

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

InfectoFos 40 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione ricostituita contiene 40 mg di fosfomicina.

Ogni flacone con 2,69 g di polvere contiene 2,64 g di fosfomicina disodica, equivalenti a 2 g di fosfomicina e 0,64 g di sodio, da ricostituire in 50 ml di solvente.

Ogni flacone con 5,38 g di polvere contiene 5,28 g di fosfomicina disodica, equivalenti a 4 g di fosfomicina e 1,28 g di sodio, da ricostituire in 100 ml di solvente.

Ogni flacone con 10,76 g di polvere contiene 10,56 g di fosfomicina disodica, equivalenti a 8 g di fosfomicina e 2,56 g di sodio, da ricostituire in 200 ml di solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La fosfomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, neonati inclusi (vedere paragrafo 5.1):

- osteomielite
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori
- meningite batterica
- batteriemia che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate

La fosfomicina deve essere utilizzata esclusivamente quando l'uso degli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale delle infezioni sopracitate non è considerato opportuno o quando tali antibatterici alternativi non sono stati efficaci. Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso corretto degli antibatterici. Per informazioni sulla combinazione con altri antibiotici, vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera di fosfomicina viene determinata in base all'indicazione, alla gravità e alla sede dell'infezione, alla sensibilità del patogeno o dei patogeni alla fosfomicina e alla clearance stimata della creatinina. Nei bambini viene determinata anche in base all'età e al peso corporeo.

Adulti e adolescenti ≥ 12 anni di età (>40 kg):

La fosfomicina è escreta soprattutto per via renale in forma immodificata. Le linee guida posologiche generali per gli adulti con clearance stimata della creatinina >80 ml/min sono le seguenti:

Indicazione	Dose giornaliera
Osteomielite	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Infezioni complicate delle vie urinarie	12–16 g ^b suddivisi in 2–3 dosi
Infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Meningite batterica	16–24 g ^a suddivisi in 3–4 dosi

Le singole dosi non devono superare gli 8 g.

^a Il regime a dosi elevate con suddivisione in 3 dosi deve essere utilizzato nelle infezioni gravi verosimilmente o sicuramente dovute a batteri meno sensibili.

^b I dati di sicurezza sono limitati soprattutto per le dosi superiori a 16 g/die. Si raccomanda particolare cautela quando si prescrivono tali dosi.

Posologia nell'insufficienza renale

Le raccomandazioni posologiche per i pazienti con danno renale si basano su modelli farmacocinetici e dati clinici limitati; la sicurezza e l'efficacia non sono ancora state determinate in studi clinici.

Non è noto se siano necessarie riduzioni della dose nei pazienti con clearance stimata della creatinina di 40-80 ml/min. In questi casi occorre procedere con notevole cautela, in particolare qualora si considerino dosi al limite superiore dell'intervallo raccomandato.

Nei pazienti con danno renale, la dose di fosfomicina deve essere modificata in base al grado di disfunzione danno renale.

La titolazione della dose deve essere basata sui valori di clearance della creatinina. Negli adulti, la clearance della creatinina può essere calcolata con la seguente formula di Cockcroft e Gault:

$$\text{Clearance della creatinina (CL}_{\text{CR}}) = \frac{(140 - \text{età [anni]}) \times \text{peso corporeo [kg]}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}}$$

negli uomini [ml/min]

Per calcolare la CL_{CR} nelle donne, il risultato ottenuto deve essere moltiplicato per 0,85.

Tablelle delle dosi nei pazienti con danno renale:

CL _{CR} paziente	CL _{CR} paziente / CL _{CR} normale	Dose giornaliera raccomandata ^a
40 ml/min	0,333	70% (suddivisa in 2-3 dosi)
30 ml/min	0,250	60% (suddivisa in 2-3 dosi)
20 ml/min	0,167	40% (suddivisa in 2-3 dosi)
10 ml/min	0,083	20% (suddivisa in 1-2 dosi)

^a La dose è espressa in percentuale della dose considerata idonea in caso di funzione renale normale.

La prima dose deve essere aumentata del 100% (dose di carico), ma non deve superare gli 8 g.

Pazienti sottoposti a terapia sostitutiva renale

I pazienti in dialisi intermittente cronica (ogni 48 ore) devono ricevere 2 g di fosfomicina al termine di ogni seduta dialitica. L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVHF in post-diluizione) consente un'eliminazione efficace della fosfomicina. Nei pazienti sottoposti a CVVHF in post-diluizione non è necessario alcun adattamento posologico. In uno studio condotto su 12 pazienti in CVVHF sono stati utilizzati filtri standard per emofiltrazione in polietilene sulfone con superficie della membrana di 1,2 m² e velocità di ultrafiltrazione media di 25 ml/min. In queste condizioni, i valori medi della clearance plasmatica e dell'emivita di eliminazione plasmatica sono stati, rispettivamente, 100 ml/min e 12 h. Non sono disponibili dati clinici per la somministrazione endovenosa di fosfomicina in pazienti sottoposti a CVVHF in pre-diluizione o ad altre forme di terapia sostitutiva renale.

Compromissione epatica

Non vi sono dati che rendano necessario un adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani devono essere utilizzate le dosi raccomandate per gli adulti. Si raccomanda cautela qualora si consideri l'uso di dosi al limite superiore dell'intervallo consigliato (vedere anche le raccomandazioni posologiche per i pazienti con compromissione renale).

Popolazione pediatrica

Le raccomandazioni posologiche si basano su dati molto limitati.

Neonati, lattanti e bambini <12 anni d'età (<40 kg)

La dose di fosfomicina nei bambini dipende dall'età e dal peso corporeo (p.c.):

Età/peso	Dose giornaliera
Neonati prematuri (età ^a <40 settimane)	100 mg/kg p.c. suddivisi in 2 dosi
Neonati (età ^a 40-44 settimane)	200 mg/kg p.c. suddivisi in 3 dosi
Lattanti di 1-12 mesi (fino a 10 kg p.c.)	200-300 ^b mg/kg p.c. suddivisi in 3 dosi
Lattanti e bambini di 1-12 anni (10-40 kg p.c.)	200-400 ^b mg/kg p.c. suddivisi in 3-4 dosi

^a Somma dell'età gestazionale e dell'età postnatale.
^b Il regime a dosi elevate può essere preso in considerazione per le infezioni gravi e/o serie (come la meningite), in particolare nei casi di origine accertata o sospetta da microrganismi con sensibilità moderata.

Non possono essere formulate raccomandazioni posologiche per i bambini con danno renale.

Modo e durata di somministrazione

Modo di somministrazione

La fosfomicina disodica è destinata alla somministrazione endovenosa. L'infusione deve durare almeno 15 minuti per la confezione da 2 g, almeno 30 minuti per la confezione da 4 g e almeno 60 minuti per la confezione da 8 g. Utilizzare solo le soluzioni limpide. Poiché la somministrazione endoarteriosa accidentale di prodotti non specificamente raccomandati per la terapia endoarteriosa può essere nociva, è fondamentale assicurarsi che la fosfomicina sia somministrata esclusivamente per via endovenosa. Per la preparazione della soluzione per infusione vedere paragrafo 6.6.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita in base al tipo e alla gravità dell'infezione e alla risposta clinica del paziente. Al momento di stabilire la durata del trattamento devono essere osservate le linee guida terapeutiche pertinenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, fosfomicina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si consideri la somministrazione congiunta di fosfomicina per via endovenosa con un altro antibatterico, tenendo in considerazione la sensibilità rimanente del patogeno o dei patogeni in trattamento. Poiché non è noto se lo sviluppo di resistenza alla fosfomicina endovenosa sia maggiore in caso di monoterapia, la somministrazione congiunta con altri antibatterici deve essere valutata anche per prevenire lo sviluppo di resistenza. Si raccomanda cautela quando si utilizza fosfomicina in pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione, iperaldosteronismo, ipernatriemia o edema polmonare. 1 g di fosfomicina (equivalente a 1,32 g di fosfomicina disodica) contiene 14 mmol (320 mg) di sodio. Un flacone con 2 g di fosfomicina contiene 28 mmol (640 mg) di sodio, un flacone con 4 g di fosfomicina contiene 56 mmol (1.280 mg) di sodio e un flacone con 8 g di fosfomicina contiene 111 mmol (2.560 mg) di sodio. Un carico elevato di sodio dovuto all'uso di fosfomicina può ridurre i livelli di potassio nel siero o nel plasma. Durante il trattamento si raccomanda una dieta a basso contenuto di sodio. In alcuni casi può essere necessaria la sostituzione del potassio. Durante la terapia con InfectoFos deve essere monitorato l'equilibrio idroelettrolitico nel siero. In casi molto rari possono manifestarsi reazioni acute di ipersensibilità potenzialmente fatali (shock anafilattico). Alla comparsa dei primi segni (comprendenti sudorazione, nausea, cianosi), l'infusione di fosfomicina deve essere interrotta immediatamente. La linea di somministrazione endovenosa deve rimanere in sede. In base alle condizioni cliniche del paziente può essere necessario adottare idonee misure di emergenza.

Con quasi tutti gli antibatterici, fosfomicina inclusa, sono stati segnalati casi di colite e colite pseudomembranosa associata agli antibatterici, la cui entità può variare da lieve a potenzialmente fatale. È quindi importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di fosfomicina. Deve essere valutata l'opportunità di interrompere la terapia con fosfomicina e avviare un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 40 ml/min), l'eliminazione della fosfomicina è considerevolmente rallentata. Vedere paragrafo 4.2 per la dose corretta di fosfomicina nell'insufficienza renale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Con fosfomicina non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica. Finora non sono state segnalate interazioni clinicamente rilevanti tra la fosfomicina e altre sostanze (farmaci, stimolanti o cibo).

Associazione con altri antibiotici

Le analisi *in vitro* hanno evidenziato che l'associazione della fosfomicina con un antibiotico β -lattamico come penicillina, ampicillina, cefazolina o la classe dei carbapenemi consente in genere di ottenere un effetto da additivo a sinergico. Lo stesso vale per l'associazione della fosfomicina con la maggior parte dei medicinali anti stafilococco (linezolid, quinupristina/dalfopristina, moxifloxacina) nel trattamento delle infezioni stafilococciche. L'associazione della fosfomicina con aminoglicosidi ha prevalentemente un effetto da indifferente ad additivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Finora non è stata segnalata alcuna riduzione della fertilità umana dopo terapia con fosfomicina. Nel ratto ma-

schio e femmina è stata osservata una fertilità ridotta dopo somministrazione orale di fosfomicina a dosi sovrateapeutiche (vedere paragrafo 5.3.).

Gravidanza

Per la fosfomicina non sono disponibili dati clinici sulla gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, la fosfomicina non deve essere prescritto a donne in gravidanza, a meno che il beneficio non superi il rischio.

Allattamento

Dopo la somministrazione di fosfomicina sono state riscontrate piccole quantità di fosfomicina nel latte materno. La fosfomicina non deve quindi essere utilizzato durante l'allattamento, a meno che i benefici non superino i rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Occasionalmente, anche in caso di somministrazione corretta, possono manifestarsi effetti indesiderati che compromettono la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere anche paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento sono disturbi gastrointestinali e reazioni della sede di iniezione. Le altre reazioni avverse di rilievo comprendono ipokaliemia e/o ipernatriemia.

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono riportati in base alla classificazione per organi e alle seguenti categorie di frequenza: Molto comune: $\geq 1/10$; Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Molto raro: $< 1/10.000$; Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse da farmaci
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Anemia aplastica, eosinofilia
	Frequenza non nota	Agranulocitosi, granulocitopenia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Riduzione dell'appetito, ipernatriemia e/o ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4), edema
Disturbi psichiatrici	Frequenza non nota	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Disgeusia, cefalea
Patologie dell'occhio	Molto raro	Compromissione della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Frequenza non nota	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
	Frequenza non nota	Crisi asmatica
Patologie gastrointestinali	Comune	Conati di vomito, mal di stomaco
	Non comune	Nausea, vomito, diarrea
	Frequenza non nota	Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento (transitorio) della fosfatasi alcalina, dell'aspartato aminotransferasi e dell'alanina aminotransferasi nel sangue
	Molto raro	Steatosi epatica (completamente reversibile dopo interruzione del trattamento con fosfomicina)
	Frequenza non nota	Epatite, epatite colestatica, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Frequenza non nota	Angioedema, edema facciale, prurito, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Flebite nella sede di iniezione
	Non comune	Affaticamento

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'ipokaliemia può determinare sintomi diffusi come debolezza, stanchezza o edema e/o contrazioni muscolari. Le forme gravi possono determinare iporefflessia e aritmia cardiaca. L'ipernatriemia può essere associata a ipertensione e segni di sovraccarico idrico come edema (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Le informazioni di sicurezza disponibili per la popolazione pediatrica sono limitate. Si ritiene che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse possano essere simili a quelli della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Finora non sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale con intolleranza clinicamente rilevante. Se si sospetta un sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato (soprattutto in merito ai livelli plasmatici/sierici degli elettroliti) e sottoposto a trattamento sintomatico. La fosfomicina può essere eliminata con successo dall'organismo tramite emodialisi, con un'emivita di eliminazione media di circa 4 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici per uso sistemico, altri antibatterici

Codice ATC: J01XX01

Meccanismo d'azione

La fosfomicina esercita un effetto battericida sui patogeni in proliferazione in quanto previene la sintesi enzimatica della parete cellulare batterica. La fosfomicina inibisce il primo stadio della sintesi della parete cellulare batterica grazie al blocco della sintesi del peptidoglicano.

La fosfomicina è trasportata attivamente all'interno della cellula batterica tramite due diversi sistemi di trasporto (il sistema sn-glicerolo-3-fosfato e il sistema esoso-6).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

I dati limitati indicano che la fosfomicina agisce verosimilmente in modo tempo-dipendente.

Meccanismo di resistenza

Il principale meccanismo di resistenza è una mutazione cromosomica che altera i sistemi di trasporto batterici della fosfomicina. Altri meccanismi di resistenza legati ai plasmidi o ai trasposoni determinano, rispettivamente, inattivazione enzimatica della fosfomicina tramite legame con glutatione o clivaggio del legame carbonio-fosforo nella molecola di fosfomicina.

Resistenza crociata

Il modo d'azione della fosfomicina differisce da quello di tutte le altre classi di antibiotici. La fosfomicina è in genere attiva *in vitro* nei confronti di isolati clinici di stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi vancomicina-resistenti, streptococchi penicillina- ed eritromicina-resistenti e *Pseudomonas* multiresistenti.

Spettro antimicrobico della fosfomicina (*in vitro*)

I dati consentono di prevedere unicamente la probabilità della sensibilità dei microrganismi alla fosfomicina.

Per la fosfomicina endovenosa, i limiti di sensibilità stabiliti dal Comitato europeo per i test di sensibilità agli antibiotici sono i seguenti (tabella dei limiti EUCAST versione 5.0, 2015):

Specie	sensibile	resistente ^a
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤32 mg/l	>32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤32 mg/l	>32 mg/l

La prevalenza della resistenza acquisita per singole specie può variare nel tempo e in base all'area geografica. Sono quindi necessarie informazioni locali sulla resistenza, in particolare per garantire un trattamento adeguato delle infezioni gravi.

Spettro d'azione *in vitro* della fosfomicina e resistenza

La tabella seguente si basa sulle concentrazioni limite secondo EUCAST e comprende microrganismi rilevanti per le indicazioni approvate:

Le specie anaerobiche non patogene e fisiologicamente importanti, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, non sono sensibili alla fosfomicina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica

Una singola infusione endovenosa di 4 g e 8 g di fosfomicina in giovani maschi sani ha indotto concentrazioni sieriche massime (C_{max}) rispettivamente pari a 200 e 400 $\mu\text{g/ml}$. L'emivita nel siero è stata di circa 2 ore. In soggetti anziani e/o in condizioni critiche, di sesso maschile e femminile, singole dosi endovenose di 8 g di fosfomicina hanno determinato valori medi di C_{max} e di emivita plasmatica, rispettivamente, di circa 350–380 $\mu\text{g/ml}$ e 3,6–3,8 h.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente della fosfomicina è di circa 0,30 l/kg di peso corporeo. La fosfomicina è ben distribuita nei tessuti. Concentrazioni elevate si raggiungono nei occhi, nelle ossa, nelle secrezioni delle ferite, nella muscolatura, nella cute, nel sottocutaneo, nei polmoni e nella bile. Nei pazienti affetti da meningite, le concentrazioni nel liquido cerebrospinale raggiungono il 20–50% circa dei corrispondenti livelli sierici. La fosfomicina attraversa la barriera placentare. Piccole quantità sono state riscontrate nel latte materno (l'8% circa della concentrazioni sieriche). Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

Metabolismo

La fosfomicina non è metabolizzata nel fegato e non è soggetta a circolazione enteroepatica. Non ci si attende quindi alcun accumulo nei pazienti con compromissione epatica.

Eliminazione

L'80–90% della quantità di fosfomicina somministrata agli adulti sani è eliminato per via renale entro 10 ore dopo una singola somministrazione endovenosa. La fosfomicina non è metabolizzata e quindi viene eliminata la sostanza biologicamente attiva. Nei pazienti con funzione renale normale o danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina ≥ 40 ml/min), il 50–60% circa della dose complessiva è escreto nelle prime 3–4 ore.

Linearità

La fosfomicina presenta una farmacocinetica lineare dopo somministrazione endovenosa di dosi terapeutiche.

Popolazioni particolari

In popolazioni particolari sono disponibili dati molto limitati.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento posologico basato esclusivamente sull'età. Tuttavia, occorre valutare la funzione renale e ridurre la dose in caso di evidente compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della fosfomicina nei bambini e negli adolescenti di 3–15 anni d'età e nei neonati a termine con funzione renale normale è in genere simile a quella degli adulti sani. Tuttavia, nei neonati e nei lattanti fino ai 12 mesi con funzione renale normale, la velocità di filtrazione glomerulare è fisiologicamente ridotta in confronto

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Edwardsiella</i> spp.
<i>Enterobacter cancerogenus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema
Microrganismi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microrganismi Gram-negativi
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus inconstans</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Specie con resistenza innata
Microrganismi Gram-negativi
<i>Morganella morganii</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Bacteroides</i> spp.

ai bambini più grandi e agli adulti. Di conseguenza, l'emivita di eliminazione della fosfomicina è prolungata a seconda dello stadio di maturazione renale.

Insufficienza renale

Nei pazienti con danno renale, l'emivita di eliminazione aumenta proporzionalmente al grado di insufficienza renale. Nei pazienti con clearance della creatinina pari o inferiore a 40 ml/min è necessario modificare la dose (per ulteriori dettagli vedere anche paragrafo 4.2. "Posologia nell'insufficienza renale").

Insufficienza epatica

Non sono necessari adattamenti posologici nei pazienti con insufficienza epatica, perché la farmacocinetica della fosfomicina è inalterata in questa categoria di pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subacuta e cronica

La tossicità della fosfomicina dopo somministrazioni ripetute per un massimo di 6 mesi è stata determinata nel ratto, nel cane, nel coniglio e nella scimmia. A dosi intraperitoneali elevate di fosfomicina (>500 mg/kg/die) i ratti hanno sviluppato arresto respiratorio, crampi tetanici, anemia, riduzione dei livelli di proteine nel sangue, aumento del colesterolo nel siero e riduzione della glicemia. Inoltre, i cani e le scimmie hanno manifestato diarrea dovuta all'alterazione della flora intestinale causata dall'antibiotico dopo somministrazione endovenosa di dosi superiori, rispettivamente, a 250 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Nel coniglio non è stata osservata tossicità dopo somministrazione endovenosa di 400 mg/kg/die per un periodo di 1 mese.

Tossicità della riproduzione

Fertilità

Nei ratti maschio e femmina è stata osservata una fertilità ridotta con la massima dose utilizzata dopo somministrazione ripetuta (via tubo faringeo) di dosi fino a 1.400 mg/kg/die.

Teratogenicità

La fosfomicina è stata somministrata tramite tubo faringeo nel topo, nel ratto e nel coniglio a dosi massime pari, rispettivamente, a 2 x 120 mg/kg/die, 1.400 mg/kg/die e 420 mg/kg/die o per via endovenosa nel topo e nel coniglio a dosi pari, rispettivamente, a 55,3 mg/kg/die e fino a 250 mg/kg/die. Non è stata evidenziata embriotossicità o teratogenicità.

Tossicità perinatale e postnatale

Nel ratto è stata somministrata una dose massima di 2.800 mg/kg/die tramite tubo faringeo. Non è stata evidenziata tossicità fetale o peri- e postnatale.

Mutagenicità

Sono stati condotti test *in vitro* per studiare le proprietà alchilanti e gli effetti mutageni della fosfomicina. Non sono state riscontrate proprietà alchilanti da parte della fosfomicina. Nel test di Ames non è stato riscontrato alcun effetto mutageno in ceppi di prova di *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538, con e senza aggiunta di omogenato di fegato di ratto) dopo esposizione alla fosfomicina a dosi massime di 1.600 µg/ml.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido succinico.

6.2 Incompatibilità

Benché non siano state riscontrate incompatibilità chimiche/farmaceutiche, le soluzioni di InfectoFos non devono essere miscelate con altri preparati per uso parenterale ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione ricostituita preparata in asepsi è stata dimostrata per 24 ore a 25°C se tenuta al riparo dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2–8°C, a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro trasparente di tipo II con tappo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura a strappo contenenti rispettivamente 2 g (in flacone da 100 ml), 4 g (in flacone da 100 ml) o 8 g (in flacone da 250 ml) di InfectoFos in confezioni da 10 flaconi ciascuna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione della soluzione per infusione

Per preparare la soluzione per infusione:

Sciogliere InfectoFos 2 g in 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili o in infusione di glucosio al 5% o 10%.

Sciogliere InfectoFos 4 g in 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili o in infusione di glucosio al 5% o 10%.

Sciogliere InfectoFos 8 g in 200 ml di acqua per preparazioni iniettabili o in infusione di glucosio al 5% o 10%.

La soluzione si scalda leggermente quando la polvere è disciolta.

La soluzione ricostituita è limpida e da incolore a leggermente giallognola.

Valore di spiazzamento

I valori di spiazzamento per le soluzioni ricostituite sono 1 ml per la confezione da 2 g, 2 ml per la confezione da 4 g e 4 ml per la confezione da 8 g.

Questi volumi equivalgono a un aumento del volume del 2%. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione durante la preparazione della soluzione finale qualora non si utilizzai l'intero contenuto del flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1

64646 Heppenheim

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043646013 - "40 mg/ml Polvere per soluzione per infusione"

10 Flaconi in vetro da 2 g/50 ml

AIC n. 043646025 - "40 mg/ml Polvere per soluzione per infusione"

10 Flaconi in vetro da 4 g/100 ml

AIC n. 043646037 - "40 mg/ml Polvere per soluzione per infusione"

10 Flaconi in vetro da 8 g/200 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/09/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

15/09/2015

InfectoFos® (fosfomicina disodica) e.v.

40 mg/ml polvere per soluzione per infusione

10 flaconi in vetro da 2 g/50 ml - A.I.C. n. 043646013 - Classe H.

- Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa) euro 153,50.
- Prezzo al pubblico (I.V.A. esclusa) euro 253,34.

10 flaconi in vetro da 4 g/100 ml - A.I.C. n. 043646025 - Classe H.

- Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa) euro 307,00.
- Prezzo al pubblico (I.V.A. esclusa) euro 506,67.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
