

Anexo I

Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Anexo IA

Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para alteração

A. Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para alteração

| Estado-membro do EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Áustria | Sandoz Gmbh | Fosfomycin Sandoz | Fosfomicina dissódica 10,56 g Frasco para injetáveis | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Áustria | Sandoz Gmbh | Fosfomycin Sandoz | Fosfomicina dissódica 5,28 g Frasco para injetáveis | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Áustria | Sandoz Gmbh | Fosfomycin Sandoz | Fosfomicina dissódica 1,32 g Frasco para injetáveis | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| Croácia | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fomicyt | Fosfomicina 40mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Dinamarca | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm | Fosfomicina 40mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Finlândia | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm | Fosfomicina 40mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| França | Panpharma | Fosfomycine Panpharma | Fosfomicina 1 g Frasco | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| França | Panpharma | Fosfomycine Panpharma | Fosfomicina 1 g Frasco para injetáveis | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| França | Panpharma | Fosfomycine Panpharma | Fosfomicina 4 g Frasco | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| França | Sanofi-Aventis France | Fosfocine Iv | Fosfomicina sódica 1 g Frasco para injetáveis | Pó e solvente para solução injetável | Via intravenosa |

| Estado-membro do EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| França | Sanofi-Aventis France | Fosfocine Iv | Fosfomicina sódica 4 g Frasco para injetáveis | Pó e solvente para solução injetável | Via intravenosa |
| Alemanha | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm | Fosfomicina sódica 10,56 g/10,76 g | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Alemanha | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina sódica 10,56 g/10,76 g | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Alemanha | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina sódica 2,64 g/2,69 g | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Alemanha | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina sódica 3,96 g/4,04 g | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Alemanha | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina sódica 6,6 g/6,73 g | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Grécia | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fomicyt | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Irlanda | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fomicyt | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Itália | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Países Baixos | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fomicyt | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |

| Estado-membro do EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Noruega | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Polónia | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Infectofos | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfocina Intravenosa | Fosfomicina dissódica 1 g Frasco para injetáveis | Pó e solvente para solução injetável | Via intravenosa |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfocina Intravenosa | Fosfomicina dissódica 4 g Frasco para injetáveis | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfomicina Intravenosa Level | Fosfomicina 4 g Frasco para injetáveis | Pó para solução injetável | Via intravenosa |
| Suécia | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Reino Unido | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fomicyt | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |
| Reino Unido | Infectopharm Arzneimittel Und Consilium Gmbh | Fosfomycin Infectopharm Arzneimittel Und Consilium | Fosfomicina 40 mg/ml | Pó para solução para perfusão | Via intravenosa |

Anexo IB

Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para alteração e sujeitos a condições relativas à autorização de introdução no mercado

B. Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para alteração e sujeitos a condições relativas à autorização de introdução no mercado

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|----------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Áustria | Zambon S.P.A. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saco | Granulado para solução oral | Via oral |
| Áustria | Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel Gmbh | Fosfomycin Eberth | Fosfomicina trometamol 5,631 g/8 g | Granulado para solução oral | Via oral |
| Áustria | Aristo Pharma Gmbh (Art 57) | Cystium | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Pó para solução oral | Via oral |
| Bélgica | Zambon Nv | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Bulgária | Zentiva, K.S. | Фосфомицин Зентива | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Bulgária | Adipharm Ead | Фосфосептик | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Bulgária | Zambon S.P.A. | Монурал | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Bulgária | Zentiva, K.S. | Фосфомицин Зентива | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Croácia | Pharmas D.O.O. | Urifos | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Croácia | Jadran-Galenski Laboratorij D.D. | Fosfomicin Jgl | Fosfomicina trometamol 3 g Saco | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|----------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Croácia | Sandoz D.O.O. | Urinex | Fosfomicina trometamol 3 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| República Checa | Exeltis Czech S.R.O. | Urifos | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| República Checa | Apogepha Arzneimittel Gmbh | Rapidnorm | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Dinamarca | Zambon S.P.A. | Monurol | Fosfomicina 2 g Unidades | Granulado para solução oral | Via oral |
| Dinamarca | Zambon S.P.A. | Monurol | Fosfomicina 3 g Unidades | Granulado para solução oral | Via oral |
| Estónia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Estónia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Mylan S.A.S | Fosfomycine Adultes Mylan Pharma | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Ranbaxy Pharmacie Generiques | Fosfomycine Ranbaxy | Fosfomicina trometamol 5,631 g | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Cristers | Fosfomycine Adultes Cristers | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|---------------------------------|---|--|-----------------------------|
| França | Therabel Lucien Pharma S.A. | Uridoz | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Laboratoires Urgo Healthcare | Fosfomycine Adultes Urgo | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Eg Labo Laboratoires Eurogenerics | Fosfomycine Eg | Fosfomicina 3 g/8 g | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Laboratoires Gerda | Fosfomycine Adultes Gerda | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Arrow Generiques | Fosfomycine Adultes Arrow | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Zentiva France | Fosfomycine Adultes Zentiva | Fosfomicina trometamol 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Nexmed Pharma | Fosfopharm | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Evolupharm | Fosfomycine Adultes Evolugen | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Zambon France S.A. | Fostrofemge | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Zambon France S.A. | Gynofostrome | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|-----------------------------------|--|--|-----------------------------|
| França | Zambon France S.A. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Biogaran | Fosfomycine Biogaran | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Sanofi-Aventis France | Fosfomycine Adultes Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Teva Santé | Fosfomycine Adultes Teva Sante | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| França | Sandoz | Fosfomycine Sandoz | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| França | Laboratoires Neitum | Urofast Adultes | Fosfomicina trometamol 5,631 g Unidades | Solução oral | Oral |
| Alemanha | Aliud Pharma Gmbh | Fosfomycin Al | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Alemanha | Zambon Gmbh | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Alemanha | Uropharm Ag | Fosfomycin Uropharm | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Alemanha | Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel Gmbh | Fosfomycin Eberth | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|--------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Alemanha | Aristo Pharma Gmbh (Art 57) | Fosfomycin Aristo | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saco | Pó para solução oral | Via oral |
| Alemanha | Apogepha Arzneimittel Gmbh | Fosfuro | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Grécia | Vocate Φαρμακευτική Αε | Fosfocin | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Hungria | Exeltis Magyarország Kft. | Fosfomycin Exeltis | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Hungria | Zambon S.P.A. | Monural | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Irlanda | Zambon S.P.A. | Monuril | Fosfomicina trometamol 3 g Unidades | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Mylan S.P.A. | Fosfomicina Adulti Mylan | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Ranbaxy Italia S.P.A. | Fosfomicina Adulti Ranbaxy | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Ranbaxy Italia S.P.A. | Fosfomicina Adulti Ranbaxy | Fosfomicina trometamol 5,631 g/ml | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Ranbaxy Italia S.P.A. | Fosfomicina Bambini Ranbaxy | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Dymalife Pharmaceutical S.R.L. | Interfos Adulti | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|---------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|
| Itália | Eg S.P.A. | Fosfomicina Eg | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Aurobindo Pharma (Italia) S.R.L. | Fosfomicina Adulti Aurobindo | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zentiva Italia Srl | Fosfomicina Zentiva | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zentiva Italia Srl | Fosfomicina Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | S.F. Group Srl | Infeur Adulti | Fosfomicina 3 g Saco | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Doc Generici S.R.L. | Fosfomicina Adulti Doc | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zambon Italia S.R.L. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zambon Italia S.R.L. | Monuril Bambini | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zambon Italia S.R.L. | Monuril Bambini | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Pensa Pharma S.P.A. | Fosfomicina Pensa | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | So.Se.Pharm S.R.L. | Berny | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|-------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Itália | Aristo Pharma Gmbh (Art 57) | Fosfomicina Adulti Aristo | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Aristo Pharma Gmbh (Art 57) | Fosfomicina Bambini Aristo | Fosfomicina trometamol 3,754 g | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zentiva Italia Srl | Fosfomicina Zentiva | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Zentiva Italia Srl | Fosfomicina Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Ratiopharm Gmbh | Fosfomicina Adulti Ratiopharm | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Sandoz S.P.A. | Fosfomicina Adulti Sandoz | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | Sandoz S.P.A. | Fosfomicina Bambini Sandoz | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Itália | C&g Farmaceutici | Danifos Adulti | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Lituânia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Lituânia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Luxemburgo | Zambon Nv | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|----------------------------|--|--|-----------------------------|
| Malta | Zambon S.P.A. | Monuril | Fosfomicina trometamol 3 g Unidades | Granulado para solução oral | Via oral |
| Países Baixos | Zambon Nederland B.V. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Exeltis Poland Sp. Z O.O. | Afastural | Fosfomicina trometamol 3 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Polónia | Exeltis Poland Sp. Z O.O. | Afastural | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Symphar Sp. Z O.O. | Symural | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Zambon S.P.A. | Monural | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Labiana Pharmaceuticals, S.L.U. | Uromaste | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Portugal | Pharma Bavaria Internacional Portugal Unip. Lda | Fosmol | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Portugal | Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. | Fosfomicina Pharmakern | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. | Fosfomicina Generis | Fosfomicina 3000 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|----------------------------|---|--|-----------------------------|
| Portugal | Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Portugal | Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Portugal | Tolife - Produtos Farmacêuticos, S.A. | Fosfomicina Tolife | Fosfomicina trometamol 3000 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Roméia | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana | Fosfomicina 3 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Roméia | Zambon S.P.A. | Monural | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Eslováquia | Exeltis Slovakia | Afastural | Fosfomicina trometamol 3 g Saqueta | Granulado para suspensão oral em saqueta | Verbal |
| Eslováquia | Zambon S.P.A. | Monural | Fosfomicina 3 g Unidades | Granulado para solução oral | Via oral |
| Eslováquia | Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH | Fosfomycín Eberth | Fosfomicina trometamol 5,631 g/8 g | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Kern Pharma, S.L. | Fosfomicina Kern Pharma | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana Pharma | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|----------------------------|--|--|-----------------------------|
| Espanha | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana | Fosfomicina 3 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Laboratorios Q Pharma S.L. | Solufos | Fosfomicina cálcica 703 mg Cápsula | Cápsula | Via oral |
| Espanha | Laboratorio Stada, S.L. | Fosfomicina Stada | Fosfomicina 3 g/8 g | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Farmalider, S.A. | Fosfomicina Farmalider | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Arafarma Group, S.A | Uroseptic | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Zambon, S.A.U. | Monurol | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Qualigen, S.L. | Fosfomicina Qualigen | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfocina | Fosfomicina cálcica 500 mg Cápsula | Cápsula | Via oral |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfocina | Fosfomicina cálcica 250 mg/5 ml | Pó para suspensão oral | Via oral |
| Espanha | Abamed Pharma, S.L. | Fosfomicina Abamed Pharma | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|--------------------------|--|------------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Espanha | Abamed Pharma, S.L. | Fosfomicina Abamed | Fosfomicina 3 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Pensa Pharma, S.A.U. | Fosfomicina Pensa | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Tarbis Farma, S.L. | Fosfomicina Tarbis | Fosfomicina trometamol 3 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| Suécia | Zambon S.p.A | Monurelle | Fosfomicina 3 g Dose | Granulado para solução oral | Via oral |
| Reino Unido | Exeltis Poland Sp. Z O.O. | Fosfomicin Temapharm Sp. Z O.O. | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Reino Unido | Mercury Pharmaceuticals Ltd. | Fosfomicin Mercury Pharmaceuticals | Fosfomicina trometamol 5631 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Reino Unido | Zambon S.P.A. | Monuril | Fosfomicina trometamol 5,631 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

Anexo IC

Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para suspensão

C. Lista de medicamentos autorizados a nível nacional recomendados para suspensão

| Estado-membro no EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|--|-----------------------------|
| Croácia | Pharmas D.O.O. | Urifos | Fosfomicina 2 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Estónia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina 2 g Saqueta | Granulado para solução oral em saqueta | Via oral |
| Lituânia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Lituânia | Zentiva, K.S. | Fosfomycin Zentiva | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Países Baixos | Zambon Nederland B.V. | Monuril | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Labiana Pharmaceuticals, S.L.U. | Uromaste | Fosfomicina 2 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Polónia | Zambon S.P.A. | Monural | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Portugal | Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. | Fosfomicina Pharmakern | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. | Fosfomicina Generis | Fosfomicina 2000 mg Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |

| Estado-membro no EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|
| Portugal | Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda. | Monuril | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Roménia | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Roménia | Zambon S.P.A. | Monural Pediatric | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana Pharma | Fosfomicina 2 g Saqueta | Granulado para solução oral | Via oral |
| Espanha | Labiana Pharmaceuticals S.L.U. | Fosfomicina Labiana | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Arafarma Group, S.A | Uroseptic | Fosfomicina trometamol 3,754 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Zambon, S.A.U. | Monurol | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Abamed Pharma, S.L. | Fosfomicina Abamed | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Abamed Pharma, S.L. | Fosfomicina Abamed Pharma | Fosfomicina 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |
| Espanha | Tarbis Farma, S.L. | Fosfomicina Tarbis | Fosfomicina trometamol 2 g Saqueta | Pó para solução oral em saqueta | Via oral |

| Estado-membro no EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/Substância ativa + Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|------------------------------------|---|---|-----------------------------|
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfocina Intramuscular | Fosfomicina dissódica 1 g Frasco para injetáveis, Cloridrato de lidocaína 30 mg Frasco para injetáveis | Pó e solvente para solução injetável | Via intramuscular |
| Espanha | Laboratorios Ern, S.A. | Fosfomicina Intramuscular Level | Fosfomicina 1 g Frasco para injetáveis | Pó e solvente para solução injetável | Via intramuscular |

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O tratamento de infeções bacterianas é dificultado a nível mundial pela disseminação global de agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos multirresistentes (MDR) ou extensivamente resistentes (XDR) e pela falta de desenvolvimento de novos antibióticos ativos contra estas bactérias MDR e XDR. Por conseguinte, a implementação de estratégias de tratamento alternativas, como a reavaliação de agentes antibióticos mais antigos, é necessária como resposta ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Neste contexto, o interesse pela fosfomicina aumentou nos últimos anos, devido à singularidade do seu modo de ação e estrutura química, que torna a resistência cruzada pouco frequente, permitindo atividades aditivas e sinérgicas com outros antibióticos. Além disso, existem diferenças significativas na informação dos medicamentos contendo fosfomicina nos Estados-Membros europeus, em particular na posologia e nas indicações aprovadas, que justificam uma harmonização.

No geral, é necessário reavaliar a relação risco-benefício das indicações aprovadas, tendo em conta o conhecimento científico atual. Ademais, é necessário reavaliar a dose e a duração adequadas do tratamento para formulações orais, intravenosas e intramusculares, bem como a adequação das informações sobre segurança e propriedades farmacológicas.

Em 7 de dezembro de 2018, a Autoridade Nacional Competente Alemã (Bfarm) desencadeou um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto dos elementos supracitados na relação risco-benefício dos medicamentos contendo fosfomicina e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica

Tendo revisto todos os dados disponíveis e tendo em consideração a prática clínica atual e as recomendações das orientações clínicas atuais, o CHMP considerou que a fosfomicina continua a ser uma opção terapêutica importante. A relação risco-benefício dos medicamentos contendo fosfomicina está detalhada abaixo.

Fosfomicina em pó para solução para perfusão

No caso da fosfomicina em pó para solução para perfusão destinada a administração intravenosa, a relação risco-benefício para as seguintes indicações permanece positiva, em todas as faixas etárias, quando a utilização de agentes antibacterianos geralmente recomendados para o tratamento inicial é considerada inapropriada:

- **infeções do trato urinário complicadas (ITUc)**

Embora os dados clínicos para a utilização da fosfomicina IV em ITUc sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva em ITUc ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina (designadamente a sua distribuição nos rins e na bexiga), a sua boa atividade *in vitro* contra agentes patogénicos urinários (incluindo MDR) e o seu perfil de segurança aceitável.

- **endocardite infecciosa (EI)**

Embora os dados de eficácia dos ensaios clínicos sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva no tratamento da endocardite bacteriana ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina, a sua boa atividade *in vitro* contra os agentes patogénicos causadores e o seu perfil de segurança aceitável.

- **infecções ósseas e articulares**

A indicação de infecções ósseas e articulares é apoiada por dados clínicos suficientes. Além disso, a fosfomicina difunde-se bem no tecido ósseo, atingindo concentrações elevadas, e apresenta excelente atividade contra os principais agentes patogénicos causadores MSSA e MRSA, possuindo um perfil de segurança aceitável. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva para esta indicação.

- **pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação (PAV)**

As indicações de fosfomicina IV incluíam infecções nosocomiais do trato respiratório inferior, infecções do trato respiratório e abscesso pulmonar. A pneumonia é classificada genericamente em PAH, PAV e pneumonia adquirida na comunidade (PAC), que representam entidades distintas. As infecções do trato respiratório inferior (nomeadamente PAH/PAV) representam uma patologia potencialmente fatal que requer o início rápido de terapia antimicrobiana.

Embora os dados clínicos disponíveis que apoiam a utilização da fosfomicina na PAH/PAV sejam provenientes de estudos não controlados ou retrospectivos, quando estes dados são considerados em conjunto com a sua boa penetração no tecido pulmonar, a atividade microbiológica contra agentes patogénicos do trato respiratório inferior e o seu perfil de segurança aceitável, a relação risco-benefício para esta indicação é considerada positiva pelo CHMP.

Em contrapartida, não existem dados suficientes disponíveis para estabelecer a eficácia da fosfomicina IV no tratamento da PAC. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é negativa para esta indicação.

- **infecções da pele e dos tecidos moles complicadas (IPTMc)**

Embora os dados de eficácia dos ensaios clínicos no tratamento de IPTMc sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva para esta indicação ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina (designadamente uma boa distribuição no líquido intersticial dos tecidos moles), a sua boa atividade *in vitro* contra os agentes patogénicos causadores de IPTMc e o seu perfil de segurança aceitável.

- **meningite bacteriana**

As indicações aprovadas para a fosfomicina IV incluíram infecções do SNC, como meningite bacteriana, meningite, encefalite e abscesso cerebral.

Os dados clínicos sobre a utilização de fosfomicina nas infecções do SNC são limitados, mas em conjunto com os dados farmacocinéticos (boa penetração através da barreira hematoencefálica) e as propriedades farmacodinâmicas (atividade antimicrobiana contra agentes patogénicos relevantes) da fosfomicina e o seu perfil de segurança aceitável, o CHMP considerou que a relação risco-benefício é positiva para esta indicação.

- **infecções intra-abdominais complicadas (IIAc)**

Apesar dos dados limitados, o CHMP considerou a eficácia da fosfomicina IV estabelecida no tratamento de IIAc em combinação com outros agentes antibacterianos com base nos dados clínicos disponíveis, no espectro antibacteriano da fosfomicina e na sua potencial utilização no tratamento de abscessos intra-abdominais não tratáveis cirurgicamente. Tendo também em consideração o seu perfil de segurança aceitável, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é positiva para esta indicação.

- **bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada a, qualquer das infecções anteriormente enumeradas**

Embora exista evidência clínica moderada da eficácia da fosfomicina IV no tratamento da bacteremia, tendo em consideração a gravidade da patologia, o facto de a fosfomicina ser ativa contra a maioria dos agentes patogénicos clinicamente relevantes, como o *S. aureus*, a *E. coli*, a *Klebsiella* spp. etc., de atingir níveis séricos elevados e de apresentar um perfil de segurança aceitável, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é positiva para esta indicação.

Para as seguintes indicações, a relação risco-benefício é considerada negativa pelo CHMP:

- **Infeções do trato respiratório superior e otite média**

As infeções do trato respiratório superior incluem diferentes padrões de patologias que envolvem o trato respiratório superior, como sinusite bacteriana, faringite, laringite ou otite média.

Não foram apresentados dados clínicos que estabeleçam a eficácia da fosfomicina IV nas indicações de infeções do trato respiratório superior suficientemente. Além disso, estas infeções não representam infeções graves ou potencialmente fatais, com opções limitadas de tratamento, sendo autolimitadas ou tratáveis de forma adequada com outros antibióticos, conforme recomendado nas respetivas orientações clínicas.

De um modo geral, tendo em consideração a eficácia da fosfomicina IV e as características das patologias em causa (ligeiras e/ou autolimitadas), a relação risco-benefício no tratamento de infeções otorrinolaringológicas é considerada negativa pelo CHMP.

- **Infeções oftalmológicas**

As infeções oftalmológicas, como a conjuntivite bacteriana, são geralmente doenças autolimitadas, habitualmente tratadas com antibióticos tópicos. Uma vez que estas infeções são consideradas infeções menores tratáveis com uma vasta gama de antibióticos tópicos, de acordo com as orientações clínicas existentes, a utilização de fosfomicina neste tipo de infeções é considerada inadequada.

A evidência clínica disponível sobre a utilização da fosfomicina IV no contexto de infeções oftalmológicas é escassa. O CHMP não considerou que a eficácia estivesse suficientemente estabelecida para estas indicações.

De um modo geral, tendo em consideração os dados disponíveis sobre a fosfomicina IV e as características das patologias em causa (ligeiras e/ou autolimitadas), a relação risco-benefício é negativa para estas indicações.

- **Infeções perioperatórias**

O termo infeção perioperatória/pós-operatória é considerado clinicamente inespecífico. As infeções pós-operatórias dependem do tipo de intervenção cirúrgica, dos principais agentes patogénicos na respetiva parte do corpo e, por isso, podem ter características diferentes. A eficácia não está estabelecida nesta extensa indicação terapêutica. Por conseguinte, a relação risco-benefício é considerada negativa.

- **Indicações baseadas na atividade antibacteriana e nas propriedades farmacocinéticas da fosfomicina; Indicações limitadas a infeções graves causadas**

por microrganismos definidos como suscetíveis com base na sua farmacodinâmica e meningite estafilocócica resistente à meticilina

No que diz respeito a estas três indicações, o CHMP considerou que não foram descritas indicações específicas que definissem a patologia alvo na secção 4.1. Como tal, esta foi considerada uma descrição muito inespecífica das indicações terapêuticas e não está em conformidade com a *Norma orientadora relativa aos RCM* (Revisão 2, 2009) nem com a *Norma orientadora sobre a avaliação dos medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Não está demonstrada qualquer eficácia clínica para esta indicação inespecífica e, por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é negativa para esta indicação.

- **Infeções graves de outros sistemas orgânicos devido a agentes patogénicos Gram-negativos suscetíveis à fosfomicina (ver secção 5.1) com opções terapêuticas limitadas**

Esta indicação abrange apenas a terapêutica dirigida quando a suscetibilidade à fosfomicina IV foi confirmada antes da administração, restringindo a sua utilização a infeções em que o leque de opções elegíveis de tratamento antimicrobiano é intrinsecamente limitado (por exemplo, devido a uma acessibilidade farmacocinética reduzida ao tecido em infeções graves dos olhos, infeções otorrinolaringológicas, da próstata ou das vias biliares com ou sem formação de abscesso). Embora isto se possa aplicar em situações clínicas isoladas com opções terapêuticas limitadas e represente uma potencial necessidade clínica de fosfomicina IV, o CHMP concluiu que esta indicação é demasiado extensa e que apenas estão disponíveis dados clínicos limitados, que não são suficientes para estabelecer a eficácia. Por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa para esta indicação.

O CHMP também reviu o regime posológico da fosfomicina intravenosa para as várias indicações aprovadas e subpopulações de doentes. Justifica-se um regime posológico de 12(16)-24 g/dia para todas as indicações propostas em doentes adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com função renal normal e insuficiência renal ligeira a moderada, levando em consideração que a dose individual deve ser selecionada de acordo com a gravidade e o local da infeção, a situação clínica do doente (função do órgão, tolerabilidade, comorbilidades) e a suscetibilidade do agente patogénico, confirmando simultaneamente os regimes posológicos efetivos existentes. A recomendação posológica na população pediátrica foi revista com base em abordagens de modelagem farmacocinética e deve basear-se na idade e no peso corporal. Importa salientar que as abordagens de modelagem farmacocinética (modelo NAD/PBPK) utilizadas para simulação e modelagem farmacocinética apresentam algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à variabilidade. Por conseguinte, é recomendada uma otimização dos modelos farmacocinéticos. Este modelo atualizado deve ser considerado para recalcular as análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas para a população pediátrica assim que estiverem disponíveis mais dados clínicos farmacocinéticos (projeto de cooperação da Parceria Mundial para a Investigação e Desenvolvimento de Antibióticos, GARDP).

Foram adicionadas novas advertências à secção 4.4 do RCM sobre a necessidade de terapêutica combinada para reduzir o risco de seleção de resistências e também para destacar a necessidade de monitorizar os níveis de sódio e potássio devido ao risco de sobrecarga de sódio relacionada com a perfusão de fosfomicina IV.

O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina intravenosa. O CHMP concordou que estes riscos podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento. Por último, foram

efetuadas revisões nas secções 5.1 e 5.2 para refletir os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais, incluindo valores de concentração crítica em testes de suscetibilidade e a prevalência da resistência adquirida.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão permanece positiva, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento, conforme estabelecido no anexo III do parecer. As autorizações de introdução no mercado devem ser alteradas em conformidade.

Fosfomicina trometamol granulado para solução oral (2 g e 3 g)

A relação risco-benefício da fosfomicina trometamol é considerada positiva nas seguintes indicações:

- **Cistite não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino**

A relação risco-benefício da fosfomicina trometamol é considerada positiva na indicação de cistite não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino. Os dados disponíveis revelam que a eficácia da fosfomicina está estabelecida no tratamento da cistite em mulheres não grávidas. O tratamento curto com uma dose única está associado a uma elevada adesão ao tratamento e o perfil de segurança é aceitável. Devido ao mecanismo de ação único da fosfomicina, o risco de resistências cruzadas pode ser considerado relativamente baixo. De acordo com os dados científicos disponíveis, a indicação de *tratamento de infeções do trato urinário não complicadas (cistite aguda) em mulheres* é justificada para a fosfomicina em dose única.

Em relação à adequação de uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol para o tratamento de cistite não complicada em mulheres pré-menopáusicas, a totalidade da evidência microbiológica e clínica disponível de ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e meta-análises indica atualmente que uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol é a dose mais adequada para o tratamento de ITU agudas não complicadas em mulheres e adolescentes. Com base nos dados disponíveis, justifica-se não especificar um limite de peso inferior de 50 kg nas informações do medicamento de fosfomicina administrada por via oral.

- **Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata (TRPB) em homens adultos**

O CHMP concluiu que não existe evidência suficiente para estabelecer a eficácia e a segurança da fosfomicina na indicação extensa «Profilaxia periprocedimento de infeções urinárias antes de procedimentos de diagnóstico cirúrgicos e transuretrais» (ver discussão abaixo sobre indicações com uma relação risco-benefício negativa para a fosfomicina trometamol).

No entanto, em relação à indicação restrita «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata», o CHMP considerou que existem evidências que sustentam uma relação risco-benefício positiva para esta indicação.

Podem ocorrer várias complicações infecciosas após a TRPB, desde bacteriúria assintomática ou ITU a prostatite, por vezes com bacteremia e septicemia contingentes. Recomenda-se profilaxia antimicrobiana a doentes submetidos a TRPB, pois reduz significativamente a incidência destas complicações.

Todas as publicações disponíveis de estudos clínicos em diferentes manobras urológicas em que a fosfomicina foi utilizada foram submetidas e revistas. Em todos os estudos, a fosfomicina trometamol demonstrou ser eficaz, em regime de duas doses, na prevenção de complicações infecciosas após estes procedimentos. Também foram revistas três meta-análises conduzidas independentemente, que compararam a eficácia da fosfomicina trometamol com a das fluoroquinolonas quando utilizadas

profilaticamente na TRPB. Todas concluíram que os doentes que receberam fosfomicina trometamol tinham menos probabilidade de desenvolver infeções.

Dados os benefícios da utilização da quimioprofilaxia nas manobras urológicas, os dados clínicos disponíveis, a penetração prostática da fosfomicina e a baixa prevalência de resistência da *E. coli* (agente patogénico causador mais predominante das infeções pós-TRPB), a fosfomicina é considerada uma alternativa terapêutica valiosa na profilaxia antibiótica perioperatória da biópsia transretal da próstata, especialmente tendo em vista a crescente resistência a outros agentes, nomeadamente às fluoroquinolonas habitualmente utilizadas na TRPB.

O esquema posológico proposto com a primeira dose administrada 3 horas antes do início do procedimento está devidamente justificado. No entanto, a administração da segunda dose 24 horas após o procedimento não foi investigada de forma exaustiva nos estudos farmacocinéticos apresentados. Além disso, nenhum dos estudos apresentados comparou a eficácia de um regime de fosfomicina de uma dose com um regime de duas doses.

O esquema de duas doses, ou seja, uma saqueta de 3 g 3 horas antes do procedimento e uma saqueta de 3 g 24 horas após o procedimento, conforme o regime posológico atualmente aprovado, permanece aceitável. No entanto, são necessárias mais evidências que comparem a administração do regime de uma dose de fosfomicina com um regime de duas doses para confirmar o regime atual.

Em conclusão, a relação risco-benefício da indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata» é considerada positiva, sob reserva da apresentação de dados adicionais para caracterizar melhor a adequação do esquema posológico, designadamente um estudo de fase I realizado em voluntários saudáveis, incluindo análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas (ver anexo IV do presente parecer). Estas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas devem ser realizadas levando em consideração a «Norma orientadora sobre o uso de farmacocinética e farmacodinâmica no desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos» (EMA/CHMP/594085/2015).

Concluiu-se que as seguintes indicações de fosfomicina trometamol apresentam uma relação risco-benefício negativa:

- **Tratamento pós-operatório de ITU**

Não existem dados relevantes disponíveis sobre a utilização de fosfomicina em infeções pós-operatórias. As publicações discutidas são todas revisões retrospectivas de ensaios clínicos não controlados ou estudos observacionais ou de coorte. Não fornecem quaisquer evidências que justifiquem a utilização de fosfomicina em infeções urinárias pós-operatórias. Não foram apresentados outros dados clínicos relevantes que permitissem ao CHMP retirar conclusões sobre uma relação risco-benefício positiva para a utilização de fosfomicina no tratamento pós-operatório de ITU. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Bacteriúria assintomática abundante**

Não existem dados disponíveis de estudos clínicos publicados, controlados ou não controlados nem de revisões publicadas que investiguem o benefício da terapêutica oral com fosfomicina e/ou os riscos potenciais do tratamento com fosfomicina em doentes do sexo feminino com bacteriúria assintomática. No geral, levando em consideração a falta de dados de eficácia para esta indicação, o perfil de segurança da fosfomicina e a condição da patologia, a relação risco-benefício da terapêutica com fosfomicina oral para o tratamento da bacteriúria assintomática é considerada negativa.

- **Síndrome uretrovesical bacteriana aguda**

Não existem dados relevantes disponíveis que sustentem uma relação risco-benefício positiva para a utilização da fosfomicina nesta indicação. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Uretrite não específica**

Dada a falta de dados disponíveis que apoiem a utilização de fosfomicina trometamol na uretrite não específica e dado que o espectro patogénico da uretrite não gonocócica (UNG) não é sensível à fosfomicina, o CHMP concluiu que a eficácia para esta indicação não está estabelecida e que a relação risco-benefício é negativa.

- **ITU recorrentes**

Com base nas respostas dos titulares da AIM, a utilização a longo prazo (6 a 12 meses) de fosfomicina na prevenção de infeções recorrentes do trato urinário inferior não é considerada comprovada. Não foram identificados dados de eficácia convincentes ou dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos que sustentem esta indicação de doses múltiplas. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Profilaxia periprocedimento (indicação extensa)**

A análise global dos dados científicos disponíveis indica que não existem evidências suficientes para sustentar a indicação extensa «Profilaxia periprocedimento de infeções urinárias antes de procedimentos de diagnóstico cirúrgicos e transuretrais» devido a limitações metodológicas e às diferentes dosagens utilizadas nos respetivos estudos. Por conseguinte, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício para a utilização oral da fosfomicina em regimes posológicos de administração múltipla é negativa.

- **Infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças**

Os dados de ensaios clínicos realizados com qualidade metodológica aceitável são atualmente insuficientes para justificar o tratamento de infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças com idade compreendida entre 6 e 12 anos com uma dose única de 2 g de fosfomicina trometamol. Além disso, não se cumprem os pressupostos necessários para uma extrapolação dos dados disponíveis em adultos para crianças. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício é negativa.

- **Bacteriúria assintomática e cistite aguda durante a gravidez**

A evidência de estudos clínicos no que respeita à administração de fosfomicina oral na subpopulação de mulheres grávidas é atualmente demasiado limitada, tanto em termos de segurança como de eficácia, para estabelecer uma relação risco-benefício positiva que justifique a inclusão na secção 4.1 do RCM. Além disso, não existem evidências suficientes disponíveis para determinar a duração e a dose adequada do tratamento. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício é negativa.

Devido a diferenças substanciais na secção 4.3 dos diferentes medicamentos, o CHMP analisou os dados atuais disponíveis e harmonizou as contraindicações associadas à utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP concordou que estes riscos podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento. Por último, foram efetuadas revisões nas secções 5.1 e 5.2 para refletir os dados farmacocinéticos e

farmacodinâmicos atuais, incluindo valores de concentração crítica em testes de suscetibilidade e a prevalência da resistência adquirida.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação risco-benefício da fosfomicina trometamol 3 g granulada para solução oral permanece positiva em condições normais de utilização, levando em conta as alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no anexo III do parecer. As autorizações de introdução no mercado devem ser alteradas em conformidade.

O CHMP concluiu também que, devido à eliminação da indicação *Infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças*, os medicamentos que contêm 2 g de fosfomicina em granulada devem ser suspensos, sob reserva das condições para o levantamento da suspensão da autorização de introdução no mercado, conforme estabelecido no anexo V do parecer.

Fosfomicina de cálcio para administração oral

A fosfomicina de cálcio está aprovada para o tratamento de infeções do trato urinário, infeções gastrointestinais não complicadas e infeções dermatológicas. De acordo com o RCM, a dose para estas três indicações em adultos é de 500 mg - 1 g a cada 8 horas (1-2 cápsulas ou 2-4 colheres de sopa de 5 ml de suspensão a cada 8 horas).

Devido a diferenças nas propriedades farmacocinéticas, a quantidade de dados existentes sobre segurança e eficácia da fosfomicina trometamol que podem ser extrapolados para a fosfomicina de cálcio é limitada. Os dados sobre a dose recomendada de fosfomicina trometamol não são aplicáveis à fosfomicina de cálcio devido às diferentes farmacocinéticas. Além disso, não estão disponíveis dados que justifiquem a dose recomendada na informação do medicamento fosfomicina de cálcio (doses múltiplas).

Os dados apresentados sobre a concentração de fosfomicina de cálcio na urina são extrapolados dos dados publicados para a fosfomicina trometamol e, por conseguinte, precisam de ser interpretados com precaução.

Em relação aos dados de segurança apresentados, pode supor-se que o perfil de segurança da fosfomicina trometamol e da fosfomicina de cálcio é semelhante, possivelmente com mais efeitos secundários gastrointestinais devido à menor absorção da fosfomicina de cálcio.

Para indicações de infeções gastrointestinais não complicadas e infeções dermatológicas, não estão disponíveis dados clínicos sobre a fosfomicina de cálcio que tenham investigado a eficácia e a segurança e um regime posológico apropriado. Dado que a fosfomicina trometamol não está aprovada para estas indicações, não é viável extrapolar os dados da fosfomicina trometamol para a fosfomicina de cálcio. Globalmente, deve concluir-se que não existem de momento dados disponíveis que justifiquem a utilização de fosfomicina de cálcio para o tratamento de infeções gastrointestinais e dermatológicas.

Tendo em conta a falta de dados de eficácia e segurança para as indicações de tratamento de infeções gastrointestinais e dermatológicas, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício para estas indicações é negativa.

No que respeita à indicação «Tratamento de infeções do trato urinário não complicadas (ITUnc) em mulheres», embora existam dados limitados sobre a farmacocinética e a eficácia da fosfomicina de cálcio, o CHMP concluiu que, considerando os dados disponíveis e um perfil de segurança positivo da fosfomicina de cálcio, existem evidências suficientes para estabelecer uma relação risco-benefício positiva para esta indicação. No entanto, devido às limitações dos dados disponíveis, as autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contêm fosfomicina de cálcio para o tratamento de ITUnc estão sujeitas à apresentação de dados adicionais para caracterizar melhor o perfil

farmacocinético, incluindo a confirmação da dose adequada, e a eficácia da fosfomicina de cálcio para o tratamento de ITUnc em mulheres adultas (ver anexo IV deste parecer).

Os titulares de AIM de medicamentos contendo fosfomicina de cálcio devem comprometer-se a:

- fornecer os resultados do estudo farmacocinético e das análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas/farmacocinéticas populacionais planejados à autoridade nacional competente, no prazo de 16 meses após a finalização do procedimento de consulta e antes do início do ensaio de não inferioridade,
- fornecer o protocolo final do estudo para o ensaio de não inferioridade na indicação de ITUnc em mulheres adultas à autoridade nacional competente no prazo de 18 meses após a finalização do procedimento de consulta, levando em consideração os resultados do estudo farmacocinético e das análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas/farmacocinéticas populacionais. O protocolo final do estudo deve ser submetido antes do início do ensaio de não inferioridade.

No caso da fosfomicina trometamol, concluiu-se que a indicação «infecção aguda do trato urinário não complicada em crianças» apresentava uma relação risco-benefício negativa, dada a insuficiência de evidência clínica que sustente a sua utilização em crianças. Tendo em consideração que não foram fornecidos dados adicionais para a fosfomicina de cálcio nesta população, a relação risco-benefício para o tratamento de ITUnc em crianças com fosfomicina de cálcio é negativa.

Fosfomicina para administração intramuscular

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções do trato geniturinário, do trato respiratório e dos tecidos, causadas por microrganismos sensíveis à fosfomicina (RCM do medicamento Fosfocina).

No entanto, não foram apresentados dados clínicos relevantes (incluindo dados farmacocinéticos, de eficácia e segurança) para apoiar esta via de administração da fosfomicina durante a consulta, existindo falta de evidência relativa à fosfomicina para administração intramuscular. Os dados disponíveis para a administração intramuscular de fosfomicina são muito escassos e, como tal, a administração intramuscular de fosfomicina não é sustentada de forma satisfatória pelos resultados publicados até à data.

Atendendo ao acima exposto, a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular é considerada negativa. Por conseguinte, o CHMP recomenda a suspensão de medicamentos contendo fosfomicina para administração intramuscular, sob reserva das condições para o levantamento da suspensão da autorização de introdução no mercado, conforme estabelecido no anexo V do parecer.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) considerou o procedimento nos termos no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm fosfomicina.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados, incluindo as respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito e durante uma explicação oral, assim como os resultados de uma consulta com o Grupo de Trabalho sobre Doenças Infeciosas.

Fosfomicina em pó para solução para perfusão (fosfomicina intravenosa)

- Tendo em consideração os dados clínicos disponíveis e um perfil de segurança aceitável, a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão (fosfomicina intravenosa) permanece positiva para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário,

endocardite infecciosa, infecções ósseas e articulares, pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação, infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, meningite bacteriana, infecções intra-abdominais complicadas e bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada a, qualquer uma das infecções anteriormente mencionadas quando a utilização de agentes antibacterianos geralmente recomendados para o tratamento inicial é considerada inapropriada.

- O CHMP considerou que os dados disponíveis são suficientes para apoiar as revisões do regime posológico de fosfomicina intravenosa para as várias indicações aprovadas e subpopulações de doentes, assim como a necessidade de harmonizar a secção de advertências e precauções especiais, incluindo a necessidade de adicionar novos avisos sobre a terapêutica combinada e o risco de sobrecarga de sódio. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina intravenosa e concluiu que estes riscos podem ser minimizados por advertências e recomendações adequadas na informação do medicamento. O CHMP também considerou que os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos na informação do medicamento precisam igualmente de ser atualizados.

Fosfomicina trometamol granulado para solução oral (2 g e 3 g)

- No que respeita à Fosfomicina trometamol 3 g granulado para solução oral, o CHMP considerou que a relação risco-benefício permanece positiva no tratamento da cistite aguda não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino. O CHMP também concluiu quanto à adequação de uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol para esta indicação. Os dados são atualmente insuficientes para estabelecer uma relação risco-benefício positiva para o tratamento de infecções agudas do trato urinário não complicadas em crianças com idade compreendida entre 6 e 12 anos com uma dose única de 2 g de fosfomicina trometamol. Por conseguinte, o CHMP concluiu que os medicamentos que contêm fosfomicina 2 g granulado devem ser suspensos. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.
- O CHMP concluiu que a relação risco-benefício da indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata (TRPB) em homens adultos» é positiva, sob reserva de uma condição para o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado para caracterizar melhor a posologia de duas doses através da produção de evidência adicional sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da fosfomicina trometamol 3 g com este regime posológico para esta indicação.
- O CHMP concluiu quanto à harmonização das contraindicações associadas à utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina trometamol granulado para solução oral e concluiu que estes riscos podem ser minimizados por advertências e recomendações adequadas na informação do medicamento. O CHMP também considerou que os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos na informação do medicamento precisam igualmente de ser atualizados.

Fosfomicina de cálcio para administração oral

- No que diz respeito à fosfomicina de cálcio para via oral, o CHMP concluiu que, tendo em conta todos os dados disponíveis, não foi estabelecida a eficácia e a segurança para as indicações «tratamento de infecções gastrointestinais e dermatológicas» e, por conseguinte, que a relação risco-benefício é negativa para estas indicações. No que diz respeito ao tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres, a relação risco-benefício para esta indicação permanece positiva, sob reserva de uma condição nas autorizações de introdução no mercado

para caracterizar melhor o perfil farmacocinético e confirmar a eficácia da fosfomicina de cálcio no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas.

Fosfomicina para administração intramuscular

- Tendo em conta que os dados são insuficientes para estabelecer a eficácia e a segurança, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular é negativa, pelo que os medicamentos devem ser suspensos. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

Parecer do CHMP

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Tendo em conta o que precede, o Comité também considera que a relação risco-benefício da fosfomicina 3 g granulado para solução oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e de uma condição na autorização de introdução no mercado. Para melhor sustentar a posologia de duas doses na indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata», através da produção de evidência adicional sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da fosfomicina trometamol com este regime posológico para esta indicação, o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de um estudo de fase I realizado em voluntários saudáveis, incluindo análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina em pó para solução para perfusão e da fosfomicina 3 g granulado para solução oral.

Além disso, tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício da fosfomicina de cálcio para administração oral permanece favorável, sob reserva de uma condição na autorização de introdução no mercado para a indicação do tratamento de ITU em mulheres adultas. Para melhor caracterizar o perfil farmacocinético e a eficácia da fosfomicina de cálcio no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres, o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de um estudo farmacocinético, incluindo análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas e farmacocinéticas populacionais e um ensaio de não inferioridade para a indicação de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina de cálcio para administração oral.

Além disso, o Comité também considera que a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular e da fosfomicina 2 g granulado para solução oral não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina para administração intramuscular e da fosfomicina 2 g para solução oral.

Para levantar a suspensão da fosfomicina para administração intramuscular, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

Para levantar a suspensão dos medicamentos que contêm fosfomicina 2 g granulado para solução oral, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar evidência científica

adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A Informação do Medicamento pode ser atualizada subsequentemente pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da diretiva 2001/83/CE.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Pó para solução para perfusão

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ter a redação abaixo indicada. As indicações devem apenas ser implementadas se o medicamento já foi aprovado para a condição.]

<Nome de fantasia> é indicado em todos os grupos etários, para o tratamento das seguintes infeções, quando se considera inadequado a utilização de agentes antibacterianos que são frequentemente recomendados para o seu tratamento inicial (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- infeções do trato urinário complicadas
- endocardite infecciosa
- infeções nos ossos e articulações
- pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, incluindo pneumonia associada ao ventilador
- infeções de pele e dos tecidos moles complicadas
- meningite bacteriana
- infeções intra-abdominais complicadas
- Bacterémia que ocorre em associação com, ou se suspeita que esteja associada a, qualquer uma das infeções acima listadas

Devem considerar-se as orientações oficiais relativas à utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Posologia

A dose diária de fosfomicina é determinada com base na indicação, gravidade e local da infeção, suscetibilidade dos agentes infecciosos à fosfomicina e a função renal. Em crianças, também é determinada por idade e peso corporal.

[Esta secção deve ter a redação abaixo indicada. A tabela abaixo deve incluir apenas a informação posológica de indicações aprovadas de acordo com a secção 4.1 acima.]

Adultos e adolescentes (≥ 12 anos) (≥ 40 kg):

As orientações gerais de posologia para adultos e adolescentes com depuração da creatinina estimada > 80 ml/min são as seguintes:

Tabela 1 – Posologia em adultos e adolescentes com CrCl > 80 ml/min

| Indicação | Dose diária |
|--------------------------------------|---|
| Infeção do trato urinário complicada | 12–24 ^a g divididas em 2 a 3 doses |
| Endocardite infecciosa | 12–24 g ^a divididas em 2 a 3 doses |

| | |
|--|--|
| Infeções nos ossos e articulações | 12–24 g ^a divididas em 2 a 3 doses |
| Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, incluindo pneumonia associada ao ventilador | 12–24 g ^a divididas em 2 a 3 doses |
| Infeções da pele e dos tecidos moles complicadas | 12–24 g ^a divididas em 2 a 3 doses |
| Meningite bacteriana | 16–24 g ^a divididas em 3-4 doses |
| Infeções intra-abdominais complicadas | 12–24 g ^a divididas em 2 a 3 doses |
| Bacterémia que ocorre em associação com, ou se suspeita que esteja associada a, qualquer das infeções acima listadas | 12–24 g ^a e divididas m 2 a 3 doses |

As doses individuais não podem exceder 8 g.

^a O regime de dose mais elevada dividida em 3 doses deve ser utilizado em infeções graves esperadas ou conhecidas por serem causadas por bactérias menos suscetíveis.

Existem dados de segurança limitados em particular para doses acima de 16 g/dia. Aconselha-se precaução especial quando estas doses são prescritas.

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve considerar o tipo e a gravidade da infeção, bem como a resposta clínica do doente.

Doentes Idosos

As doses recomendadas para adultos devem ser utilizadas em doentes idosos. É aconselhada precaução quando se considera a utilização de doses na faixa alta do intervalo recomendado (ver também recomendações sobre a dosagem para doentes com função renal comprometida).

Compromisso renal

Não se recomenda ajuste posológico em doentes com uma depuração de creatinina estimada entre 40–80 ml/min. No entanto, deve ter-se cuidado nestes casos, particularmente se forem consideradas doses na faixa alta do intervalo recomendado.

Em doentes com função renal comprometida, a dose de fosfomicina deve ser ajustada ao grau de compromisso renal.

A titulação da dose deve ser baseada em valores de depuração de creatinina.

A tabela 2 mostra os ajustes de dose recomendada para doentes com um CrCL inferior a 40 ml/min:

Tabela 2 – Ajustes de dose para doentes com um CrCL inferior a 40 ml/min

| CL_{CR} doente | CL_{CR} doente/CL_{CR} normal | Dosagem diária recomendada^a |
|-------------------------------|--|---|
| 40 mL/min | 0,333 | 70% (divididas em 2-3 doses) |
| 30 mL/min | 0,250 | 60% (divididas em 2-3 doses) |
| 20 mL/min | 0,167 | 40% (divididas em 2-3 doses) |

| | | |
|-----------|-------|------------------------------|
| 10 mL/min | 0,083 | 20% (divididas em 1-2 doses) |
|-----------|-------|------------------------------|

^a A dose é expressa como uma percentagem da dose que teria sido considerada adequada, se a função renal do doente fosse normal, calculada de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.

A primeira dose (**dose de carga**) deve ser aumentada em 100%, mas não deve exceder 8 g.

Doentes submetidos a terapêutica de substituição renal

Os doentes submetidos a diálise intermitente crónica (a cada 48 horas) devem receber 2 g de fosfomicina no final de cada sessão de diálise.

Durante a hemofiltração venovenosa contínua (CVVHF pós diluição), a fosfomicina é eficazmente eliminada. Os doentes submetidos a CVVHF pós diluição não necessitarão de qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

As recomendações posológicas baseiam-se em dados extremamente limitados.

Recém-nascidos, bebés e crianças < 12 anos (< 40 kg)

A dosagem de fosfomicina em crianças deve ter como base a idade e o peso corporal (MC):

Tabela 13 – Posologia em crianças e recém-nascidos

| Idade/peso | Dose diária |
|---|--|
| Recém-nascidos prematuros (idade ^a < 40 semanas) | 100 mg/kg PC divididas em 2 doses |
| Recém-nascidos (idade ^a 40-44 semanas) | 200 mg/kg PC divididas em 3 doses |
| Bebés 1-12 meses (até 10 kg PC) | 200-300 ^b mg/kg PC divididas em 3 doses |
| Bebés e crianças com idades 1 ≤ 12 anos (10 ≤ 40 kg PC) | 200-400 ^b mg/kg PC divididas em 3-4 doses |

^a Soma da idade gestacional e pós-natal

^b O regime de dose mais elevada pode ser considerado para infeções graves e/ou infeções sérias (tais como meningite), em particular quando são conhecidas ou suspeitas de serem causadas por organismos com suscetibilidade moderada.

Não podem ser efetuadas recomendações posológicas para crianças com compromisso renal.

Modo de administração

<Nome de fantasia> destina-se a utilização intravenosa.

A duração de perfusão deve ser, pelo menos, 15 minutos para a embalagem de 2 g, pelo menos, 30 minutos para a embalagem de 3, 4 e 5 g e, pelo menos, 60 minutos para a embalagem de 8 g.

Uma vez que podem resultar efeitos nocivos da administração intra-arterial inadvertida de produtos não especificamente recomendados para terapêutica intra-arterial, é essencial garantir que a fosfomicina é apenas administrada nas veias.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Secção 4.3 Contraindicações

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Risco de selecionar para resistência e necessidade de terapêutica combinada

In vitro, descobriu-se que a fosfomicina seleciona rapidamente para mutantes resistentes. Além disso, a utilização de fosfomicina intravenosa isolada foi associada à seleção de resistência em estudos clínicos. Sempre que possível, recomenda-se que a fosfomicina seja administrada como parte de um regime de medicamentos antibacterianos combinados para reduzir o risco de selecionar para resistência.

Limitações dos dados clínicos

Os dados clínicos para suportar a utilização de fosfomicina intravenosa para tratamento de algumas das indicações mencionadas são limitados por uma ausência de ensaios aleatorizados e controlados adequados. Além disso, foram utilizados vários regimes posológicos e nenhum regime posológico intravenoso foi fortemente apoiado por dados de ensaios clínicos. Recomenda-se que a fosfomicina seja utilizada nas indicações descritas, apenas quando é considerado inadequado a utilização de agentes antibacterianos que são frequentemente recomendados para o tratamento inicial.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer durante o tratamento com fosfomicina (ver secções 4.3 e 4.8). Se estas reações ocorrerem, o tratamento com fosfomicina tem de ser interrompido imediatamente e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Colite associada a *Clostridioides difficile* e colite pseudomembranosa foram reportadas com fosfomicina e podem variar em gravidade de ligeira a fatal (ver secção 4.8). Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de fosfomicina. A descontinuação da terapêutica com fosfomicina e a administração do tratamento específico para *Clostridioides difficile* devem ser consideradas. Não devem ser administrados medicamentos que inibem movimentos peristálticos.

Níveis de sódio e potássio e risco de sobrecarga de sódio

Os níveis de sódio e potássio devem ser monitorizados regularmente em doentes a receber fosfomicina, em particular durante tratamento prolongado. Dado o elevado teor de sódio (0,32 gramas) por grama de fosfomicina, o risco de hipernatremia e sobrecarga de fluidos deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento, especialmente em doentes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva ou comorbilidades subjacentes, como síndrome nefrótica, cirrose hepática, hipertensão, hiperaldosteronismo, edema pulmonar ou hipoalbuminemia, bem como em recém-nascidos sob restrição de sódio. É recomendada uma dieta com baixo teor de sódio durante o tratamento. Um aumento na duração da perfusão e/ou uma redução da dose individual (com administração mais frequente) podem também ser considerados. A fosfomicina pode diminuir os níveis de potássio no soro ou plasma, pelo que devem sempre considerar-se suplementos de potássio.

Reações hematológicas (incluindo agranulocitose)

Em doentes a receber fosfomicina por via intravenosa, ocorreram reações hematológicas, incluindo neutropenia ou agranulocitose (ver secção 4.8). Por conseguinte, a contagem de leucócitos deve ser monitorizada em intervalos regulares e, se estas reações ocorrerem, deve ser iniciado um tratamento médico adequado.

Compromisso renal

Em doentes com função renal comprometida, ajuste a dosagem de acordo com o grau de insuficiência renal (ver secção 4.2).

Excipientes

[Deve ser adicionado a esta secção um aviso sobre qualquer excipiente que possa resultar num efeito indesejado em doentes com perturbações metabólicas específicas (p.e., intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sucrase/isomaltase) ou alergias (p.e., ao corante amarelo sol (sunset yellow, E110)). Cada titula da AIM terá de mencionar qualquer/quaisquer excipiente(s) e avisos relacionados para a(s) sua(s) formulação(ões).]

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Preocupações específicas relacionadas com desequilíbrio de INR:

Foram reportados vários casos de aumento da atividade anticoagulante oral em doentes a receber terapêutica com antibióticos. A gravidade da infeção ou inflamação, a idade e o estado geral de saúde do doente parecem ser fatores de risco. Nestas circunstâncias, é difícil determinar até que ponto a própria infeção ou o respetivo tratamento contribuem para o desequilíbrio de INR. No entanto, determinadas classes de antibióticos são mais envolvidas, particularmente: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol, e algumas cefalosporinas.

Secção 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Gravidez:

Não existem dados sobre a utilização de fosfomicina administrada por via intravenosa em mulheres grávidas. A fosfomicina atravessa a placenta. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A fosfomicina não deve, portanto, ser prescrita para mulheres grávidas, salvo se o benefício compensar o risco.

Amamentação:

Após a administração de fosfomicina, foram encontradas quantidades reduzidas no leite humano. Encontram-se disponíveis apenas poucas informações sobre a utilização de fosfomicina durante a amamentação, pelo que este tratamento não é recomendado como primeira escolha para uma mulher que esteja a amamentar, especialmente se estiver a amamentar um recém-nascido ou um bebé prematuro. Não foi demonstrado qualquer risco específico para uma criança amamentada, no entanto, como com quaisquer outros antibióticos, deverá considerar-se um risco potencial de alterações na flora intestinal do bebé.

Fertilidade:

Não estão disponíveis dados em humanos. Em ratos macho e fêmea, a administração oral de fosfomicina em até 1000 mg/kg/dia não compromete a fertilidade (ver secção 5.3).

Secção 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Não foram realizados estudos específicos, mas os doentes devem ser informados que foi reportada confusão e astenia. Isto pode influenciar a capacidade de alguns doentes conduzirem e utilizarem máquinas (ver secção 4.8).

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente descritas durante o tratamento são erupção cutânea eritematosa, desequilíbrio de iões (ver secção 4.4), reações no local da injeção, disgeusia e perturbações gastrointestinais. Outras reações adversas importantes incluem choque anafilático, colite associada a antibiótico e diminuição nas contagens de glóbulos brancos (ver secção 4.4).

Lista tabelar das reações adversas

Os efeitos indesejáveis são listados por sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$

Muito raros: $< 1/10\ 000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência | Reações adversas |
|---|-------------------|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Desconhecidas | Agranulocitose (transitória), leucopenia, trombocitopenia, neutropenia |
| Doenças do sistema imunitário | Muito raros | Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático e hipersensibilidade (ver secção 4.4) |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Disgeusia |
| | Pouco frequentes | Cefaleia |
| Exames complementares de diagnóstico | Frequentes | Hipernatremia, hipocalémia* (ver secção 4.4) |

| | | |
|---|------------------|--|
| Doenças gastrointestinais | Pouco frequentes | Náuseas, vômitos, diarreia |
| | Desconhecidas | Colite associada a antibiótico (ver secção 4.4) |
| Afecções hepatobiliares | Pouco frequentes | Aumento da fosfatase alcalina no sangue (transitória), aumento das transaminases (ALAT, ASAT), gama-GT aumentada |
| | Desconhecidas | Hepatite |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Erupção eritematosa |
| | Pouco frequentes | Erupção cutânea |
| | Desconhecidas | Angioedema, prurido, urticária |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Flebite no local da injeção |
| | Pouco frequentes | Astenia |

* ver secção abaixo (Descrição de reações adversas selecionadas)

Descrição de reações adversas selecionadas:

A hipocalcemia pode resultar em sintomas difusos, tais como fraqueza, cansaço ou edema e/ou espasmos musculares. Formas graves podem causar hiporreflexia e arritmia cardíaca. Hipernatremia pode ser associada a sede, hipertensão e sinais de sobrecarga de fluidos, tais como edema (ver secção 4.4). Formas graves podem causar confusão, hiperreflexia, convulsões e coma.

População pediátrica

As informações de segurança da população pediátrica disponíveis são limitadas. Pode esperar-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas seja semelhante à da população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

Secção 4.9 Sobredosagem

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Os sintomas relativos à sobredosagem de fosfomicina são limitados. Casos de hipotonia, sonolência, distúrbios de eletrólitos, trombocitopenia e hipoprotrombinemia foram comunicados com a utilização parentérica de fosfomicina. Em caso de sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado (particularmente para níveis de eletrólitos de plasma/soro) e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. A reidratação é recomendada para a promoção da eliminação urinária da substância ativa. A fosfomicina é eficazmente eliminada do corpo por hemodiálise, com uma semivida de eliminação média de, aproximadamente, 4 horas.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antibacterianos para utilização sistémica; Outros agentes antibacterianos

Código ATC: J01XX01

Mecanismo de ação

A fosfomicina exerce um efeito bactericida sobre agentes patogénicos ao prevenir a síntese enzimática da parede celular bacteriana. A fosfomicina inibe a primeira fase da síntese da parede celular bacteriana intracelular, bloqueando a síntese do peptidoglicano.

A fosfomicina é ativamente transportada para a célula bacteriana através de dois sistemas de transporte diferentes (os sistemas de transporte sn-glicerol-3-fosfato e hexose-6).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Dados limitados indicam que a fosfomicina atua de forma dependente do tempo.

Mecanismo de resistência

O principal mecanismo de resistência é uma mutação cromossómica que causa uma alteração dos sistemas de transporte de fosfomicina bacteriana. Mais mecanismos de resistência, que são suportados por plasmídeos e transposões, causam inativação enzimática da fosfomicina pela ligação da molécula a glutatona ou por clivagem da ligação carbono-fósforo na molécula da fosfomicina, respetivamente.

Resistência cruzada

A resistência cruzada entre fosfomicina e outras classes de antibióticos é desconhecida.

Pontos de rutura dos testes de suscetibilidade

Os pontos de rutura da Concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu para o Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana são os seguintes (Tabela de pontos de rutura EUCAST versão 10):

| Espécie | suscetível | resistente |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Enterobacterales</i> | ≤ 32 mg/L | > 32 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 32 mg/L | > 32 mg/L |

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida de espécies individuais pode variar geograficamente e ao longo do tempo. Informações locais sobre a situação de resistência são, por conseguinte, necessárias, especialmente para garantir o tratamento de infeções graves.

A informação abaixo apresenta apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade do microrganismo ser suscetível ou não à fosfomicina.

Espécies normalmente suscetíveis

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo

Staphylococcus aureus

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Salmonella enterica

Microrganismos anaeróbicos

Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Espécies em que a resistência adquirida pode ser um problema

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo

Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo

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

Microrganismos anaeróbicos Gram-positivo

Clostridium spp.

Espécies com resistência inerente

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo

Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo

Legionella pneumophila
Morganella morganii
Stenotrophomonas maltophilia

Microrganismos anaeróbicos Gram-negativo

Bacteroides spp.

Outros microrganismos

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ter a seguinte redacção:]

Farmacocinética

Uma única perfusão intravenosa de 4 g e 8 g de fosfomicina em jovens do sexo masculino saudáveis resultou em concentrações séricas máximas (C_{max}) de, aproximadamente, 200 e 400 µg/ml, respetivamente. A semivida no soro foi de, aproximadamente, 2 horas. Em indivíduos do sexo masculino e feminino idosos e/ou criticamente doentes, doses únicas intravenosas de 8 g de

fosfomicina resultaram em média C_{max} e semividas no plasma de, aproximadamente, 350–380 µg/ml e 3,6–3,8 h, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição aparente de fosfomicina é de, aproximadamente, 0,30 l/kg do peso corporal. A fosfomicina é bem distribuída para os tecidos. As concentrações elevadas são atingidas nos olhos, ossos, secreções de feridas, musculatura, derme, hipoderme, pulmões e bÍlis. Em doentes com meninges inflamadas, as concentrações de fluido cerebrospinal atingem, aproximadamente, 20–50% dos níveis séricos correspondentes. A fosfomicina atravessa a barreira placentária. Foram encontradas quantidades reduzidas no leite humano (cerca de 8% de concentrações séricas). A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante.

Metabolismo

A fosfomicina não é metabolizada pelo fÍgado e não passa pela circulação enterohepática. Por conseguinte, não é esperada qualquer acumulação em doentes com insuficiência hepática.

Eliminação

80–90% da quantidade de fosfomicina administrada em adultos saudáveis são eliminados por via renal em 12 horas após uma única administração intravenosa. É encontrada uma pequena quantidade do antibiótico nas fezes (0,075%). A fosfomicina não é metabolizada, ou seja, o composto biologicamente ativo é eliminado. Em doentes com função renal normal ou comprometida leve a moderadamente (depuração da creatinina ≥ 40 ml/min), aproximadamente, 50–60% da dose total é excretada nas primeiras 3-4 horas.

Linearidade

A fosfomicina apresenta um comportamento de farmacocinética linear após perfusão intravenosa de doses terapêuticamente usadas.

Populações especiais

Estão disponíveis dados muito limitados em populações especiais.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base apenas na idade. No entanto, a função renal deve ser avaliada e a dose deve ser reduzida, caso se verifiquem evidências de compromisso renal (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética da fosfomicina em crianças e adolescentes com idades dos 3 aos 15, bem como em recém-nascidos de termo com função renal normal é geralmente semelhante à dos adultos saudáveis. No entanto, em recém-nascidos e bebés até 12 meses saudáveis em termos hepáticos, a taxa de filtração glomerular é fisiologicamente diminuída comparativamente a crianças mais velhas e adultos. Está associado a um prolongamento da semivida de eliminação da fosfomicina dependente da fase de maturação renal.

Insuficiência renal

Em doentes com função renal comprometida, a semivida de eliminação é aumentada proporcionalmente ao grau de insuficiência renal. Os doentes com valores de depuração de creatinina de 40 ml/min ou menos requerem ajustes de dose (ver também a secção 4.2. "Compromisso renal" para mais detalhes).

Num estudo que investiga 12 doentes sob CVVHF, foram aplicados hemofiltros de sulfona polietileno convencionais, com uma superfície da membrana de 1,2 m² e uma taxa de ultrafiltração média de 25 ml/min. Neste cenário clínico, os valores médios de depuração plasmática e a semivida de eliminação no plasma foram de 100 ml/min e 12 horas, respetivamente.

Insuficiência hepática

Não existem requisitos para ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática, uma vez que a farmacocinética da fosfomicina não é afetada neste grupo de doentes.

Secção 5.3. Dados de segurança pré-clínica

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva.

Não estão disponíveis dados de carcinogenicidade para fosfomicina.

Fosfomicina trometamol granulado para solução oral (3g)

4.1. Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ter a redação abaixo indicada. As indicações devem apenas ser implementadas se o medicamento já foi aprovado para a condição.]

<Nome de fantasia> é indicado para (ver secção 5.1).

- tratamento de cistite aguda não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino
 - profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal à próstata em homens adultos
- Devem considerar-se as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2. Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Posologia

Cistite aguda, não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino (> 12 anos): 3 g de fosfomicina uma vez

Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal à próstata: 3 g de fosfomicina 3 horas antes do procedimento e 3 g de fosfomicina 24 horas depois do procedimento.

Compromisso renal:

A utilização de <Nome de fantasia> não é recomendada em doentes com compromisso renal (depuração de creatinina < 10 ml/min, ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas.

Modo de administração

Para administração por via oral.

Indicado para cistite aguda, não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino deve ser tomado de estômago vazio (cerca de 2-3 horas antes ou 2-3 horas após uma refeição), de preferência antes de deitar e após esvaziamento da bexiga.

A dose deve ser dissolvida num copo de água e tomada imediatamente após a sua preparação.

4.3. Contraindicações

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer durante o tratamento com fosfomicina (ver secções 4.3 e 4.8). Se estas reações

ocorrerem, o tratamento com fosfomicina tem de ser interrompido imediatamente e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Colite associada a *Clostridioides difficile* e colite pseudomembranosa foram reportadas com fosfomicina e podem variar em gravidade de ligeira a fatal (ver secção 4.8). Por conseguinte, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de fosfomicina. A descontinuação da terapêutica com fosfomicina e a administração do tratamento específico para *Clostridioides difficile* devem ser consideradas. Não devem ser administrados medicamentos que inibem movimentos peristálticos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas. Por conseguinte, este medicamento não deve ser utilizado neste grupo etário (ver secção 4.2).

Infeções persistentes e doentes do sexo masculino

Em caso de infeções persistentes, é recomendado um exame minucioso e uma reavaliação do diagnóstico, uma vez que se devem frequentemente a infeções do trato urinário complicadas ou à prevalência de microorganismos resistentes (por exemplo, *Staphylococcus saprophyticus*, ver secção 5.1). Em geral, infeções do trato urinário em doentes do sexo masculino têm de ser consideradas como complicadas para as quais este medicamento não é indicado (ver secção 4.1).

Excipientes

[Deve ser adicionado a esta secção um aviso sobre qualquer excipiente que possa resultar num efeito indesejado em doentes com perturbações metabólicas (p.e., intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose, deficiência de sucrase/isomaltase) ou alergias (p.e., ao corante amarelo sol (sunset yellow, E110)). Cada titula da AIM terá de mencionar qualquer/quaisquer excipiente(s) e avisos relacionados para a(s) sua(s) formulação(ões).]

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Metoclopramida:

A administração concomitante de metoclopramida demonstrou reduzir as concentrações séricas e urinárias de fosfomicina e deve ser evitada.

Outros medicamentos que aumentam a motilidade gastrointestinal podem produzir efeitos semelhantes.

Efeitos com alimentos:

Os alimentos podem retardar a absorção da fosfomicina, com a consequente redução ligeira nos níveis plasmáticos máximos e concentrações urinárias. Recomenda-se que o medicamento seja tomado em jejum ou 2-3 horas após as refeições.

Problemas específicos relativos à alteração de INR:

Foram reportados vários casos de aumento da atividade anticoagulante oral em doentes a receber terapêutica com antibióticos. Os fatores de risco incluem infeção grave ou inflamação, idade e estado geral de saúde fraco. Nestas circunstâncias, é difícil determinar se a alteração de INR se deve a doença

infeciosa ou ao respetivo tratamento. No entanto, estão mais frequentemente envolvidas determinadas classes de antibióticos e, em particular: fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol e algumas cefalosporinas.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Gravidez:

Apenas estão disponíveis dados limitados sobre a segurança do tratamento com fosfomicina durante o 1.º trimestre da gravidez (n=152). Estes dados não geram qualquer sinal de segurança para teratogenicidade até ao momento. A fosfomicina atravessa a placenta.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

<Nome de fantasia> deve apenas ser utilizado durante a gravidez, se realmente necessário.

Amamentação:

A fosfomicina é excretada no leite humano em quantidades reduzidas. Se for realmente necessário, uma dose única oral de fosfomicina pode ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade:

Não estão disponíveis dados em humanos. Em ratos macho e fêmea, a administração oral de fosfomicina em até 1000 mg/kg/d não compromete a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Não foram realizados estudos específicos, mas os doentes devem ser informados de que foram comunicadas tonturas. Isto pode influenciar a capacidade de alguns doentes conduzirem e utilizarem máquinas (ver secção 4.8).

4.8. Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes após a administração de dose única de fosfomicina trometamol envolvem o trato gastrointestinal, principalmente diarreia. Estes eventos são habitualmente autolimitados em duração e resolvem-se espontaneamente.

Lista tabelar das reações adversas

A seguinte tabela apresenta reações adversas que foram comunicadas com a utilização de fosfomicina trometamol a partir de experiências de ensaios clínicos e pós comercialização.

Os efeitos indesejáveis são listados por sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

| Classes de sistemas de órgãos | Reações adversas ao medicamento | | |
|--|---|-------------------------------------|---|
| | Frequentes | Pouco frequentes | Desconhecidas |
| Infeções e infestações | Vulvovaginite | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático, hipersensibilidade (ver secção 4.4) |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas, dores de cabeça | | |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia, náuseas, dispepsia, dor abdominal | Vómitos | Colite associada a antibiótico (ver secção 4.4) |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Erupção cutânea, urticária, prurido | Angioedema |

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9. Sobredosagem

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Os sintomas relativos à sobredosagem de fosfomicina oral são limitados. Casos de hipotonia, sonolência, distúrbios de eletrólitos, trombocitopenia e hipoprotrombinemia foram comunicados com a utilização parentérica de fosfomicina.

Em caso de sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado (particularmente para níveis de eletrólitos de plasma/soro) e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. A reidratação é recomendada para a promoção da eliminação urinária da substância ativa. A fosfomicina é eficazmente eliminada do corpo por hemodiálise, com uma semivida de eliminação média de, aproximadamente, 4 horas.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antibacterianos para utilização sistêmica; Outros agentes antibacterianos.

Código ATC: J01XX01

Mecanismo de ação:

A fosfomicina exerce um efeito bactericida sobre agentes patogênicos ao prevenir a síntese enzimática da parede celular bacteriana. A fosfomicina inibe a primeira fase da síntese da parede celular bacteriana intracelular, bloqueando a síntese do peptidoglicano.

A fosfomicina é ativamente transportada para a célula bacteriana através de dois sistemas de transporte diferentes (os sistemas de transporte sn-glicerol-3-fosfato e hexose-6).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Dados limitados indicam que a fosfomicina atua provavelmente de forma dependente do tempo.

Mecanismo de resistência

O principal mecanismo de resistência é uma mutação cromossômica que causa uma alteração dos sistemas de transporte de fosfomicina bacteriana. Mais mecanismos de resistência, que são suportados por plasmídeos e transposões, causam inativação enzimática da fosfomicina pela ligação da molécula a glutatona ou por clivagem da ligação carbono-fósforo na molécula da fosfomicina, respectivamente.

Resistência cruzada

A resistência cruzada entre fosfomicina e outras classes de antibióticos é desconhecida.

Pontos de rutura dos testes de suscetibilidade

Os pontos de rutura de suscetibilidade estabelecidos pelo Comité Europeu para o Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana são os seguintes (Tabela de pontos de rutura EUCAST versão 10):

| Espécie | suscetível | resistente |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Enterobacterales</i> | ≤ 32 mg/L | > 32 mg/L |

Prevalência de resistência adquirida

A prevalência de resistência adquirida de espécies individuais pode variar geograficamente e ao longo do tempo. Informações locais sobre a situação de resistência são, por conseguinte, necessárias, especialmente para garantir o tratamento de infeções graves.

A tabela seguinte baseia-se em dados de estudos e programas de vigilância. Esta inclui organismos relevantes para as indicações aprovadas:

Espécies normalmente suscetíveis

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo

Escherichia coli

Espécies em que a resistência adquirida pode ser um problema

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo

Enterococcus faecalis

Microrganismos aeróbicos Gram-negativo

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Espécies com resistência inerente

Microrganismos aeróbicos Gram-positivo

Staphylococcus saprophyticus

5.2. Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Absorção

Após a administração oral de dose única, a fosfomicina trometamol tem uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 33-53%. A taxa e a extensão da absorção são reduzidas pelos alimentos, mas a quantidade total de substância ativa excretada na urina ao longo do tempo é a mesma. As concentrações urinárias médias de fosfomicina são mantidas acima de um limite de MIC de 128 µg/ml durante, pelo menos, 24 horas após 3 g de dose oral em jejum ou após ingestão de alimentos, mas o tempo para atingir concentrações máximas na urina é adiado por 4 horas. A fosfomicina trometamol passa pela recirculação enterohepática.

Distribuição

A fosfomicina não parece ser metabolizada. A fosfomicina é distribuída para os tecidos, incluindo os rins e parede da bexiga. A fosfomicina não está ligada a proteínas plasmáticas e atravessa a barreira placentária.

Eliminação

A fosfomicina é excretada inalterada, principalmente através dos rins por filtração glomerular (40-50% da dose é encontrada na urina) com uma semivida de eliminação de cerca de 4 horas após uso oral e, em menor medida, nas fezes (18-28% da dose). Mesmo se os alimentos atrasarem a absorção do medicamento, a quantidade total de medicamento excretada na urina ao longo do tempo é a mesma.

Populações especiais

Em doentes com função renal comprometida, a semivida de eliminação é aumentada proporcionalmente ao grau de insuficiência renal. As concentrações urinárias de fosfomicina em doentes com função renal comprometida permanecem eficazes durante 48 horas após uma dose habitual, se a depuração de creatinina estiver acima de 10 ml/min.

Em idosos, a depuração da fosfomicina é reduzida de acordo com a redução na função renal relacionada com a idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva.

Não estão disponíveis dados de carcinogenicidade para fosfomicina.

Fosfomicina cálcio para administração por via oral

4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> é utilizado para o tratamento de infeções do trato urinário em mulheres.

4.2 Posologia e modo de administração

[A secção 4.2 deve apenas reter a informação posológica pertinente para a utilização de fosfomicina cálcio em adultos]

FOLHETO INFORMATIVO

Nota: O folheto informativo existente será alterado para refletir a redação abaixo.

Pó para solução para perfusão

1. O que é <nome de fantasia> e para que é utilizado

[Esta secção deve ter a redação abaixo indicada. As indicações devem apenas ser implementadas se o medicamento já foi aprovado para a condição.]

<Nome de fantasia> contém a substância ativa fosfomicina. Pertence a um grupo de medicamentos chamados antibióticos. Atua eliminando determinados tipos de germes (bactérias) que causam doenças infecciosas graves. O seu médico decidiu tratá-lo com <Nome de fantasia> para ajudar o seu corpo a combater uma infeção. É importante que receba um tratamento eficaz para esta condição.

<Nome de fantasia> é utilizado em adultos, adolescentes e crianças para tratar infeções bacterianas:

- do trato urinário
- do coração, por vezes denominada "endocardite"
- dos ossos e das articulações
- dos pulmões, denominada "pneumonia"
- da pele e dos tecidos por baixo da pele
- do sistema nervoso central
- do abdómen
- do sangue, quando causado por qualquer uma das condições indicadas acima

2. O que precisa de saber antes de utilizar <nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Não utilize <nome de fantasia>:

- se tem alergia à fosfomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar <Nome de fantasia>, se sofrer de uma das seguintes doenças:

- problemas cardíacos (insuficiência cardíaca), especialmente se tomar medicamentos digitálicos (devido a possível hipocaliemia)
- pressão arterial alta (hipertensão)
- uma determinada perturbação do sistema hormonal (hiperaldosteronismo)
- níveis elevados de sódio no sangue (hipernatremia)
- acumulação de fluidos nos pulmões (edema pulmonar)
- problemas renais. O seu médico pode necessitar de alterar a dose da sua medicação (ver secção 3 deste folheto).

- episódios anteriores de diarreia após tomar ou receber quaisquer outros antibióticos

Condições a ter em conta

<Nome de fantasia> pode causar efeitos indesejáveis graves. Estes incluem reações alérgicas, inflamação do intestino grosso e uma redução do número de glóbulos brancos. Deve estar atento a determinados sintomas enquanto estiver a tomar este medicamento, para reduzir o risco de quaisquer problemas. Consulte "Efeitos indesejados graves" na Secção 4.

Outros medicamentos e <Nome de fantasia>

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

- anticoagulantes, uma vez que a sua capacidade para impedir que o sangue coagule pode ser alterada pela fosfomicina e outros antibióticos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A fosfomicina pode passar para o bebé no útero ou através do leite materno. Se estiver grávida ou a amamentar, o seu médico só irá administrar este medicamento, se realmente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Quando <Nome de fantasia> é tomado, podem verificar-se efeitos indesejáveis, como confusão e astenia. Se estes ocorrerem, não deve conduzir ou operar máquinas.

3. Como utilizar <Nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> é administrado numa veia (gota a gota) por um médico ou um enfermeiro.

Dosagem

A dose que lhe será administrada e a frequência da dose dependerá de:

- Tipo e gravidade da infeção que tiver
- Função renal.

Em crianças, depende também de

- Peso da criança
- Idade da criança

Se tiver problemas renais ou necessitar de diálise, o seu médico pode necessitar de reduzir a sua dose deste medicamento

Modo e via de administração

Para via intravenosa.

<Nome de fantasia> é administrado numa veia (gota a gota) por um médico ou um enfermeiro. A perfusão irá normalmente demorar 15 a 60 minutos, dependendo da sua dose. Normalmente, este medicamento é administrado 2, 3 ou 4 vezes por dia.

Duração do tratamento

O seu médico irá decidir quanto tempo deve durar o seu tratamento, dependendo da rapidez com que a sua condição melhorar. No tratamento de infeções bacterianas, é importante concluir o tratamento. Mesmo após a febre passar e os sintomas tiverem diminuído, o tratamento deve ser continuado durante mais alguns dias.

Algumas infeções, tais como infeções dos ossos, podem requerer um período de tratamento mais longo após os sintomas terem diminuído.

Se lhe for administrado mais <Nome de fantasia> do que deveria

É improvável que o seu médico ou enfermeiro lhe administre uma quantidade excessiva do medicamento. Questione os mesmos se achar que lhe foi administrada uma quantidade excessiva deste medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, uma vez que poderá necessitar de tratamento médico urgente:

Os sinais de uma reação alérgica grave (muito raros: podem afetar até 1 em 10 000 pessoas). Estes podem incluir: problemas respiratórios ou de deglutição, pieira súbita, tonturas, inchaço das pálpebras, rosto, lábios ou língua, erupção cutânea ou comichão.

- Diarreia grave e persistente, que pode ser associada a dor abdominal ou febre (a frequência é desconhecida). Este pode ser um sinal de uma inflamação intestinal grave. Não tome medicamentos para a diarreia que inibam os movimentos intestinais (antiperistálticos).
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia, a frequência é desconhecida). Este pode ser um sinal precoce de problemas hepáticos.
- Confusão, espasmos musculares ou ritmo cardíaco anormal. Pode ser causado por níveis elevados de sódio no sangue ou níveis reduzidos de potássio no sangue (frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas).

Informe o seu médico ou enfermeiro o mais rápido possível se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Dor, ardor, vermelhidão ou inchaço ao longo da veia que é utilizada durante a perfusão deste medicamento (frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas).
- Tiver hemorragia ou hematomas mais facilmente ou tiver mais infeções do que o habitual. Pode ser devido a um número reduzido de glóbulos brancos ou de plaquetas sanguíneas (a frequência é desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em 10 pessoas)

- Alterações no paladar

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Sensação de enjoo, vômitos ou diarreia ligeira
- Cefaleia
- Níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue, possivelmente associados a problemas hepáticos
- Erupção cutânea
- Fraqueza

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Problemas hepáticos (hepatite),
- Comichão, urticária

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Fosfomicina trometamol granulado para solução oral

1. O que é <nome de fantasia> e para que é utilizado

[A informação da indicação deve ser atualizada como se segue:]

<Nome de fantasia> contém a substância ativa fosfomicina (como fosfomicina trometamol). É um antibiótico que atua matando as bactérias que causam a infeção.

<Nome de fantasia> é utilizado para tratar infeções não complicadas da bexiga em mulheres e adolescentes do sexo feminino.

<Nome de fantasia> é utilizado como profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal à próstata em homens adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Não tome <Nome de fantasia> se:

- tem alergia a fosfomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar <Nome de fantasia>, se sofrer de uma das seguintes doenças:

- infeções persistentes da bexiga,
- teve diarreia anteriormente após tomar quaisquer outros antibióticos.

Condições a ter em conta

<Nome de fantasia> pode causar efeitos indesejáveis graves. Estes incluem reações alérgicas e uma inflamação do intestino grosso. Deve estar atento a determinados sintomas enquanto estiver a tomar este medicamento, para reduzir o risco de quaisquer problemas. Consulte "Efeitos indesejados graves" na Secção 4.

Crianças e adolescentes

Não dar este medicamento a crianças com menos de 12 anos, uma vez que a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

Outros medicamentos e <Nome de fantasia>

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, de tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição.

É especialmente importante se estiver a tomar:

- **metoclopramida** ou outros medicamentos que aumentam o movimento de alimentos no estômago e intestinos, já que estes podem reduzir a absorção de fosfomicina pelo seu corpo,
- **anticoagulantes**, uma vez que a sua capacidade para impedir que o sangue coagule pode ser alterada pela fosfomicina e outros antibióticos.

<Nome de fantasia> com alimentos

Os alimentos podem atrasar a absorção da fosfomicina. Por conseguinte, este medicamento deve ser tomado de estômago vazio (2-3 horas antes ou 2-3 horas após uma refeição).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver grávida, o seu médico só irá administrar este medicamento, quando realmente necessário.

Mães a amamentar podem tomar uma dose oral única deste medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir efeitos indesejáveis, como tonturas, que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar <Nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Em caso de tratamento de infeção da bexiga não complicada, em mulheres e adolescentes do sexo feminino a dose recomendada é 1 saqueta de <Nome de fantasia> (3 g fosfomicina)

Quando utilizado como profilaxia antibiótica para biópsia transretal à próstata a dose recomendada é 1 saqueta de <Nome de fantasia> (3 g fosfomicina) 3 horas antes do procedimento e 1 saqueta de <Nome de fantasia> (3 g fosfomicina) 24 horas após o procedimento.

Utilização em doentes com compromisso renal:

Este medicamento não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 10 ml/min).

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos.

Modo de administração

Para administração por via oral.

Tome este medicamento por via oral, de estômago vazio (2-3 horas antes ou 2-3 horas após uma refeição), de preferência antes de ir para a cama depois de esvaziar a bexiga.

Dissolva o conteúdo de uma saqueta num copo de água e beba de imediato.

Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria

Se tomar acidentalmente mais do que a sua dose prescrita, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Se tiver questões adicionais sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Enquanto estiver a tomar <Nome de fantasia>, se desenvolver qualquer dos seguintes sintomas, deve parar de tomar o medicamento e contactar o seu médico imediatamente:

- choque anafilático, um tipo de reação alérgica potencialmente fatal (a frequência é desconhecida). Os sintomas incluem um início súbito de erupção cutânea, comichão ou urticária na pele e/ou falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar,
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta com dificuldades respiratórias (angioedema) (a frequência é desconhecida),

- diarreia moderada a grave, cólicas abdominais, fezes com sangue e/ou febre pode significar que tem uma infecção do intestino grosso (colite associada a antibiótico) (a frequência é desconhecida). Não tome medicamentos para a diarreia que inibam os movimentos intestinais (antiperistálticos).

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- cefaleia
- tonturas
- diarreia
- náuseas
- indigestão
- dor abdominal
- infecção do órgão genital feminino com sintomas como inflamação, irritação, comichão (vulvovaginite).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- vômitos
- erupção cutânea
- urticária
- comichão

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- reações alérgicas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, inclui quaisquer possíveis efeitos indesejáveis não descritos neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Fosfomicina cálcio para administração por via oral

1. O que é o <nome de fantasia> e para que é utilizado

[A informação na indicação deve ser atualizada como se segue:]

<Nome de fantasia> é utilizado para o tratamento de infecção não complicada do trato urinário em mulheres.

3. Como tomar <Nome de fantasia>

[Para as cápsulas de fosfomicina cálcio a informação posológica deve ser atualizada como se segue:]

Para o tratamento de infeção da bexiga não complicada, em mulheres, a dose recomendada é 500 mg - 1g (1 ou 2 cápsulas) a cada 8 horas.

[Para a suspensão oral de fosfomicina cálcio a informação posológica deve ser atualizada como se segue:]

Para o tratamento de infeção da bexiga não complicada, em mulheres, a dose recomendada é duas colheres de 5 ml (500 mg de fosfomicina) ou 4 colheres de 5 ml (1 g de fosfomicina) a cada 8 horas.

Anexo IV

**Condições das autorizações de introdução no mercado de medicamentos
contendo fosfomicina de cálcio e fosfomicina trometamol**

Condições relativas às autorizações de introdução no mercado

Os titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo fosfomicina de cálcio devem satisfazer, no calendário indicado, as condições a seguir indicadas, e as autoridades competentes devem garantir o cumprimento do seguinte:

| | |
|--|--|
| <p>Para melhor caracterizar o perfil farmacocinético e confirmar a eficácia da fosfomicina de cálcio no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas, o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de:</p> <ul style="list-style-type: none">• Um estudo farmacocinético incluindo análises farmacocinéticas populacionais e análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas para caracterizar melhor o regime posológico. Os protocolos de estudo completos deverão ser apresentados às autoridades nacionais competentes relevantes para aprovação: O relatório final do estudo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes relevantes: • Um ensaio clínico de não inferioridade para avaliar a eficácia na indicação de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas. Os protocolos de estudo completos deverão ser apresentados às autoridades nacionais competentes relevantes para aprovação: O relatório final do estudo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes relevantes: | <p>No prazo de 1 mês após a decisão da Comissão</p> <p>No prazo de 16 meses após a decisão da Comissão</p> <p>No prazo de 18 meses após a decisão da Comissão</p> <p>No prazo de 30 meses após a decisão da Comissão</p> |
|--|--|

Os titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo fosfomicina trometamol para a indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata» devem satisfazer, no calendário indicado, as condições a seguir indicadas, e as autoridades competentes devem garantir o cumprimento do seguinte:

| | |
|---|--|
| <p>A fim de sustentar a posologia de duas doses na indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata», o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de um estudo de fase I realizado em voluntários saudáveis, incluindo análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas.</p> <p>Os protocolos de estudo completos deverão ser apresentados às autoridades nacionais competentes relevantes para aprovação:</p> <p>O relatório final do estudo deverá ser apresentado às autoridades nacionais competentes relevantes:</p> | <p>No prazo de 1 mês após a decisão da Comissão</p> <p>No prazo de 16 meses após a decisão da Comissão</p> |
|---|--|

Anexo V

Condições para o levantamento da suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado de medicamentos contendo fosfomicina para administração intramuscular e fosfomicina trometamol (2 g)

Condições para o levantamento da suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Medicamentos contendo fosfomicina destinados a administração intramuscular

Para o levantamento das suspensões dos medicamentos que contêm fosfomicina para administração intramuscular, as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado:

Os titulares da AIM devem apresentar evidências científicas adequadas que demonstrem uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

Fosfomicina trometamol 2 g granulado para solução oral

Para o levantamento das suspensões dos medicamentos que contêm fosfomicina 2 g granulado para solução oral, as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado:

Os titulares da AIM devem apresentar evidências científicas adequadas que demonstrem uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.