RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
FOSFOMICINA DOC Adulti 3 g granulato per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una bustina contiene:
Principio attivo: fosfomicina 3,0 g (come fosfomicina trometamolo 5,631 g).
Eccipienti con effetti noti: saccarosio, saccarina e colorante giallo tramonto FCF (E110).
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Granulato per soluzione orale.
Granulato di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
- Cistite batterica acuta, episodi acuti di cistiti batteriche recidivanti, sindrome uretro-vescicale batterica acuta, uretrite batterica aspecifica.
- Significativa batteriuria asintomatica (gravidanza).
- Infezioni post-operatorie del tratto urinario.
- Profilassi delle infezioni del tratto urinario negli interventi chirurgici e nelle manovre diagnostiche transuretrali.

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (12-18 anni):
Infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistiti, uretriti non gonococciche) sostenute da germi sensibili a fosfomicina
Una bustina da 3 g in un'unica somministrazione giornaliera.
Profilassi delle infezioni del tratto urinario negli interventi chirurgici e nelle manovre diagnostiche transuretrali
Il trattamento prevede la somministrazione di due dosi da 3 g: la prima bustina è somministrata 3 ore prima dell'intervento, la seconda bustina è somministrata 24 ore dopo la prima dose.

Anziani:
Nei pazienti anziani potrebbero essere necessarie due dosi da 3 g somministrate a distanza di 24 ore una dall'altra.

Insufficienza renale:
Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario un aggiustamento della dose. FOSFOMICINA DOC non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi.

Insufficienza epatica:
Non è necessario un aggiustamento della dose.

Altre situazioni cliniche:
Nei casi clinicamente più impegnativi (pazienti allettati, infezioni ricorrenti) o in caso di infezioni causate da germi sensibili a concentrazioni più elevate di antibiotico (*Pseudomonas, Enterobacter, Proteus indolo-*

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

positivo) potrebbe essere necessaria la somministrazione di due dosi di FOSFOMICINA DOC a distanza di 24 ore una dall'altra.

Modo di somministrazione
FOSFOMICINA DOC è somministrato come soluzione orale. Il contenuto di una bustina deve essere disciolto in mezzo bicchiere (50-75 ml) di acqua fredda o altra bevanda, mescolando fino a completa dissoluzione e deve essere assunto immediatamente dopo la preparazione.
Il cibo può ritardare l'assorbimento di fosfomicina trometamolo con la conseguenza di una riduzione dei picchi plasmatici e delle concentrazioni urinarie. Pertanto, si raccomanda di somministrare FOSFOMICINA DOC a stomaco vuoto (un'ora prima o 2-3 ore dopo il pasto), preferibilmente prima del riposo notturno dopo aver vuotato la vescica.

Generalmente i sintomi clinici scompaiono dopo 2-3 giorni.
L'eventuale persistenza di alcuni sintomi locali dopo il trattamento non è necessariamente espressione di insuccesso terapeutico, ma una più probabile conseguenza di processi infiammatori.

4.3. Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min).
- Pazienti in emodialisi.
- Bambini di età inferiore a 12 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Prima di iniziare il trattamento con FOSFOMICINA DOC è buona norma accertarsi della eventuale pregressa storia clinica del paziente relativa a ipersensibilità alla fosfomicina. Reazioni di ipersensibilità, inclusi anafilassi e shock anafilattico, potrebbero manifestarsi durante il trattamento con fosfomicina ed essere pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si presentino reazioni di questo tipo, fosfomicina non deve essere più somministrata ed si deve intervenire con un adeguato trattamento medico.

Casi di diarrea associata ad antibiotici sono stati riscontrati in seguito all'impiego di quasi tutti gli agenti antibatterici compresa la fosfomicina, e può variare nella sua gravità da lieve diarrea a colite fatale. Il manifestarsi di diarrea durante o a seguito del trattamento con FOSFOMICINA DOC (anche dopo settimane dalla conclusione del trattamento), in particolare se grave, persistente e/o con presenza di sangue, può essere sintomo di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) (inclusa colite pseudomembranosa). Pertanto è importante considerare questa diagnosi per i pazienti in cui si sia verificata una diarrea significativa durante o dopo l'assunzione di FOSFOMICINA DOC. Se si sospetta o viene confermata la CDAD, deve essere iniziata tempestivamente un'adeguata terapia (vedere paragrafo 4.8). In questa situazione clinica è controindicato l'utilizzo di farmaci inibitori della peristalsi.

Insufficienza renale: se la clearance della creatinina è maggiore di 10 ml/min, la concentrazione urinaria di fosfomicina rimane efficace per 48 ore a seguito della somministrazione della dose abituale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
FOSFOMICINA DOC contiene saccarosio. Non se ne raccomanda l'utilizzo in pazienti con rara intolleranza ereditaria al fruttosio, affetti da malassorbimento glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi-isomaltasi. Usare con cautela in pazienti con diabete o che seguano una dieta ipocalorica.
FOSFOMICINA DOC contiene il colorante giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.
FOSFOMICINA DOC contiene saccarina.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
La somministrazione concomitante di metoclopramide riduce l'assorbimento orale di fosfomicina. Altri farmaci che aumentano la motilità gastrointestinale possono produrre effetti simili.

La somministrazione concomitante di antiacidi o di sali di calcio induce una riduzione di livelli plasmatici e concentrazioni urinarie di fosfomicina.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se somministrata durante i pasti, l'assorbimento del principio attivo di FOSFOMICINA DOC potrebbe risultare ritardato, con una conseguente lieve diminuzione dei livelli massimi plasmatici e delle concentrazioni urinarie. Per questo motivo se ne consiglia la somministrazione a stomaco vuoto o 2 – 3 ore dopo i pasti.

Problemi specifici relativi all'alterazione dell'INR:
in pazienti in terapia con antibiotici sono stati segnalati numerosi casi di incremento dell'attività degli antagonisti della vitamina K. I fattori di rischio includono gravi infezioni o infiammazioni, l'età e un cattivo stato di salute generale. In queste circostanze è difficile determinare se l'alterazione dell'INR è dovuta alla patologia infettiva o al suo trattamento. Tuttavia certe classi di antibiotici sono più spesso coinvolte in questo fenomeno e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo e alcune cefalosporine.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Nelle donne in stato di gravidanza, il medicinale deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.
Al momento, somministrazioni in dose singola non sono adeguate per trattare le infezioni urinarie nelle donne in gravidanza.
Studi su animali non indicano tossicità per la riproduzione. Fosfomicina attraversa la barriera placentare dei ratti. Non sono stati osservati effetti teratogeni in ratte gravide, ma è stata osservata fetotossicità in coniglie trattate con dosi tossiche di fosfomicina (con effetti sulla microflora intestinale).
Sono disponibili molti dati di sicurezza relativi all'efficacia della fosfomicina in gravidanza. Tuttavia, è disponibile solo una modesta quantità di dati sulle donne in gravidanza e questi non indicano alcuna tossicità fetale/neonatale o malformazioni attribuibili alla fosfomicina.

Allattamento
Fosfomicina è escreta nel latte materno a basse concentrazioni dopo una singola iniezione. Pertanto, in dose singola orale, la fosfomicina può essere usata durante l'allattamento. Durante l'allattamento il medicinale deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Fertilità
Nessun effetto sulla fertilità è stato segnalato negli studi su animali. Non sono disponibili dati sulla specie umana.

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

Non sono stati effettuati studi specifici, tuttavia i pazienti devono essere informati del fatto che sono stati segnalati capogiri. In alcuni pazienti, questo potrebbe influenzare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati
Le più comuni reazioni avverse che si verificano in seguito all'assunzione di una singola dose di fosfomicina trometamolo coinvolgono il tratto gastrointestinale; la diarrea risulta essere l'evento avverso che si manifesta più frequentemente. Questi eventi sono generalmente autolimitanti nella durata e si risolvono spontaneamente.
Nella tabella seguente sono riportate le reazioni avverse segnalate con l'uso di fosfomicina provenienti sia da studi clinici sia dall'esperienza successiva alla commercializzazione, organizzate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. La frequenza degli effetti indesiderati descritti di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse			
	Comuni (≥1/100; <1/10)	**Non comuni (≥1/1.000; <1/100)**	**Rare (≥1/10.000; <1/1.000)**	**Non note**
Infezioni ed infestazioni	Vulvovaginiti		Superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico, ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini	Parestesia		
Patologie cardiache			Tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dispepsia	Vomito, dolore addominale		Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4), inappetenza
Patologie epatobiliari				Transitorio aumento dei livelli plasmatici di fosfati alcalini e di aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, orticaria, prurito		Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento		
Disordini del sangue e del sistema linfatico			Anemia aplastica	Leggero aumento della conta di eosinofili e piastrine, con formazione di petecchie
Patologie dell'occhio				Disturbi della visione
Patologie vascolari				Ipotensione, flebiti

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
Sintomi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'esperienza relativa al sovradosaggio di fosfomicina per via orale è limitata. Tuttavia, con l'uso di fosfomicina per via parenterale, sono stati segnalati casi di ipotonia, sonnolenza, alterazioni elettrolitiche, trombocitopenia e ipoprotrombinemia.
A seguito di assunzione di dosi eccessive di fosfomicina possono manifestarsi sintomi vestibolari, problemi di udito, sapore metallico e calo generale della percezione del gusto.
Trattamento
In caso di sovradosaggio accidentale (5-10 bustine), deve essere seguita una terapia che si basa sul trattamento sintomatico e di supporto. È raccomandato intervenire con una reidratazione al fine di favorire l'eliminazione urinaria del principio attivo.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antibatterico delle vie urinarie. Codice ATC: J01XX01.

Fosfomicina trometamolo, derivato dell'acido fosfonico [mono (2-ammonio-2-idrossimetil-1,3-propandiolo) (2R-cis) (metilossiranil) fosfonato] è un agente antibatterico ad ampio spettro attivo nelle infezioni delle basse vie urinarie.
Fosfomicina trometamolo è attiva nei confronti di Gram positivi e Gram negativi, inclusi ceppi produttori di penicillinasi e germi patogeni di più frequente isolamento nelle infezioni delle vie urinarie (*Escherichia coli*, *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Stafilococcus, Streptococcus* e altri ceppi resistenti).

Meccanismo di azione
Fosfomicina trometamolo è strutturalmente un analogo del fosfoenolpiruvato e inibisce l'enzima fosfoenolpiruvato-transferasi che catalizza la formazione di acido N-acetilmuramico a partire da N-acetilglucosamina e fosfoenolpiruvato. L'acido N-acetilmuramico è necessario alla formazione del peptidoglicano che è un componente sostanziale della membrana della cellula batterica. La fosfomicina ha, quindi, un'azione prevalentemente battericida.

Relazione tra farmacocinetica e farmacodinamica
L'azione terapeutica di fosfomicina dipende sostanzialmente dal periodo durante il quale la concentrazione di principio attivo e superiore alla minima concentrazione inibitoria (MIC).

Meccanismo di resistenza
La resistenza nei confronti di fosfomicina può dipendere dai seguenti meccanismi.
- L'ingresso di fosfomicina nelle cellule batteriche avviene attivamente attraverso due meccanismi di trasporto (sistema glicerin-3-fosfato e sistema esoso-6). Nelle Enterobacteriacee il sistema di trasporto glicerin-3-fosfato potrebbe essere mutato e, di conseguenza, la fosfomicina non è più trasportata all'interno di queste cellule.
- Un altro meccanismo di resistenza, codificato da un plasmide e presente in Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. e Acinetobacter spp., dipende dalla presenza di una specifica proteina, per azione della quale la fosfomicina è metabolizzata e legata al glutatione (GSH).
- Lo Staphylococcus presenta una resistenza alla fosfomicina codificata da un plasmide il cui meccanismo non è stato ancora perfettamente chiarito.
Non è nota resistenza crociata di fosfomicina con altre classi di antibiotici.

Valori limite
I test sulla fosfomicina sono condotti utilizzando diluizioni in serie. La valutazione dei risultati e effettuata sulla base dei valori limite per fosfomicina. Nella tabella seguente sono riportate le concentrazioni minime inibitorie che sono state stabilite per ceppi sensibili e resistenti.

Valori limite di EUCAST (Comitato Europeo sui test di sensibilità antimicrobica)

Agente antibatterico	Sensibile	Resistente
Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prevalenza di resistenza acquisita
La prevalenza di resistenza acquisita di singole specie può variare a livello locale e nel corso del tempo. Pertanto, in particolare per un adeguato trattamento di infezioni severe, è necessario acquisire informazioni sulla situazione relativa alla resistenza. Se, a causa di una situazione locale di resistenza, l'efficacia di fosfomicina è dubbia, è necessario un consulto tra esperti del settore: in particolare, nelle infezioni gravi o in caso di insuccesso terapeutico, è fondamentale una diagnosi microbiologica per l'identificazione dell'agente antibatterico e per definire la sua sensibilità alla fosfomicina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche
Fosfomicina trometamolo è completamente assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale, raggiungendo concentrazioni urinarie efficaci che persistono fino a 36 ore dalla somministrazione di una dose singola.
Il cibo può ritardare l'assorbimento del medicinale, causando, di conseguenza, una lieve riduzione dei picchi plasmatici e delle concentrazioni urinarie che comunque non pregiudicano l'attività antibatterica del medicinale.
Con la somministrazione di 2 o 3 g di fosfomicina si raggiungono concentrazioni plasmatiche di 20-30 mcg/ml.

L'emivita di fosfomicina è di circa 3 ore e non è dipendente dalla dose.

Nel soggetto anziano con ridotta funzionalità renale l'emivita sierica appare leggermente prolungata; le concentrazioni urinarie, tuttavia, subiscono solo trascurabili modificazioni, rispetto all'adulto normale, tali da non suggerire aggiustamenti della posologia.

Fosfomicina non si lega alle proteine plasmatiche, viene escreta immodificata principalmente attraverso le urine.
Alte concentrazioni urinarie (circa 3000 mcg/ml) sono rapidamente raggiunte in 2-4 ore e permangono per almeno 36-48 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza
I test di tossicità subacuta effettuati nel ratto e i test di tossicità cronica effettuati nel cane (dosi fino a 1000 mg/kg) non hanno messo in evidenza effetti tossici su organi e sistemi.
Fosfomicina non ha azione mutagena. Benchè la fosfomicina attraversi la barriera placentare, studi di teratogenesi (ratto, coniglio), di fertilità (ratto) e della tossicità peri e post-natale (ratto) non hanno evidenziato segni di possibili effetti tossici correlati al medicinale.
È stata osservata fetotossicità in coniglie trattate con dosi tossiche di fosfomicina (con effetti sulla microflora intestinale) per la madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti
Saccarina sodica (E954), saccarosio, calcio idrossido (E526), aroma arancio (contiene: maltodestrina, destrosio, gomma arabica (E414), giallo tramonto FCF (E110), idrossianisolo butilato BHA (E320)).

6.2. Incompatibilità
Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità
3 anni.
Dopo la ricostituzione della soluzione il medicinale deve essere somministrato immediatamente.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Buste in carta-polietilene-alluminio-polietilene.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento
Non disperdere nell'ambiente dopo l'uso. Servirsi degli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano - Italia.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
FOSFOMICINA DOC Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina: AIC n. 038516011
FOSFOMICINA DOC Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine: AIC n. 038516023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Agosto 2009.
Data del rinnovo più recente: Agosto 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).