Fosfomicin Jgl	fosfomycin-trometamol, 3g vak	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Chorvatsko	Sandoz D.O.O.	Urinex	fosfomycin-trometamol, 3mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Česká republika	Exeltis Czech S.R.O.	Urifos	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Česká republika	Apogepha Arzneimittel Gmbh	Rapidnorm	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Dánsko	Zambon S.P.A.	Monurol	fosfomycin, 2g jednotky	granule pro perorální roztok	perorální podání
Dánsko	Zambon S.P.A.	Monurol	fosfomycin, 3g jednotky	granule pro perorální roztok	perorální podání
Estonsko	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Estonsko	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Fosfomycine Adultes Mylan Pharma	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Ranbaxy Pharmacie Generiques	Fosfomycine Ranbaxy	fosfomycin-trometamol, 5 631 mg	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Cristers	Fosfomycine Adultes Cristers	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Therabel Lucien Pharma S.A.	Uridoz	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Francie	Laboratoires Urgo Healthcare	Fosfomycine Adultes Urgo	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Fosfomycine Eg	fosfomycin 3 g / 8 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Laboratoires Gerda	Fosfomycine Adultes Gerda	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Arrow Generiques	Fosfomycine Adultes Arrow	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Zentiva France	Fosfomycine Adultes Zentiva	fosfomycin-trometamol, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Nexmed Pharma	Fosfopharm	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Evolupharm	Fosfomycine Adultes Evolugen	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Zambon France S.A.	Fostrofemge	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Zambon France S.A.	Gynofostrome	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Zambon France S.A.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Biogaran	Fosfomycine Biogaran	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Francie	Sanofi-Aventis France	Fosfomycine Adultes Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Teva Santé	Fosfomycine Adultes Teva Sante	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Francie	Sandoz	Fosfomycine Sandoz	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Francie	Laboratoires Neitum	Urofast Adultes	fosfomycin-trometamol, 5,631g jednotky	perorální roztok	perorální podání
Německo	Aliud Pharma Gmbh	Fosfomycin Al	fosfomycin-trometamol, 5,631g dávka	granule pro perorální roztok	perorální podání
Německo	Zambon Gmbh	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Německo	Uropharm Ag	Fosfomycin Uropharm	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Německo	Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel Gmbh	Fosfomycin Eberth	fosfomycin-trometamol, 5,631 g / 8 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Německo	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Fosfomycin Aristo	fosfomycin-trometamol, 5 631mg vak	prášek pro perorální roztok	perorální podání
Německo	Apogepha Arzneimittel Gmbh	Fosfuro	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Řecko	Vocate Φαρμακευτική Αε	Fosfocin	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Maďarsko	Exeltis Magyarország Kft.	Fosfomicin Exeltis	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Maďarsko	Zambon S.P.A.	Monural	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Irsko	Zambon S.P.A.	Monuril	fosfomicin-trometamol, 3g jednotky	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Mylan S.P.A.	Fosfomicina Adulti Mylan	fosfomicin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Ranbaxy Italia S.P.A.	Fosfomicina Adulti Ranbaxy	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Ranbaxy Italia S.P.A.	Fosfomicina Adulti Ranbaxy	fosfomicin-trometamol, 5,631 g/ml	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Ranbaxy Italia S.P.A.	Fosfomicina Bambini Ranbaxy	fosfomicin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Dymalife Pharmaceutical S.R.L.	Interfos Adulti	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Eg S.P.A.	Fosfomicina Eg	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Aurobindo Pharma (Italia) S.R.L.	Fosfomicina Adulti Aurobindo	fosfomicin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Zentiva Italia Srl	Fosfomicina Zentiva	fosfomicin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Zentiva Italia Srl	Fosfomicina Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	S.F. Group Srl	Infeur Adulti	fosfomycin, 3g vak	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Doc Generici S.R.L.	Fosfomicina Adulti Doc	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Zambon Italia S.R.L.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Zambon Italia S.R.L.	Monuril Bambini	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Zambon Italia S.R.L.	Monuril Bambini	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Pensa Pharma S.P.A.	Fosfomicina Pensa	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	So.Se.Pharm S.R.L.	Berny	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Aristo Pharma GmbH (Art 57)	Fosfomicina Adulti Aristo	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Aristo Pharma GmbH (Art 57)	Fosfomicina Bambini Aristo	fosfomycin-trometamol, 3,754 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Zentiva Italia Srl	Fosfomicina Zentiva	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Zentiva Italia Srl	Fosfomicina Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Ratiopharm Gmbh	Fosfomicina Adulti Ratiopharm	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Sandoz S.P.A.	Fosfomicina Adulti Sandoz	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	Sandoz S.P.A.	Fosfomicina Bambini Sandoz	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Itálie	C&g Farmaceutici	Danifos Adulti	fosfomycin-trometamol, 5,631g balení	granule pro perorální roztok	perorální podání
Litva	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Litva	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Lucembursko	Zambon Nv	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Malta	Zambon S.P.A.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 3g jednotky	granule pro perorální roztok	perorální podání
Nizozemsko	Zambon Nederland B.V.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Exeltis Poland Sp. Z O.O.	Afastural	fosfomycin-trometamol, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Polsko	Exeltis Poland Sp. Z O.O.	Afastural	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Symphar Sp. Z O.O.	Symural	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Zambon S.P.A.	Monural	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.	Uromaste	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Pharma Bavaria Internacional Portugal Unip. Lda	Fosmol	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Fosfomicina Pharmakern	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A.	Fosfomicina Generis	fosfomycin, 3 000mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Tolife - Produtos Farmacêuticos, S.A.	Fosfomicina Tolife	fosfomycin-trometamol, 3000mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Rumunsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Rumunsko	Zambon S.P.A.	Monural	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Slovensko	Exeltis Slovakia	Afastural	fosfomycin-trometamol, 3g sáček	granule pro perorální suspenzi v sáčku	perorální podání
Slovensko	Zambon S.P.A.	Monural	fosfomycin, 3g jednotky	granule pro perorální roztok	perorální podání
Slovensko	Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH	Fosfomycín Eberth	fosfomycin-trometamol, 5,631 g / 8 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Kern Pharma, S.L.	Fosfomicina Kern Pharma	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana Pharma	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Q Pharma S.L.	Solufos	vápenatá sůl fosfomycinu, 703mg tobolka	tvrdá tobolka	perorální podání
Španělsko	Laboratorio Stada, S.L.	Fosfomicina Stada	fosfomycin 3 g / 8 g	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Farmalider, S.A.	Fosfomicina Farmalider	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Španělsko	Arafarma Group, S.A	Uroseptic	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	prášek pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Zambon, S.A.U.	Monurol	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Qualigen, S.L.	Fosfomicina Qualigen	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfocina	vápenatá sůl fosfomycinu, 500mg tobolka	tvrdá tobolka	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfocina	vápenatá sůl fosfomycinu, 250 mg / 5 ml	prášek pro perorální suspenzi	perorální podání
Španělsko	Abamed Pharma, S.L.	Fosfomicina Abamed Pharma	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Abamed Pharma, S.L.	Fosfomicina Abamed	fosfomycin, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Pensa Pharma, S.A.U.	Fosfomicina Pensa	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Tarbis Farma, S.L.	Fosfomicina Tarbis	fosfomycin-trometamol, 3g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Švédsko	Zambon S.p.A	Monurelle	fosfomycin, 3g dávka	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Velká Británie	Exeltis Poland Sp. Z O.O.	Fosfomycin Temapharm Sp. Z O.O.	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Velká Británie	Mercury Pharmaceuticals Ltd.	Fosfomycin Mercury Pharmaceuticals	fosfomycin-trometamol, 5 631mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Velká Británie	Zambon S.P.A.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 5,631g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Příloha IC

**Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni,
u nichž se doporučuje pozastavení registrace**

C. Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni, u nichž se doporučuje pozastavení registrace

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Chorvatsko	Pharmas D.O.O.	Urifos	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Estonsko	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Litva	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Litva	Zentiva, K.S.	Fosfomycin Zentiva	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Nizozemsko	Zambon Nederland B.V.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.	Uromaste	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Polsko	Zambon S.P.A.	Monural	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Fosfomicina Pharmakern	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A.	Fosfomicina Generis	fosfomycin, 2000mg sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Portugalsko	Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Monuril	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Rumunsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Rumunsko	Zambon S.P.A.	Monural Pediatric	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana Pharma	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok	perorální podání
Španělsko	Labiana Pharmaceuticals S.L.U.	Fosfomicina Labiana	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Arafarma Group, S.A	Uroseptic	fosfomycin-trometamol, 3,754g sáček	prášek pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Zambon, S.A.U.	Monurol	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Abamed Pharma, S.L.	Fosfomicina Abamed	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Abamed Pharma, S.L.	Fosfomicina Abamed Pharma	fosfomycin, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Tarbis Farma, S.L.	Fosfomicina Tarbis	fosfomycin-trometamol, 2g sáček	granule pro perorální roztok v sáčku	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfocina Intramuscular	disodná sůl fosfomycinu, 1g injekční lahvička, lidokain-hydrochlorid, 30mg injekční lahvička	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární podání

Členský stát EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	INN / léčivá látka + síla	Léková forma	Cesta podání
Španělsko	Laboratorios Ern, S.A.	Fosfomicina Intramuscular Level	fosfomicin, 1g injekční lahvička	prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	intramuskulární podání

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčba bakteriálních infekcí je celosvětově ztížena díky globálnímu šíření multirezistentních (*multidrug-resistant*, MDR) nebo extenzivně rezistentních (*extensively drug-resistant*, XDR) gram pozitivních a gram negativních patogenů a nedostatečnému vývoji nových antibiotik působících proti těmto MDR a XDR bakteriím. V reakci na rozvoj antimikrobiální rezistence je proto zapotřebí zavést alternativní strategie léčby, jako je přehodnocení starších antibiotických látek. V tomto kontextu v posledních letech vzrostl zájem o fosfomycin vzhledem k jeho jedinečnému způsobu účinku a chemické struktuře, díky nimž je zkřížená rezistence vzácná. To umožňuje využít aditivního a synergického působení spolu s dalšími antibiotiky. Mimoto existují významné rozdíly mezi informacemi o přípravku u přípravků obsahujících fosfomycin v rámci členských států Evropské unie, zejména pokud jde o schválené indikace a dávkování, které si zasluhují sjednocení.

Celkově existuje potřeba znovu vyhodnotit poměr přínosů a rizik schválených indikací s přihlédnutím ke stávajícím vědeckým poznatkům. Dále je zapotřebí přehodnotit vhodnou dávku a délku léčby u perorálních, intravenózních a intramuskulárních lékových forem a rovněž přiměřenost informací o bezpečnosti a farmakologických vlastnostech.

Dne 7. prosince 2018 zahájil příslušný vnitrostátní orgán Německa (Bfarm) postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o hodnocení dopadu výše uvedených informací na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fosfomycin a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Po přezkoumání všech dostupných údajů a při zohlednění stávající klinické praxe a stávajících klinických doporučení výbor CHMP celkově usoudil, že fosfomycin zůstává i nadále důležitou léčebnou alternativou. Poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fosfomycin je podrobně popsán níže.

Fosfomycin prášek pro infuzní roztok

U fosfomycinu ve formě prášku pro infuzní roztok určeného k intravenóznímu podání zůstává poměr přínosů a rizik u následujících indikací ve všech věkových skupinách příznivý, pokud se považuje za nevhodné použití antibakteriálních léčiv, která jsou běžně doporučována pro jejich úvodní léčbu:

- **komplikované infekce močových cest (IMC)**

Třebaže klinické údaje o používání i.v. fosfomycinu u komplikovaných IMC jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má příznivý poměr přínosů a rizik u komplikovaných IMC, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu (zejména jeho distribuce do ledvin a močového měchýře), jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči močovým patogenům (včetně MDR) a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **infekční endokarditida (IE)**

Třebaže údaje o účinnosti z klinických hodnocení jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má příznivý poměr přínosů a rizik při léčbě bakteriální endokarditidy, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu, jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči kauzativním patogenům a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **infekce kostí a kloubů**

Indikace infekce kostí a kloubů je podpořena dostatečnými klinickými údaji. Fosfomycin navíc dobře proniká do kostní tkáně, kde dosahuje vysokých koncentrací, a vykazuje vynikající působení

proti hlavním kauzativním patogenům MSSA a MRSA a má přijatelný bezpečnostní profil. Výbor CHMP proto usoudil, že i.v. fosfomycin má v této indikaci příznivý poměr přínosů a rizik.

- **nozokomiální pneumonie (*hospital-acquired pneumonia, HAP*), včetně ventilátorové pneumonie (*ventilator-associated pneumonia, VAP*)**

Mezi indikacemi i.v. fosfomycinu se nacházely nozokomiální infekce dolních cest dýchacích, infekce dýchacích cest a plicní absces. Pneumonie se obecně rozděluje na HAP, VAP a komunitní pneumonii (*community acquired pneumonia, CAP*), které představují samostatné kategorie.

Infekce dolních cest dýchacích (zejména HAP/VAP) představují život ohrožující stav vyžadující rychlé zahájení antimikrobiální léčby.

Ačkoli dostupné klinické údaje podporující použití fosfomycinu u HAP/VAP pocházejí z nekontrovaných nebo retrospektivních studií, posoudí-li se tyto údaje ve spojení s jeho dobrým průnikem do plicní tkáně, mikrobiologickou aktivitou vůči patogenům dolních cest dýchacích a jeho přijatelným bezpečnostním profilem, považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik v této indikaci za příznivý.

Naproti tomu nejsou k dispozici dostatečné údaje k prokázání účinnosti i.v. fosfomycinu při léčbě CAP. Výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci nepříznivý.

- **komplikované infekce kůže a měkkých tkání (*complicated soft skin and tissue infections, cSSTI*)**

Třebaže údaje o účinnosti léčby cSSTI z klinických hodnocení jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má v této indikaci příznivý poměr přínosů a rizik, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu (zejména s jeho dobrou distribucí do intersticiální tekutiny měkkých tkání), jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči kauzativním patogenům cSSTI a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **bakteriální meningitida**

Mezi indikacemi schválenými pro i.v. fosfomycin byly infekce CNS, jako je bakteriální meningitida, meningitida, encefalitida a absces mozku.

Klinické údaje o používání fosfomycinu u infekcí CNS jsou omezené, avšak vezmou-li se v úvahu ve spojení s FK údaji (dobrý průnik přes hematoencefalickou bariéru) a FD vlastnostmi (antimikrobiální aktivita vůči příslušným patogenům) fosfomycinu a jeho přijatelným bezpečnostním profilem, usoudil výbor CHMP, že poměr přínosů a rizik je v této indikaci příznivý.

- **komplikované intraabdominální infekce (IAI)**

Navzdory omezeným důkazům považoval výbor CHMP účinnost i.v. fosfomycinu za prokázanou při léčbě komplikovaných IAI v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky, a sice na základě dostupných klinických údajů, antibakteriálního spektra fosfomycinu a jeho potenciálního použití k léčbě chirurgicky neřešitelných nitrobřišních abscesů. Poté, co vzal v úvahu rovněž jeho přijatelný bezpečnostní profil, dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci příznivý.

- **bakteriemie, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí či u níž existuje podezření, že by s takovou infekcí mohla souviset**

Třebaže klinické důkazy o účinnosti i.v. fosfomycinu při léčbě bakteriemie jsou nevelké, poté, co vzal v úvahu závažnost tohoto stavu, skutečnost, že fosfomycin je aktivní vůči většině klinicky relevantních patogenů, jako je *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. atd., a že jeho bezpečnostní profil

je přijatelný, výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci příznivý.

U následujících indikací považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik za nepříznivý:

- **Infekce horních cest dýchacích a zánět středního ucha**

Infekce horních cest dýchacích zahrnují různé vzorce onemocnění postihující horní cesty dýchací, jako je bakteriální sinusitida, faryngitida, laryngitida nebo zánět středního ucha.

Nebyly předloženy žádné klinické údaje, které by dostatečně prokázaly účinnost i.v. fosfomycinu v indikacích infekcí horních cest dýchacích. Navíc se tyto infekce nepočítají mezi závažné nebo život ohrožující infekce s omezenými možnostmi léčby, buď odezní spontánně, nebo jsou dobře léčitelné jinými antibiotiky, jak se doporučuje v příslušných pokynech.

S přihlédnutím k účinnosti i.v. fosfomycinu a charakteristikám dotčených onemocnění (mírná a/nebo se spontánní úzdravou) celkově považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik při léčbě otorinolaryngologických infekcí za nepříznivý.

- **Oční infekce**

Oční infekce, jako je bakteriální konjunktivitida, jsou obvykle onemocnění se spontánní úzdravou, která se typicky léčí topickými antibiotiky. Protože se tyto infekce považují za méně závažné infekce léčitelné širokou škálou topických antibiotik v souladu se stávajícími pokyny, považuje se použití fosfomycinu u těchto infekcí za neadekvátní.

Jsou k dispozici pouze nedostatečné klinické důkazy pro použití i.v. fosfomycinu v rámci očních infekcí. Výbor CHMP nepovažoval účinnost u těchto indikací za dostatečně prokázanou.

S přihlédnutím k dostupným údajům o i.v. fosfomycinu a charakteristikám dotčených onemocnění (mírná a/nebo se spontánní úzdravou), se celkově považuje poměr přínosů a rizik za nepříznivý.

- **Perioperační infekce**

Výraz perioperační/pooperační infekce se považuje za lékařsky nespecifický. Pooperační infekce závisejí na typu chirurgického výkonu, hlavních patogenech příslušné části těla, a mohou se tak ve svých charakteristikách lišit. Účinnost v této široké terapeutické indikaci není prokázána. Poměr přínosů a rizik se proto považuje za nepříznivý.

- **Indikace založené na antibakteriální aktivitě a farmakokinetických vlastnostech fosfomycinu; indikace omezené na závažné infekce způsobené mikroorganismy definovanými ve farmakodynamice jako citlivé a methicilin-rezistentní stafylokoková meningitida**

Pokud jde o tyto tři indikace, usoudil výbor CHMP, že v bodě 4.1 nebyly popsány žádné specifické indikace, které by definovaly cílové onemocnění. Jako takový byl tento text považován za velmi nespecifický popis terapeutických indikací a není v souladu s *Pokyny pro souhrn informací o přípravku* (revize 2, 2009) ani s *Pokyny pro hodnocení léčivých přípravků určených k léčbě bakteriálních infekcí* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

V této nespecifické indikaci není prokázána klinická účinnost, a výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci negativní.

- **Závažné infekce jiných orgánových systémů způsobené gramnegativními patogeny citlivými na fosfomycin (viz bod 5.1) s omezenými možnostmi léčby**

Tato indikace zahrnuje pouze cílenou léčbu, kdy byla před podáním potvrzena citlivost na i.v. fosfomycin, a omezuje jeho použití na infekce, u nichž je arzenál vhodných možností antimikrobiální léčby ze své podstaty omezen (např. kvůli omezené farmakokinetické přístupnosti tkáně u závažných infekcí očí, ORL infekcí, infekcí prostaty nebo žlučového systému vznikem abscesu nebo bez něj). Třebaže se tato skutečnost může týkat ojedinělých klinických situací s omezenými možnostmi léčby a představovat potenciální klinickou potřebu i.v. fosfomycinu, dospěl výbor CHMP k závěru, že tato indikace je příliš široká a že jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje, které nestačí k prokázání účinnosti. Poměr přínosů a rizik v této indikaci je proto nepříznivý.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal režim dávkování intravenózního fosfomycinu u různých schválených indikací a podskupin pacientů. Režim dávkování 12(16) – 24 g/den je odůvodněný u všech navrhovaných indikací u dospělých pacientů a dospívajících starších 12 let s normální funkcí ledvin a mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin při zohlednění skutečnosti, že individuální dávka se musí zvolit v závislosti na závažnosti a místě infekce, klinické situaci pacienta (funkce orgánů, snášenlivost, komorbidita) a citlivosti patogenu, při současném potvrzení stávajících účinných režimů dávkování. Doporučení pro dávkování u pediatrické populace bylo dále přezkoumáno na základě přístupů FK modelování a mělo by se zakládat na věku a tělesné hmotnosti. Je třeba poznamenat, že přístupy FK modelování (model NAD/PBPK) použité pro FK modelování a simulaci, vykazují určitá omezení zejména s ohledem na variabilitu. Doporučuje se proto optimalizace FK modelů. Použití tohoto aktualizovaného modelu by se mělo zvážit pro opětovnou kalkulaci FK/FD analýz u pediatrické populace, jakmile bude k dispozici více klinických FK údajů (projekt spolupráce GARDP).

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku byla doplněna nová upozornění ohledně nutnosti kombinované léčby ke snížení rizika selekce vedoucí k rezistenci a rovněž za účelem zdůraznění nutnosti sledovat hladinu sodíku a draslíku vzhledem k riziku předávkování sodíkem spojenému s infuzí i.v. fosfomycinu.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání intravenózního fosfomycinu. Výbor CHMP souhlasil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. A nakonec byly provedeny revize bodů 5.1 a 5.2, aby odrážely stávající farmakokinetické a farmakodynamické údaje, včetně hraničních koncentrací (*breakpoints*) z testování citlivosti a prevalence získané rezistence.

Závěrem je výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik fosfomycinu ve formě prášku pro infuzní roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III stanoviska. Registrace by měly být odpovídajícím způsobem pozměněny.

Fosfomycin-trometamol granule pro perorální roztok (2 g a 3 g)

Poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu se považuje za příznivý v těchto indikacích:

- **Nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek**

Poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu se považuje za příznivý v indikaci nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek. Dostupné údaje ukazují, že účinnost fosfomycinu je prokázána při léčbě cystitidy u netěhotných žen. Krátkodobá léčba jednorázovou dávkou je spojena s vysokou mírou dodržování léčby (*compliance*) a bezpečnostní profil je přijatelný. Vzhledem k jedinečnému mechanismu účinku fosfomycinu je možné považovat riziko zkřížených rezistencí za relativně nízké. Ve světle dostupných vědeckých údajů je indikace *léčba nekomplikovaných infekcí močových cest (akutní cystitidy) u žen* odůvodněná pro jednorázovou dávku fosfomycinu.

Pokud jde o vhodnost podání jednorázové dávky 3 g fosfomycin-trometamolu k léčbě nekomplikované cystitidy u premenopauzálních žen, veškeré dostupné mikrobiologické údaje a údaje založené na klinických důkazech z randomizovaných KH a metaanalýz v současnosti svědčí o tom, že jednorázová dávka 3 g fosfomycin-trometamolu je nejvhodnější dávkou k léčbě akutních nekomplikovaných IMC u žen a dospívajících. Na základě dostupných údajů je odůvodněné nespecifikovat spodní limit hmotnosti 50 kg v informacích o přípravku pro perorálně podávaný fosfomycin.

- **Perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (*transrectal prostate biopsy*, TRPB) u dospělých mužů**

Výbor CHMP usoudil, že nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro prokázání účinnosti a bezpečnosti fosfomycinu v široké indikaci „periprocedurální profylaxe močových infekcí před chirurgickými a transuretrálními diagnostickými postupy“ (viz níže diskuse o indikacích s nepříznivým poměrem přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu).

Nicméně pokud jde o zúženou indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“, výbor CHMP usoudil, že existují důkazy na podporu příznivého poměru přínosů a rizik u této indikace.

Po TRPB se mohou vyskytnout různé infekční komplikace od asymptomatické bakteriurie nebo IMC až k prostatitidě, někdy s podmíněnou bakteriemií a sepsí. U pacientů podstupujících TRPB se doporučuje antimikrobiální profylaxe, neboť významně snižuje incidenci těchto komplikací.

Byly předloženy a přezkoumány veškeré dostupné publikace klinických studií u různých urologických zákroců, při kterých byl použit fosfomycin. Ve všech studiích byla prokázána účinnost fosfomycin-trometamolu v dvoudávkovém režimu při prevenci infekčních komplikací po těchto zákrocích. Dále byly přezkoumány tři nezávisle provedené metaanalýzy, které porovnávaly účinnost fosfomycin-trometamolu s účinností fluorochinolonů při profylaktickém použití u TRPB. Všechny dospěly k závěru, že u pacientů, kterým byl podán fosfomycin, byla menší pravděpodobnost rozvoje infekcí.

Vzhledem k přínosům používání chemoprofylaxe při urologických zákrocích, dostupným klinickým údajům, průniku fosfomycinu do prostaty a nízké prevalenci rezistence u *E. coli* (nejvíce převládající kauzativní patogen u infekcí po TRPB) se fosfomycin považuje za hodnotnou léčebnou alternativu v perioperační antibiotické profylaxi při transrektální biopsii prostaty, zejména ve světle narůstající rezistence vůči jiným látkám, zejména fluorochinolonům běžně používaným při TRPB.

Navrhované schéma dávkování, ve kterém se první dávka podává 3 hodiny před zahájením zákroku, je dobře odůvodněno. Nicméně podání druhé dávky 24 hodin po zákroku nebylo v předložených FK studiích důkladně prozkoumáno. Navíc žádná z předložených studií nesrovnávala účinnost režimu dávkování zahrnujícího jednu dávku fosfomycinu s dvoudávkovým režimem.

Dvoudávkové schéma, tj. 3g sáček 3 h před zákrokem a jeden 3g sáček 24 h po zákroku, v souladu se stávajícím schváleným režimem dávkování zůstává přijatelné. Za účelem potvrzení stávajícího režimu se však vyžadují další důkazy porovnávající podávání fosfomycinu v režimu s jednou dávkou oproti dvoudávkovému režimu.

Závěrem lze uvést, že poměr přínosů a rizik indikace „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ se považuje za příznivý pod podmínkou předložení dalších údajů za účelem lepší charakterizace vhodnosti schématu dávkování, konkrétně studie fáze I u zdravých dobrovolníků včetně farmakokinetických-farmakodynamických analýz (viz příloha IV tohoto stanoviska). Tyto farmakokinetické-farmakodynamické analýzy by měly být provedeny se zřetelem na „Pokyny pro využití farmakokinetiky a farmakodynamiky při vývoji antimikrobiálních léčivých přípravků“ (EMA/CHMP/594085/2015).

U následujících indikací fosfomycinu se dospělo k závěru, že mají nepříznivý poměr přínosů a rizik:

- **Pooperační léčba IMC**

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje týkající se použití fosfomycinu u pooperačních infekcí. Všechny diskutované publikace jsou retrospektivní přehledy nekontrolovaných klinických hodnocení nebo observačních či kohortových studií. Neposkytují žádné důkazy opodstatňující používání fosfomycinu u pooperačních infekcí močových cest. Nebyly předloženy žádné jiné relevantní klinické údaje, které by výboru CHMP umožnily učinit závěr ohledně příznivého poměru přínosů a rizik pro používání fosfomycinu při pooperační léčbě IMC. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Abundantní asymptomatická bakteriurie**

Nejsou k dispozici žádné údaje z publikovaných, kontrolovaných či nekontrolovaných klinických studií ani z publikovaných přehledů zkoumajících přínos perorální léčby fosfomycinem a/nebo potenciální rizika léčby fosfomycinem u pacientek ženského pohlaví z asymptomatickou bakteriurií. Celkově se při zohlednění chybějících údajů o účinnosti v této indikaci, bezpečnostního profilu fosfomycinu a příslušného patologického stavu považuje poměr přínosů a rizik perorálně podávaného fosfomycinu k léčbě asymptomatické bakteriurie za nepříznivý.

- **Akutní bakteriální uretrovezikální syndrom**

Nejsou k dispozici žádné údaje na podporu příznivého poměru přínosů a rizik pro použití fosfomycinu v této indikaci. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Nespecifická uretritida**

Vzhledem k chybějícím údajům na podporu použití fosfomycin-trometamolu u nespecifické uretritidy a s ohledem na skutečnost, že spektrum patogenů negonokokové uretritidy (NGU) není citlivé k fosfomycinu, dospěl výbor CHMP k závěru, že účinnost v této indikaci není prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

- **Rekurentní IMC**

Na základě odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci se dlouhodobé používání (6–12 měsíců) fosfomycinu při prevenci rekurentních infekcí dolních cest močových nepovažuje za opodstatněné. Nebyly zjištěny žádné přesvědčivé údaje o účinnosti či FK/FD údaje na podporu této indikace podávání opakovaných dávek. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Periprocedurální profylaxe (široká indikace)**

Celkový přehled dostupných vědeckých údajů svědčí o tom, že nejsou k dispozici dostatečné důkazy na podporu široké indikace „periprocedurální profylaxe močových infekcí před chirurgickými a transuretrálními diagnostickými postupy“ vzhledem k metodologickým omezením a rozdílným dávkováním použitým v příslušných studiích. Účinnost v této indikaci proto není prokázána a poměr přínosů a rizik perorálního podávání fosfomycinu za použití režimů dávkování spočívajících v podávání opakovaných dávek je nepříznivý.

- **Akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí**

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje z klinických hodnocení provedených s přijatelnou kvalitou metodiky studie pro odůvodnění léčby akutních nekomplikovaných infekcí močových cest u dětí ve věku 6–12 let jednorázovou dávkou 2 g fosfomycin-trometamolu. Navíc nejsou splněny nezbytné předpoklady pro extrapolaci dostupných údajů o dospělých na děti. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

- **Asymptomatická bakteriurie a akutní cystitida během těhotenství**

Důkazy o bezpečnosti i účinnosti z klinických studií týkající se podávání perorálního fosfomycinu podskupině těhotných žen jsou v současnosti příliš omezené na to, aby bylo možné prokázat příznivý poměr přínosů a rizik, který by odůvodnil označení v bodě 4.1. Kromě toho nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro stanovení vhodné délky trvání léčby a dávky. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

Vzhledem k podstatným rozdílům v bodě 4.3 různých přípravků přezkoumal výbor CHMO stávající dostupné údaje a harmonizoval kontraindikace spojené s použitím fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP souhlasil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. A nakonec byly provedeny revize bodů 5.1 a 5.2, aby odrážely stávající farmakokinetické a farmakodynamické údaje, včetně hraničních koncentrací (*breakpoints*) z testování citlivosti a prevalence získané rezistence.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu 3 g granulí pro perorální roztok zůstává příznivý za běžných podmínek používání při zohlednění schválených změn v informacích o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III stanoviska. Registrace by měly být odpovídajícím způsobem pozměněny.

Výbor CHMP rovněž usoudil, že vzhledem k odstranění indikace *akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí*, by měly být registrace přípravků obsahující fosfomycin 2 g granule pozastaveny, přičemž podmínky pro zrušení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze V stanoviska.

Fosfomycin calcium pro perorální podání

Fosfomycin calcium je schválen k léčbě infekcí močových cest, nekomplikovaných gastrointestinálních infekcí a kožních infekcí. Podle souhrnu údajů o přípravku činí dávka u všech tří indikací u dospělých 500 mg – 1 g každých 8 hodin (1–2 tobolky nebo 2–4 polévkové lžičky 5 ml suspenze každých 8 hodin).

Vzhledem k rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech je rozsah stávajících údajů o bezpečnosti a účinnosti fosfomycin-trometamolu, které lze extrapolovat na fosfomycin calcium, omezený. Údaje o doporučené dávce fosfomycin-trometamolu nelze aplikovat na fosfomycin calcium kvůli odlišné FK. Navíc nejsou k dispozici údaje, které odůvodňují doporučení pro dávkování v informacích o přípravku pro fosfomycin calcium (opakované dávky).

Předložené údaje týkající se koncentrace přípravku fosfomycin calcium v moči jsou extrapolované z údajů publikovaných pro fosfomycin trometamol, a proto je nutné je interpretovat s obezřetností.

Co se týká předložených údajů o bezpečnosti, lze předpokládat, že bezpečnostní profily přípravků fosfomycin-trometamol a fosfomycin calcium jsou podobné, eventuálně s více gastrointestinálními nežádoucími účinky u přípravku fosfomycin calcium díky jeho horšímu vstřebávání.

U indikací nekomplikované gastrointestinální infekce a kožní infekce nejsou k dispozici žádné klinické údaje o přípravku fosfomycin calcium, které zkoumaly účinnost a bezpečnost a vhodný režim dávkování. Protože fosfomycin-trometamol není u těchto indikací schválen, nelze provést extrapolaci údajů o fosfomycin-trometamolu na fosfomycin calcium. Úhrnem je nutné učinit závěr, že v současnosti nejsou k dispozici údaje, které by odůvodňovaly použití přípravku fosfomycin calcium k léčbě gastrointestinální a kožní infekce.

Vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti a bezpečnosti u indikací léčba gastrointestinálních a kožních infekcí výbor CHMP usuzuje, že poměr přínosů a rizik je u těchto indikací nepříznivý.

Pokud jde o indikaci „léčba nekomplikovaných infekcí močových cest (IMC) u žen“, ačkoli měl výbor CHMP k dispozici pouze omezené údaje o FK a účinnosti přípravku fosfomycin calcium, dospěl k závěru,

že při zohlednění dostupných údajů a příznivého bezpečnostního profilu CaFO, jsou k dispozici dostatečné důkazy na prokázání příznivého poměru přínosů a rizik u této indikace. Nicméně vzhledem k omezenosti dostupných údajů podléhají registrace přípravků obsahujících fosfomycin calcium k léčbě nekomplikovaných IMC povinnosti předložit další údaje k lepší charakterizaci FK profilu, včetně potvrzení vhodné dávky, a účinnosti přípravku fosfomycin calcium k léčbě nekomplikovaných IMC u dospělých žen (viz příloha IV tohoto stanoviska).

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fosfomycin calcium se zavazují, že:

- předloží příslušnému vnitrostátnímu orgánu výsledky plánované FK studie a FK/FD/popFK analýzy během 16 měsíců po dokončení postupu přezkoumání a před zahájením klinického hodnocení non-inferiority,
- předloží příslušnému vnitrostátnímu orgánu během 18 měsíců po dokončení postupu přezkoumání finální protokol studie pro klinické hodnocení non-inferiority u indikace nekomplikované IMC u dospělých žen zohledňující výsledky FK studie a FK/FD/popFK analýzy. Finální protokol studie by měl být předložen před zahájením klinického hodnocení non-inferiority.

Pokud jde o fosfomycin-trometamol v indikaci „akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí“, dospělo se k závěru, že poměr přínosů a rizik je nepříznivý, neboť nebyl k dispozici dostatek klinických důkazů na podporu použití u dětí. Vzhledem k tomu, že nebyly předloženy žádné další údaje o přípravku fosfomycin calcium u této populace, je poměr přínosů a rizik léčby nekomplikovaných IMC u dětí přípravkem fosfomycin calcium nepříznivý.

Fosfomycin pro intramuskulární podání

Tento léčivý přípravek je indikován k léčbě infekcí urogenitálního traktu, dýchacích cest a tkání způsobených mikroorganismy, které jsou citlivé na fosfomycin (souhrn údajů o přípravku Fosfocina).

Během postupu přezkoumání však nebyly předloženy žádné relevantní klinické údaje (včetně FK, účinnosti a bezpečnosti) na podporu této cesty podání fosfomycinu a chybí důkazy týkající se fosfomycinu pro intramuskulární podání. Dostupné údaje pro intramuskulární podání fosfomycinu jsou velmi kusé a jako takové není intramuskulární podání fosfomycinu dostatečně podpořeno dosud publikovanými výsledky.

S ohledem na všechny výše uvedené skutečnosti se poměr přínosů a rizik intramuskulárně podávaného fosfomycinu považuje za nepříznivý. Výbor CHMP proto doporučuje pozastavení registrace přípravků s fosfomycinem pro intramuskulární podání, přičemž podmínky pro zrušení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze V stanoviska.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) posoudil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující fosfomycin.
- Výbor CHMP posoudil veškeré údaje včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě a během ústního vysvětlení a rovněž výsledků konzultace s Pracovní skupinou pro infekční onemocnění.

Fosfomycin prášek pro infuzní roztok (intravenózní fosfomycin)

- S ohledem na dostupné klinické údaje a přijatelný bezpečnostní profil zůstává poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin prášek pro infuzní roztok (intravenózní fosfomycin) příznivý pro léčbu komplikovaných infekcí močových cest, infekční endokarditidy, infekcí kostí a kloubů,

nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie, komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, bakteriální meningitidy, komplikovaných intraabdominálních infekcí a bakteriemie, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí nebo či u níž existuje podezření, že by s takovou infekcí mohla souviset, pokud se považuje za nevhodné použití antibakteriálních léčiv, která jsou běžně doporučována pro jejich úvodní léčbu.

- Výbor CHMP považoval dostupné údaje za dostatečné na podporu provedení úprav režimu dávkování pro intravenózní fosfomycin u různých schválených indikací a podskupin pacientů a rovněž potřeby harmonizovat bod týkající se zvláštních upozornění včetně potřeby přidat nové upozornění pro kombinovanou léčbu a riziko předávkování sodíkem. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání intravenózního fosfomycinu a usoudil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. Rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat také farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informacích o přípravku.

Fosfomycin-trometamol granule pro perorální roztok (2 g a 3 g)

- Pokud jde o fosfomycin-trometamol 3 g granule pro perorální roztok, výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý při léčbě akutní nekomplikované cystitidy u žen a dospívajících dívek. Výbor CHMP rovněž dospěl k závěru ohledně vhodnosti jednorázové dávky 3 g fosfomycin-trometamolu u této indikace. V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje pro prokázání příznivého poměru přínosů a rizik u léčby akutních nekomplikovaných infekcí močových cest u dětí ve věku 6–12 let jednorázovou dávkou 2 g fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP proto usoudil, že registrace léčivých přípravků obsahujících fosfomycin 2 g granule by měla být pozastavena. Pro zrušení pozastavení by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku v uvedené indikaci.
- Výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik indikace „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (TRPB) u dospělých mužů“ je příznivý pod podmínkou, že držitel(é) rozhodnutí o registraci dále charakterizuje(i) dvoudávkové dávkování získáním dalších důkazů o farmakokinetice a farmakodynamice fosfomycin-trometamolu 3 g při tomto režimu dávkování v této indikaci.
- Výbor CHMP dospěl k závěru ohledně harmonizace kontraindikací spojených s podáváním fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání fosfomycin-trometamolu granulí pro perorální roztok a usoudil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. Rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat také farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informacích o přípravku.

Fosfomycin calcium pro perorální podání

- Pokud jde o fosfomycin calcium pro perorální podání, výbor CHMP usoudil, že ve světle všech dostupných údajů nebyla účinnost a bezpečnost u indikací „léčba gastrointestinálních a kožních infekcí“ prokázána, a proto je poměr přínosů a rizik těchto indikací nepříznivý. Pokud jde o léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest u žen, zůstává poměr přínosů a rizik této indikace příznivý pod podmínkou, že držitelé rozhodnutí o registraci dále charakterizují farmakokinetický profil a potvrdí účinnost přípravku fosfomycin calcium při léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u dospělých žen.

Fosfomycin pro intramuskulární podání

- Vzhledem k nedostatečným údajům na prokázání účinnosti a bezpečnosti výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik intramuskulárního fosfomycinu je nepříznivý, a registrace příslušných léčivých přípravků by proto měly být pozastaveny. Ke zrušení pozastavení by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.

Stanovisko výboru CHMP

Na základě výše uvedených skutečností výbor usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin prášek pro infuzní roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

Vzhledem k výše uvedenému výbor rovněž usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin 3 g granule pro perorální roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku a za předpokladu splnění podmínky registrace. Za účelem další podpory dvoudávkového dávkování v indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ získáním dalších důkazů o farmakokinetice a farmakodynamice fosfomycin-trometamolu při tomto režimu dávkování v této indikaci by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést studii fáze I u zdravých dobrovolníků, včetně farmakokinetické a farmakodynamické analýzy, a předložit její výsledky.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrací přípravků fosfomycin prášek pro infuzní roztok a fosfomycin 3 g granule pro perorální roztok.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor dále usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin calcium pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu splnění podmínky v registraci pro indikaci léčba nekomplikovaných IMC u dospělých žen. Za účelem další charakterizace farmakokinetického profilu a účinnosti přípravku fosfomycin calcium při léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u žen by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést farmakokinetickou studii včetně analýzy populační farmakokinetiky a farmakokinetické-farmakodynamické analýzy a klinické hodnocení non-inferiority v indikaci nekomplikované infekce močových cest u dospělých žen a předložit jejich výsledky.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace přípravku fosfomycin calcium pro perorální podání.

Kromě toho má výbor rovněž za to, že poměr přínosů a rizik přípravků fosfomycin pro intramuskulární podání a fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavení registrací přípravků fosfomycin pro intramuskulární podání a fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok.

Ke zrušení pozastavení registrace přípravku fosfomycin pro intramuskulární podání držitel(é) rozhodnutí o registraci předloží vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.

Ke zrušení pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.

Příloha III

Změny v příslušných bodech informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny v příslušných bodech informací o přípravku jsou výsledkem referralu.

Informace o přípravku mohou být v souladu s postupy uvedenými v oddíle 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES následně doplněny příslušnými úřady členských států, případně ve spolupráci s referenčním členským státem.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Prášek pro infuzní roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má mít níže uvedené znění. Indikace se mají uvést, pouze pokud byl přípravek pro dané onemocnění již schválen.]

Přípravek <smyšlený název> je indikován pro všechny věkové skupiny k léčbě následujících infekcí, pokud je podávání antibakteriálních přípravků, které se běžně doporučují pro počáteční léčbu takových infekcí (viz bod 4.2, 4.4 a 5.1), považováno za nevhodné:

- komplikované infekce močových cest
- infekční endokarditida
- infekce kostí a kloubů
- nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie
- komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání
- bakteriální meningitida
- komplikované intraabdominální infekce
- bakteriemie, která se vyskytne ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že by s ní mohla být spojena

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny ke správnému podávání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tento bod má mít následující znění:]

Dávkování

Denní dávka fosfomycinu se stanoví na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti patogenu (patogenů) na fosfomycin a ledvinové funkce. U dětí je určována také věkem a tělesnou hmotností.

[Tento bod má mít níže uvedené znění. Níže uvedená tabulka má obsahovat pouze informace o dávkování pro schválené indikace podle bodu 4.1 výše.]

Dospělí a dospívající (ve věku ≥ 12 let) (≥ 40 kg):

Obecné pokyny pro dávkování u dospělých a dospívajících s odhadovanou clearance kreatininu > 80 ml/min jsou následující:

Tabulka 1 – dávkování u dospělých a dospívajících s CrCl > 80 ml/min

Indikace	Denní dávka
Komplikovaná infekce močových cest	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách
Infekční endokarditida	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách
Infekce kostí a kloubů	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách
Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách

Komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách
Bakteriální meningitida	16–24 g ^a ve 3–4 dílčích dávkách
Komplikované intraabdominální infekce	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách
Bakteriemie, která se vyskytne ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření, že by s ní mohla být spojena	12–24 g ^a ve 2–3 dílčích dávkách

Jednotlivé dávky nesmí překročit 8 g.

^a Režim s vysokými dávkami ve 3 dílčích dávkách se má používat u závažných infekcí, u nichž se předpokládá nebo je známo, že jsou způsobeny méně citlivými bakteriemi.

Jsou dostupné pouze omezené údaje o bezpečnosti, zejména pokud jde o dávky vyšší než 16 g/den. Při předepisování takových dávek je nutná zvláštní opatrnost.

[Tento bod má mít následující znění:]

Délka léčby

Délka léčby se má řídit typem a závažností infekce a pacientovou klinickou odpovědí.

Starší pacienti

U starších pacientů se mají používat doporučené dávky pro dospělé. Při zvažování použití dávek na horní hranici doporučeného rozmezí se doporučuje opatrnost (viz také doporučení k dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou clearance kreatininu 40–80 ml/min není doporučována úprava dávky. V těchto případech je však třeba postupovat opatrně, zejména pokud se zvažuje podávání dávky na horní hranici doporučeného rozmezí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být dávka fosfomycinu přizpůsobena stupni poruchy funkce ledvin.

Titrace dávky má vycházet z hodnot clearance kreatininu.

V tabulce 2 jsou uvedeny doporučené úpravy dávky pro pacienty s hodnotou CrCL nižší než 40 ml/min:

Tabulka 2 – Úpravy dávky pro pacienty s hodnotou CrCL nižší než 40 ml/min

CLCR pacienta	CLCR pacienta / CLCR normální	Doporučená denní dávka^a
40 ml/min	0,333	70 % (ve 2–3 dílčích dávkách)
30 ml/min	0,250	60 % (ve 2–3 dílčích dávkách)
20 ml/min	0,167	40 % (ve 2–3 dílčích dávkách)
10 ml/min	0,083	20 % (v 1–2 dílčích dávkách)

^a Dávka je vyjádřena jako podíl dávky, která by se považovala za odpovídající, pokud by pacientova funkce ledvin byla normální na základě výpočtu podle Cockcroftova-Gaultova vzorce.

První (nasyčovací) dávka má být zvýšena o 100 %, ale nesmí překročit 8 g.

Pacienti podstupující renální substituční terapii

Pacienti podstupující dlouhodobou intermitentní dialýzu (každých 48 hodin) mají dostávat 2 g fosfomycinu na konci každé dialýzy.

Během kontinuální venovenózní hemofiltrace (postdiluční CVVHF) je fosfomycin účinně eliminován. Pacientům podstupujícím postdiluční CVVHF není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Doporučení dávek vycházejí z velmi omezených údajů.

Novorozenci, kojenci a děti ve věku < 12 let (< 40 kg)

Dávkování fosfomycinu u dětí má být založeno na věku a tělesné hmotnosti:

Tabulka 13 – Dávkování u dětí a novorozenců

Věk / tělesná hmotnost	Denní dávka
Předčasně narození novorozenci (věk ^a < 40 týdnů)	100 mg/kg tělesné hmotnosti ve 2 dílčích dávkách
Novorozenci (věk ^a 40–44 týdnů)	200 mg/kg tělesné hmotnosti ve 3 dílčích dávkách
Kojenci ve věku 1–12 měsíců (do 10 kg tělesné hmotnosti)	200–300 ^b mg/kg tělesné hmotnosti ve 3 dílčích dávkách
Kojenci a děti ve věku 1 ≤ 12 let (10 ≤ 40 kg tělesné hmotnosti)	200–400 ^b mg/kg tělesné hmotnosti ve 3–4 dílčích dávkách

^a Součet gestačního a postnatálního věku.

^b Režim s vysokými dávkami lze zvažovat u závažných nebo těžkých infekcí (např. meningitida), zejména pokud je známo nebo existuje podezření, že jsou způsobeny organismy se střední citlivostí.

Pro děti s poruchou funkce ledvin nelze stanovit doporučené dávkování.

Způsob podání

Přípravek <smyšlený název> je určen k intravenóznímu podání.

Infuze má trvat nejméně 15 minut při podání dávky 2 g, nejméně 30 minut při podání dávky 3, 4 a 5 g a nejméně 60 minut při podání dávky 8 g.

Protože při neúmyslném intraarteriálním podání přípravků, které nejsou specificky doporučeny pro intraarteriální léčbu, hrozí škodlivé účinky, je nezbytné zajistit, aby byl fosfomycin podáván pouze do žil.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Bod 4.3 Kontraindikace

[Tento bod má mít následující znění:]

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Tento bod má mít následující znění:]

Riziko selekce rezistence a potřeba kombinované léčby

In vitro bylo zjištěno, že u fosfomycinu dochází k rychlé selekci rezistentních mutací. Se selekcí rezistence bylo v klinických studiích spojováno i intravenózní podávání samotného fosfomycinu. Pokud je to tedy možné, doporučuje se podávat fosfomycin jako součást kombinovaného antibakteriálního léčebného režimu, aby se snížilo riziko selekce rezistence.

Omezené klinické údaje

Vzhledem k nedostatku odpovídajících randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení jsou v případě některých z uvedených indikací dostupné pouze omezené klinické údaje podporující intravenózní podávání fosfomycinu. Navíc byly podávány různé dávkovací režimy a údaje z klinických hodnocení žádný z režimů s intravenózním podáváním dostatečně nepodporují. Doporučuje se volit fosfomycin k léčbě uvedených indikací, pouze pokud je podávání antibakteriálních přípravků, které se běžně doporučují pro počáteční léčbu takových infekcí, považováno za nevhodné.

Hypersenzitivní reakce

Během léčby fosfomycinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.8). Pokud k takovým reakcím dojde, musí být léčba fosfomycinem okamžitě přerušena a musejí být zahájena odpovídající naléhavá opatření.

Průjem související s bakterií *Clostridioides difficile*

U fosfomycinu byla hlášena kolitida související s bakterií *Clostridioides difficile* a pseudomembranózní kolitida a jejich závažnost může být mírná až život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité vzít v úvahu tuto diagnózu u pacientů s průjmem během podávání fosfomycinu nebo po něm. Je třeba zvážit ukončení léčby fosfomycinem a podávání specifické léčby proti bakteriím *Clostridioides difficile*. Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Koncentrace sodíku a draslíku a riziko sodíkového přetížení

U pacientů dostávajících fosfomycin, zejména během dlouhodobé léčby, je nutné pravidelně sledovat koncentraci sodíku a draslíku. Vzhledem k vysokému obsahu sodíku (0,32 gramu) na gram fosfomycinu je nezbytné před zahájením léčby vyhodnotit riziko hypernatremie a přetížení tekutinami, a to zejména u pacientů s městnavým srdečním selháním v anamnéze nebo souvisejícími komorbidity jako nefrotický syndrom, jaterní cirhóza, hypertenze, hyperaldosteronismus, plicní edém nebo hypoalbuminemie, a také u novorozenců s omezením příjmu sodíku. Během léčby se doporučuje dieta s nízkým obsahem sodíku. Lze zvážit také prodloužení infuze a/nebo snížení individuální dávky (při častějším podávání). Fosfomycin může snižovat koncentraci draslíku v séru nebo v plazmě, proto je vždy nezbytné zvážit suplementaci draslíku.

Hematologické reakce (včetně agranulocytózy)

U pacientů dostávajících fosfomycin intravenózně se objevily hematologické reakce včetně neutropenie nebo agranulocytózy (viz bod 4.8). Proto je nezbytné v pravidelných intervalech monitorovat počet leukocytů, a pokud k takovým reakcím dojde, je třeba zahájit odpovídající léčbu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin upravte dávku podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pomocné látky

[Do tohoto bodu je třeba doplnit upozornění o všech pomocných látkách, které by mohly vyvolat nežádoucí účinky u pacientů s určitými metabolickými poruchami (např. s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sacharózy-izomaltázy) nebo alergiemi (např. na barvivo oranžová žluť (E 110)). Každý držitel rozhodnutí o registraci bude muset uvést relevantní pomocnou látku (pomocné látky) a příslušné (příslušná) upozornění týkající se jeho lékové formy (lékových forem).]

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Tento bod má mít následující znění:]

Zvláštní pokyny týkající se nerovnováhy INR

U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulancií. Jako rizikové faktory se jeví závažnost infekce nebo zánětu, věk pacienta a celkový zdravotní stav. Za těchto okolností je obtížné určit, v jaké míře hraje v nerovnováze INR roli infekce samotná nebo její léčba. Ve větší míře se to však týká určitých tříd antibiotik, zejména fluorochinolonů, makrolidů, glykolů, kotrimoxazolu a některých cefalosporinů.

Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[Tento bod má mít následující znění:]

Těhotenství

Údaje o intravenózním podávání fosfomycinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Fosfomycin prochází placentou. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Fosfomycin proto nemá být předepisován těhotným ženám, pokud přínos nepřevyšuje riziko.

Kojení

Po podání fosfomycinu bylo malé množství zjištěno v mateřském mléku. Jsou dostupné pouze omezené informace o užívání fosfomycinu během kojení, proto se nedoporučuje podávat ho kojícím ženám jako léčbu první volby, zejména pokud kojí nedonošené nebo novorozené dítě. Nebylo prokázáno žádné konkrétní riziko pro kojené dítě, stejně jako u jiných antibiotik je ale třeba vzít v úvahu potenciální riziko změn střevní flóry dítěte.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje u lidí. U samců a samic potkanů nedošlo při perorálním podání fosfomycinu až do dávky 1000 mg/kg/den k narušení fertility (viz bod 5.3).

Bod 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

[Tento bod má mít následující znění:]

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie, ale pacienti mají být poučeni, že byly hlášeny případy zmatenosti a astenie. U některých pacientů to může mít vliv na jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

Bod 4.8 Nežádoucí účinky

[Tento bod má mít následující znění:]

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou erytematózní výsev vyrážky na kůži, porucha iontové rovnováhy (viz bod 4.4), reakce v místě vpichu injekce, porucha chuti a gastrointestinální poruchy. K dalším významným nežádoucím účinkům patří anafylaktický šok, kolitida související s antibiotiky a pokles počtu leukocytů (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tělesného systému a frekvence podle následující konvence:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné: $< 1/10000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Agranulocytóza (dočasná), leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivity (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie
	Méně časté	Bolest hlavy
Vyšetření	Časté	Hypernatremie, hypokalemie* (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea, zvracení, průjem
	Není známo	Kolitida související s antibiotiky (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	(Dočasně) zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy, zvýšená koncentrace aminotransferáz (ALT, AST) a zvýšená koncentrace gama-GT v krvi
	Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Erytematózní výsev vyrážky na kůži
	Méně časté	Vyrážka

	Není známo	Angioedém, svědění, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Flebitida v místě vpichu injekce
	Méně časté	Astenie

* Viz bod níže (Popis vybraných nežádoucích účinků)

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Hypokalemie může vyvolávat různé příznaky, např. slabost, únavu nebo otoky a/nebo svalové záškuby. Závažné formy mohou způsobovat hyporeflexii a srdeční arytmií. Hypernatremie může být spojována s žízní, zvýšeným krevním tlakem a známkami tekutinového přetížení, např. otokem (viz bod 4.4). Závažné formy mohou způsobovat zmatenost, hyperreflexii, záchvaty a kóma.

Pediatrická populace

U pediatrické populace jsou dostupné pouze omezené informace o bezpečnosti. Lze ale očekávat podobnou frekvenci, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Bod 4.9 Předávkování

[Tento bod má mít následující znění:]

Zkušenosti s předávkováním fosfomycinem jsou omezené. Při parenterálním podání fosfomycinu byly hlášeny případy hypotonie, somnolence, poruchy elektrolytů, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V případě předávkování musí být pacient sledován (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru) a případná léčba má být symptomatická a podpůrná. K podpoře eliminace léčivé látky močí se doporučuje rehydratace. Fosfomycin je účinně vylučován z těla hemodialýzou s průměrným poločasem eliminace přibližně 4 hodiny.

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva

ATC kód: J01XX01

Mechanismus účinku

Fosfomycin vykazuje baktericidní účinek na proliferující patogeny tím, že brání enzymatické syntéze bakteriální buněčné stěny. Fosfomycin inhibuje první stupeň nitrobuněčné syntézy stěny bakteriální buňky blokováním syntézy peptidoglykanů.

Fosfomycin je aktivně transportován do bakteriální buňky prostřednictvím dvou různých transportních systémů (transportní systémy sn-glycerol-3-fosfátu a hexózy-6).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Omezená data naznačují, že je účinek fosfomycinu je závislý na čase.

Mechanismus rezistence

Hlavním mechanismem rezistence je chromozomální mutace způsobující změnu bakteriálních transportních systémů fosfomycinu. Další mechanismy rezistence přenášené plasmidy nebo transpozony způsobují enzymatickou inaktivaci fosfomycinu navázáním jeho molekuly na glutathion nebo štěpením vazby uhlíku s fosforem v molekule fosfomycinu.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence mezi fosfomycinem a jinými třídami antibiotik není známa.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti byly stanoveny následující hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) (tabulka hraničních hodnot EUCAST verze 10):

Druh	citlivý	rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Citlivost

Prevalence získané rezistence u jednotlivých druhů se může lišit geograficky i v čase. Proto jsou nutné lokální informace o stavu rezistence, zejména s cílem zajistit odpovídající léčbu závažných infekcí.

Následující informace představují pouze přibližné vodítko ohledně pravděpodobnosti, zda bude mikroorganismus citlivý na fosfomycin, či nikoliv.

Běžně citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus aureus

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobní mikroorganismy

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

*Pseudomonas aeruginosa**

Serratia marcescens

Anaerobní grampozitivní mikroorganismy

Clostridium spp.

Přirozeně rezistentní druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobní gramnegativní mikroorganismy

Bacteroides spp.

Jiné mikroorganismy

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Farmakokinetika

Po jednorázové intravenózní infuzi 4 g, resp. 8 g fosfomycinu podané mladým zdravým mužům činila maximální koncentrace v séru (C_{max}) přibližně 200, resp. 400 µg/ml. Biologický poločas vylučování ze séra byl přibližně 2 hodiny. U starších a/nebo kriticky nemocných mužů a žen byla po podání jednorázové intravenózní dávky 8 g fosfomycinu zjištěna průměrná hodnota C_{max} 350–380 µg/ml a biologický poločas v plazmě činil 3,6–3,8 hodin.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem fosfomycinu je přibližně 0,30 l/kg tělesné hmotnosti. Fosfomycin je dobře distribuován do tkání. Vysokých koncentrací je dosahováno v očích, kostech, ranných sekretů, svalech, kůži, podkoží, plicích a žluči. U pacientů se zánětem mozkových blan dosahuje koncentrace v mozkomíšním moku přibližně 20–50 % odpovídající koncentrace v séru. Fosfomycin prochází placentární bariérou. V mateřském mléce bylo zjištěno malé množství (přibližně 8 % koncentrace v séru). Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná.

Metabolismus

Fosfomycin není metabolizován játry a neprochází enterohepatálním oběhem. U pacientů s poruchou funkce jater se proto neočekává akumulace.

Eliminace

Osmdesát až devadesát procent fosfomycinu podávaného zdravým dospělým se vyloučí renálně během 12 hodin po jednorázovém intravenózním podání. Malé množství antibiotika se nachází ve stolici (0,075 %). Fosfomycin není metabolizován, tzn. že je eliminována biologicky aktivní sloučenina. U pacientů s normální nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 40 ml/min) se během prvních 3–4 hodin vyloučí přibližně 50–60 % celkové dávky.

Linearita

Po intravenózní infuzi terapeuticky používaných dávek vykazuje fosfomycin lineární farmakokinetické chování.

Zvláštní skupiny pacientů

O zvláštních skupin pacientů jsou dostupné pouze velmi omezené údaje.

Starší pacienti

Není nutné upravovat dávku pouze podle věku. Má však být vyšetřena funkce ledvin a v případě průkazu zhoršené funkce ledvin má být dávka snížena (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika fosfomycinu u dětí a dospívajících ve věku 3–15 let a u novorozenců s normální funkcí ledvin je obecně podobná farmakokinetice u zdravých dospělých jedinců. U novorozenců a kojenců do 12 měsíců s normální funkcí ledvin je však rychlost glomerulární filtrace z fyziologických důvodů nižší než u starších dětí nebo dospělých. S tím souvisí i delší poločas vylučování fosfomycinu v závislosti na stadiu zrání ledvin.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se poločas vylučování prodlužuje úměrně stupni poruchy funkce ledvin. Pacientům s hodnotami clearance kreatininu 40 ml/min nebo méně je třeba upravit dávku (další podrobnosti viz také bod 4.2 „Porucha funkce ledvin“).

Ve studii zkoumající 12 pacientů s CVVHF byly použity běžné polyethylensulfonové hemofiltrery s plochou membrány 1,2 m² a průměrná rychlost ultrafiltrace činila 25 ml/min. Průměrná hodnota plazmatické clearance v těchto klinických podmínkách činila 100 ml/min a poločas eliminace byl 12 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování, protože farmakokinetika fosfomycinu zůstává u této skupiny pacientů stejná.

Bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Pro fosfomycin nejsou k dispozici žádné údaje o karcinogenitě.

Fosfomycintrometamol ve formě granulí pro perorální roztok (3 g)

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má mít následující znění. Indikace se mají uvést, pouze pokud byl přípravek pro dané onemocnění již schválen.]

Přípravek <smyšlený název> je indikován (viz bod 5.1):

- k léčbě akutní nekomplikované cystitidy u dospělých a dospívajících žen,
- jako peroperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému podávání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tento bod má mít následující znění:]

Dávkování

Akutní nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek (ve věku > 12 let): 3 g fosfomycinu jednorázově

Peroperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty: 3 g fosfomycinu 3 hodiny před výkonem a 3 g fosfomycinu 24 hodin po výkonu.

Porucha funkce ledvin:

Podávání přípravku <smyšlený název> se nedoporučuje u pacientek s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min, viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku <smyšlený název> u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Perorální podání.

V indikaci akutní nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek je třeba přípravek užívat nalačno (přibližně 2–3 hodiny před jídlem nebo 2–3 hodiny po jídle), pokud možno před spaním a po vyprázdnění močového měchýře.

Dávku je třeba rozpustit ve sklenici vody a po přípravě ihned vypít.

4.3 Kontraindikace

[Tento bod má mít následující znění:]

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Tento bod má mít následující znění:]

Hypersenzitivní reakce

Během léčby fosfomycinem se mohou vyskytnout závažné a někdy i fatální hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe nebo anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.8). Pokud k takovým reakcím dojde, musí být léčba fosfomycinem okamžitě přerušena a musejí být zahájena odpovídající urgentní opatření.

Průjem související s bakterií *Clostridioides difficile*

U fosfomycinu byly hlášeny kolitida související s bakterií *Clostridioides difficile* a pseudomembranózní kolitida a jejich závažnost může být mírná až život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité vzít v úvahu tuto diagnózu u pacientek s průjmem během podávání fosfomycinu nebo po něm. Je třeba zvážit ukončení léčby fosfomycinem a podávání specifické léčby proti bakteriím *Clostridioides difficile*. Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku <smyslený název> u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. Proto nemá být tento přípravek podáván pacientkám v této věkové skupině (viz bod 4.2).

Přetrvávající infekce a pacienti mužského pohlaví

V případě přetrvávajících infekcí se doporučuje důkladné vyšetření a přehodnocení diagnózy, protože příčinou často bývá komplikovaná infekce močových cest nebo výskyt rezistentních patogenů (např. *Staphylococcus saprophyticus*, viz bod 5.1). Infekci močových cest u mužů je třeba obecně považovat za komplikovanou infekci močových cest, pro niž tento léčivý přípravek není indikován (viz bod 4.1).

Pomocné látky

[Do tohoto bodu je třeba doplnit upozornění o všech pomocných látkách, které by mohly vyvolat nežádoucí účinky u pacientů s určitými metabolickými poruchami (např. s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sacharózy-izomaltázy) nebo alergiemi (např. na barvivo oranžová žluť (E 110)). Každý držitel rozhodnutí o registraci bude muset uvést relevantní pomocnou látku (pomocné látky) a příslušné (příslušná) upozornění týkající se jeho lékové formy (lékových forem).]

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Tento bod má mít následující znění:]

Metoklopramid

Bylo prokázáno, že souběžné podávání metoklopramidu snižuje koncentraci fosfomycinu v séru a v moči, a proto je třeba se ho vyvarovat.

Podobné účinky mohou mít i jiné léčivé přípravky, které zvyšují gastrointestinální motilitu.

Účinek jídla

Jídlo může oddalovat absorpci fosfomycinu s následným mírným poklesem maximálních hladin v plazmě a koncentrací v moči. Proto se doporučuje užívat léčivý přípravek na lačný žaludek nebo přibližně 2–3 hodiny po jídle.

Specifické problémy týkající se změny INR

U pacientů léčených antibiotiky byly hlášeny četné případy zvýšené aktivity perorálních antikoagulancií. Mezi rizikové faktory patří závažná infekce nebo zánět, věk a celkově špatný zdravotní stav. Za těchto okolností je obtížné určit, zda je změna INR způsobena infekčním onemocněním, nebo jeho léčbou. Častěji se to však týká určitých tříd antibiotik, zejména fluorochinolonů, makrolidů, cyklinů, kotrimoxazolu a některých cefalosporinů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[Tento bod má mít následující znění:]

Těhotenství

Jsou dostupné pouze omezené údaje o bezpečnosti léčby fosfomycinem během 1. trimestru těhotenství (n = 152). Z těchto údajů zatím neplyne žádný bezpečnostní signál pro teratogenitu. Fosfomycin prochází placentou.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek <smyšlený název> má být během těhotenství podáván, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Fosfomycin se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Pokud je to nezbytně nutné, lze během kojení užít jednu dávku fosfomycinu perorálně.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje u lidí. U samců a samic potkanů nedošlo při perorálním podání fosfomycinu až do dávky 1000 mg/kg/den k poruše fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

[Tento bod má mít následující znění:]

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie, ale pacientky mají být poučeny, že byly hlášeny případy závratí. U některých pacientek to může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

[Tento bod má mít následující znění:]

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky po podání jedné dávky fosfomycin-trometamolu se týkají gastrointestinálního ústrojí, zejména průjem. Tyto příhody obvykle bývají nevyžadují léčbu a spontánně odezní.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání fosfomycin-trometamolu v klinických studiích nebo během peregistračního monitorování přípravku.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánového systému a frekvence podle následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\geq 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Časté	Méně časté	Není známo

Infekce a infestace	Vulvovaginitida		
Poruchy imunitního systému			Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivity (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať		
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, dyspepsie, bolest břicha	Zvracení	Kolitida související s antibiotiky (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka, svědění	Angioedém

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

[Tento bod má mít následující znění:]

Zkušenosti s předávkováním perorálně užívaným fosfomycinem jsou omezené. Při parenterálním podávání fosfomycinu byly hlášeny případy hypotonie, somnolence, poruchy elektrolytové rovnováhy, trombocytopenie a hypoprotrombinemie.

V případě předávkování musí být pacientka sledována (zejména hodnoty elektrolytů v plazmě/séru) a léčba má být symptomatická a podpůrná. K podpoře eliminace léčivé látky močí se doporučuje rehydratace. Fosfomycin je účinně vylučován z těla hemodialýzou s průměrným poločasem eliminace přibližně 4 hodiny.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva.

ATC kód: J01XX01

Mechanismus účinku:

Fosfomycin vykazuje baktericidní účinek na proliferující patogeny tím, že brání enzymatické syntéze bakteriální buněčné stěny. Fosfomycin inhibuje první stupeň nitrobuněčné syntézy stěny bakteriální buňky blokováním syntézy peptidoglykanů.

Fosfomycin je aktivně transportován do bakteriální buňky prostřednictvím dvou různých transportních systémů (transportní systémy sn-glycerol-3-fosfátu a hexózy-6).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Omezená data naznačují, že účinek fosfomycinu je s největší pravděpodobností závislý na čase.

Mechanismus rezistence

Hlavním mechanismem rezistence je chromozomální mutace způsobující změnu bakteriálních transportních systémů fosfomycinu. Další mechanismy rezistence přenášené plasmidy nebo transpozony způsobují enzymatickou inaktivaci fosfomycinu navázáním jeho molekuly na glutathion nebo štěpením vazby uhlíku s fosforem v molekule fosfomycinu.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence mezi fosfomycinem a jinými třídami antibiotik není známa.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti jsou stanoveny následující hraniční hodnoty citlivosti (tabulka hraničních hodnot EUCAST verze 10):

Druh	citlivý	rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence u jednotlivých druhů se může lišit geograficky i v čase. Proto jsou nutné lokální informace o stavu rezistence, zejména s cílem zajistit odpovídající léčbu závažných infekcí.

Následující tabulka je založena na údajích z programů epidemiologického dohledu a ze studií. Obsahuje organismy relevantní pro schválené indikace:

Běžně citlivé druhy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Druhy, u nichž může být em získaná rezistence

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Přirozeně rezistentní druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Absorpce

Po perorálním podání jednorázové dávky má fosfomycin-trometamol absolutní biologickou dostupnost asi 33–53 %. Rychlost a míru absorpce snižuje jídlo, ale celkové množství léčivé látky vylučované močí zůstává v průběhu času stejné. Průměrná koncentrace fosfomycinu v moči zůstává nad hraniční hodnotou MIC 128 µg/ml minimálně 24 hodin po perorální dávce 3 g nalačno nebo po jídle, ale dosažení maximální koncentrace v moči je zpožděno o 4 hodiny. Fosfomycin-trometamol prochází enterohepatálním oběhem.

Distribuce

Zdá se, že fosfomycin není metabolizován. Fosfomycin je distribuován do tkání, včetně ledvin a močového měchýře. Fosfomycin se neváže na plazmatické proteiny a prochází placentární bariérou.

Eliminace

Fosfomycin se vylučuje nezměněný hlavně ledvinami glomerulární filtrací (v moči se vyskytuje 40–50 % dávky) s biologickým poločasem vylučování přibližně 4 hodiny po perorálním podání a v menší míře ve stolici (18–28 % dávky). I když jídlo oddaluje absorpci léčiva, celkové množství léčiva vylučovaného močí zůstává v průběhu času stejné.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientek s poruchou funkce ledvin se poločas vylučování prodlužuje úměrně stupni poruchy funkce ledvin. Koncentrace fosfomycinu v moči u pacientek s poruchou funkce ledvin je účinná po dobu 48 hodin po podání obvyklé dávky při clearance kreatininu vyšší než 10 ml/min.

U starších pacientů je clearance fosfomycinu nižší a odpovídá snížené funkci ledvin související s věkem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[Tento bod má mít následující znění:]

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Pro fosfomycin nejsou k dispozici žádné údaje o karcinogenitě.

Vápenatá sůl fosfomycin pro perorální podání

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má mít následující znění:]

Přípravek <smyšlený název> je indikován k léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u žen.

4.2 Dávkování a způsob podání

[V bodě 4.2 se mají ponechat pouze informace k dávkování týkající se používání vápenaté soli fosfomycinu u dospělých.]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Poznámka: Stávající příbalová informace se upraví tak, aby odpovídala níže uvedenému znění.

Prášek pro infuzní roztok

1. Co je přípravek <smyšlený název> a k čemu se používá

[Tento bod má mít níže uvedené znění. Indikace se mají uvést, pouze pokud byl přípravek pro dané onemocnění již schválen.]

Přípravek <smyšlený název> obsahuje léčivou látku fosfomycin. Patří do skupiny léčiv zvaných antibiotika. Účinkuje tak, že zabíjí určité typy bakterií, které způsobují závažná infekční onemocnění. Váš lékař se rozhodl léčit Vás přípravkem <smyšlený název>, aby Vašemu organismu pomohl bojovat s infekcí. Vaše onemocnění musí být účinně léčeno.

Přípravek <smyšlený název> se používá u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě bakteriálních infekcí:

- močových cest,
- srdce – někdy označovaných jako endokarditida (zánět srdeční nitroblány),
- kostí a kloubů,
- plic označovaných jako zánět plic,
- kůže a podkožních tkání,
- centrálního nervového systému,
- břicha,
- krve, pokud jsou způsobeny některým z výše uvedených onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <smyšlený název> používat

[Tento bod má mít následující znění:]

Nepoužívejte přípravek <smyšlený název>:

- jestliže jste alergický(á) na fosfomycin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku <smyšlený název> se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte některé z následujících onemocnění:

- srdeční potíže (srdeční nedostatečnost), zvláště pokud užíváte lék obsahující digitalis (kvůli možné nízké koncentraci draslíku v krvi),
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- určitá porucha hormonálního systému (hyperaldosteronismus),
- vysoká koncentrace sodíku v krvi,
- hromadění tekutin v plicích (plicní edém),
- problémy s ledvinami, lékař Vám možná bude muset upravit dávku přípravku (viz bod 3 této příbalové informace),
- v minulosti průjem po užití nebo podání jiných antibiotik.

Stavy, na které je třeba dávat pozor

Přípravek <smyšlený název> může způsobit závažné nežádoucí účinky. Jedná se mimo jiné o alergické reakce, zánět tlustého střeva a snížení počtu bílých krvinek. Během používání tohoto léčivého přípravku musíte dávat pozor na určité příznaky, abyste snížil(a) riziko případných potíží. Viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Další léčivé přípravky a přípravek <smyšlený název>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

- antikoagulancia (léky k zabránění srážení krve), protože fosfomycin i další antibiotika mohou ovlivňovat jejich schopnost bránit srážení krve.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Fosfomycin může přecházet do dítěte v děloze nebo mateřským mlékem. Pokud jste těhotná nebo kojíte, Váš lékař Vám bude tento přípravek podávat, pouze pokud to bude nezbytně nutné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při podávání přípravku <smyšlený název> se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako zmatenost a slabost. Pokud se projeví, neřidte ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek <smyšlený název> používá

[Tento bod má mít následující znění:]

Přípravek <smyšlený název> Vám podává lékař nebo zdravotní sestra formou infuze („kapačky“) do žíly.

Dávkování

Podávaná dávka a frekvence jejího podávání bude záviset na těchto faktorech:

- typu a závažnosti infekce
- funkci ledvin

U dětí záleží také na těchto faktorech:

- tělesné hmotnosti dítěte
- věku dítěte

Pokud máte problémy s ledvinami nebo musíte podstupovat dialýzu, lékař Vám možná bude muset dávku tohoto přípravku snížit.

Způsob a cesta podání

Nitrožilní podání.

Přípravek <smyšlený název> Vám podává lékař nebo zdravotní sestra formou infuze („kapačky“) do žíly. Infuze bude zpravidla trvat 15 až 60 minut v závislosti na Vaší dávce. Obvykle je tento přípravek podáván 2, 3 nebo 4krát denně.

Délka léčby

Váš lékař rozhodne, jak dlouho má léčba trvat, podle toho, jak rychle se Váš stav bude zlepšovat. Při léčbě bakteriálních infekcí je důležité dokončit celou léčbu. Léčba má pokračovat ještě několik dní poté, co odezní horečka a zmírní se příznaky.

Některé infekce, např. infekce kostí, mohou vyžadovat ještě delší dobu léčby po ústupu příznaků.

Jestliže jste použil(a) více přípravku <smyšlený název>, než jste měl(a)

Je nepravděpodobné, že by Vám lékař nebo zdravotní sestra podali příliš velké množství tohoto přípravku. Pokud se budete domnívat, že jste dostal(a) příliš velké množství tohoto přípravku, ihned se jich na to zeptejte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má mít následující znění:]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři, možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči:

Známky závažné alergické reakce (velmi vzácné: mohou postihovat až 1 z 10000 osob). Může se jednat o potíže s dýcháním nebo polykáním, náhlé sípání, závrať, otok očních víček, obličeje, rtů nebo jazyka, vyrážku nebo svědění.

- Závažný a přetrvávající průjem, který může být spojen s bolestí břicha nebo horečkou (frekvence není známa). Může to být známkou závažného zánětu střev. Neužívejte léky proti průjmům, které omezují pohyby střev (antiperistaltika).
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka, frekvence není známa). Může to být časnou známkou jaterních problémů.
- Zmatenost, svalové záškuby nebo poruchy srdečního rytmu. Může to být způsobeno vysokou koncentrací sodíku v krvi nebo nízkou koncentrací draslíku v krvi (časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob).

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, co nejdříve o tom informujte lékaře nebo zdravotní sestru:

- Bolest, pálení, zarudnutí nebo otok podél žíly, která se používá během infuze tohoto přípravku (časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob).
- Krvácíte nebo se Vám tvoří modřiny snáze než obvykle nebo máte infekce častěji než obvykle. Může to být způsobeno nízkým počtem bílých krvinek nebo krevních destiček (frekvence není známa).

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- Poruchy chuti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- Pocit na zvracení, zvracení nebo mírný průjem
- Bolest hlavy
- Vysoká koncentrace jaterních enzymů v krvi, která může souviset s problémy s játry
- Vyrážka
- Slabost

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)

- Problémy s játry (hepatitida (zánět jater)),
- Svědění, kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Fosfomycin-trometamol ve formě granulí pro perorální roztok

1. Co je přípravek <smyšlený název> a k čemu se používá

[Tento bod má mít následující znění:]

Přípravek <smyšlený název> obsahuje léčivou látku fosfomycin (jako fosfomycin-trometamol). Je to antibiotikum, které účinkuje tak, že zabíjí bakterie, jež mohou způsobovat infekce.

Přípravek <smyšlený název> se používá k léčbě nekomplikované infekce močového měchýře u dospělých žen a dospívajících dívek.

Přípravek <smyšlený název> se používá jako antibiotická prevence při transrektální biopsii prostaty u dospělých mužů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <smyšlený název> užívat

[Tento bod má mít následující znění:]

Neužívejte přípravek <smyšlený název>:

- jestliže jste alergická na fosfomycin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se před užitím přípravku <smyšlený název> s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte některé z následujících onemocnění:

- přetrvávající infekci močového měchýře,
- prodělal(a) jste v minulosti průjem po užití nebo podání jiných antibiotik.

Stavy, na které je třeba dávat pozor

Přípravek <smyšlený název> může způsobovat závažné nežádoucí účinky. Jedná se mimo jiné o alergické reakce a zánět tlustého střeva. Během užívání tohoto léčivého přípravku musíte dávat pozor na určité příznaky, aby se snížilo riziko případných potíží. Viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Děti a dospívající

Tento lék nepodávejte dětem mladším 12 let, protože jeho bezpečnost a účinnost nebyla v této věkové skupině stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek <smyšlený název>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích včetně volně prodejných léků, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

To je důležité zejména v případě, že užíváte:

- **metoklopramid** nebo jiné léčivé přípravky, které zvyšují pohyb potravy žaludkem a střevy, protože mohou snižovat vstřebávání fosfomycinu v organismu,
- **antikoagulantia** (léky k zabránění srážení krve), protože fosfomycin i další antibiotika mohou ovlivňovat jejich schopnost bránit srážení krve.

Přípravek <smyšlený název> s jídlem

Jídlo může opožďovat vstřebávání fosfomycinu. Tento léčivý přípravek proto nemá být užíván nalačno (2–3 hodiny před jídlem nebo 2–3 hodiny po jídle).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná, Váš lékař Vám bude tento přípravek podávat, pouze pokud to bude nezbytně nutné.

Kojící matky mohou užít jednu perorální dávku tohoto léku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete zaznamenat nežádoucí účinky jako závrať, které mohou ovlivňovat Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek <smyšlený název> užívá

[Tento bod má mít následující znění:]

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K léčbě nekomplikované infekce močového měchýře u žen a dospívajících dívek je doporučená dávka 1 sáček přípravku <smyšlený název> (3 g fosfomycinu).

Při použití jako preventivní antibiotikum při transrektální biopsii prostaty je doporučená dávka 1 sáček přípravku <smyšlený název> (3 g fosfomycinu) 3 hodiny před výkonem a 1 sáček přípravku <smyšlený název> (3 g fosfomycinu) 24 hodin po výkonu.

Použití u pacientek s poruchou funkce ledvin:

Přípravek <smyšlený název> nemá být podáván pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min).

Děti a dospívajících

Tento léčivý přípravek nemá být používán u dětí mladších 12 let.

Způsob podání

Podávání ústy.

Přípravek užívejte ústy nalačno (2–3 hodiny před jídlem nebo 2–3 hodiny po jídle), pokud možno před spaním a po vyprázdnění močového měchýře.

Obsah jednoho sáčku rozpusťte ve sklenici vody a ihned vypijte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku <smyšlený název>, než jste měl(a)

Pokud omylem užijete větší než předepsanou dávku, informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má mít následující znění:]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás během užívání přípravku <smyslený název> vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, lék přestaňte užívat a okamžitě informujte svého lékaře:

- anafylaktický šok, život ohrožující typ alergické reakce (frekvence není známa). Mezi příznaky patří náhlý výsev vyrážky, svědění nebo kopřivka na kůži nebo dušnost, sípání nebo potíže s dýcháním,
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla s dýchacími potížemi (angioedém) (frekvence není známa),
- středně těžký až těžký průjem, křeče v břiše, krev ve stolici-a/nebo horečka mohou znamenat, že máte infekci tlustého střeva (kolitida související s antibiotiky) (frekvence není známa).
Neužívejte léky proti průjmu, které omezují pohyby střev.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- závratě
- průjem
- pocit na zvracení
- porucha trávení
- bolest břicha
- infekce ženských pohlavních orgánů s příznaky jako zánět, podráždění nebo svědění (vulvovaginitida)

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- zvracení
- vyrážka
- kopřivka
- svědění

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- alergické reakce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Vápenatá sůl fosfomycinu pro perorální podání

1. Co je přípravek <smyšlený název> a k čemu se používá

[Informace o indikaci se mají aktualizovat takto:]

Přípravek <smyšlený název> se používá k léčbě nekomplikované infekce močového měchýře u žen.

3. Jak se přípravek <smyšlený název> užívá

[Informace o dávkování vápenaté soli fosfomycinu ve formě tobolek se mají aktualizovat takto:]

K léčbě nekomplikované infekce močového měchýře u žen je doporučená dávka přípravku 500 mg –1 g (1 nebo 2 tablety) každých 8 hodin.

[Informace o dávkování vápenaté soli fosfomycinu ve formě perorální suspenze se mají aktualizovat takto:]

K léčbě nekomplikované infekce močového měchýře u žen je doporučená dávka přípravku 2 lžičky po 5 ml (500 mg fosfomycinu) nebo 4 lžičky po 5 ml (1 g fosfomycinu) každých 8 hodin.

Příloha IV

Podmínky registrací léčivých přípravků fosfomycin calcium a fosfomycin-trometamol

Podmínky registrací

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fosfomycin calcium splní níže uvedené podmínky ve stanovených lhůtách a příslušné orgány zajistí splnění tohoto:

<p>Za účelem další charakterizace farmakokinetického profilu a potvrzení účinnosti přípravku fosfomycin calcium při léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u dospělých žen by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést tuto studii a předložit její výsledky:</p> <ul style="list-style-type: none">• farmakokinetická studie včetně analýzy populační farmakokinetiky a farmakokinetické-farmakodynamické analýzy k další charakterizaci režimu dávkování. Kompletní protokoly studie je třeba předložit ke schválení příslušným vnitrostátním orgánům: Závěrečná zpráva ze studie má být předložena příslušným vnitrostátním orgánům: • klinické hodnocení non-inferiority k vyhodnocení účinnosti v indikaci nekomplikované infekce močových cest u dospělých žen. Kompletní protokoly studie je třeba předložit ke schválení příslušným vnitrostátním orgánům: Závěrečná zpráva ze studie má být předložena příslušným vnitrostátním orgánům:	<p>do 1 měsíce od rozhodnutí Komise</p> <p>do 16 měsíců od rozhodnutí Komise</p> <p>do 18 měsíců od rozhodnutí Komise</p> <p>do 30 měsíců od rozhodnutí Komise</p>
---	--

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fosfomycin-trometamol pro indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ splní níže uvedené podmínky ve stanovených lhůtách a příslušné orgány zajistí splnění tohoto:

<p>Za účelem další podpory dvoudávkového dávkování v indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést studii fáze I u zdravých dobrovolníků, včetně farmakokinetické a farmakodynamické analýzy, a předložit její výsledky.</p> <p>Kompletní protokoly studie je třeba předložit ke schválení příslušným vnitrostátním orgánům:</p> <p>Závěrečná zpráva ze studie má být předložena příslušným vnitrostátním orgánům:</p>	<p>do 1 měsíce od rozhodnutí Komise</p> <p>do 16 měsíců od rozhodnutí Komise</p>
---	--

Příloha V

Podmínky pro zrušení pozastavení registrace (registrací) léčivých přípravků fosfomycin pro intramuskulární podání a fosfomycin-trometamol (2 g)

Podmínky pro zrušení pozastavení registrace (registrací)

Léčivé přípravky obsahující fosfomycin určené k intramuskulárnímu podání

Před zrušením pozastavení registrací léčivých přípravků obsahujících intramuskulární fosfomycin příslušné orgány zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili níže uvedené podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik příslušného léčivého přípravku v kterékoli indikaci.

Fosfomycin-trometamol 2 g granule pro perorální roztok

Před zrušením pozastavení registrací léčivých přípravků obsahujících fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok příslušné orgány zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili níže uvedené podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik příslušného léčivého přípravku v kterékoli indikaci.