RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
FOSFOMICINA EG 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.

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

3. 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.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione
FOSFOMICINA EG è somministrato come soluzione orale. Il contenuto di una bustina è 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.
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.

Adulti e adolescenti (12-18 anni):
<u>Infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (cistiti, uretriti non gonococciche) sostenute da germi sensibili a fosfomicina</u>
Una bustina da 3 g in un'unica somministrazione giornaliera.
<u>Profilassi delle infezioni del tratto urinario negli interventi chirurgici e nelle manovre diagnostiche transuretrali</u>
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:

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

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

Istruzioni per l'uso
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 EG a stomaco vuoto (un'ora prima o 2-3 ore dopo il pasto), preferibilmente prima del riposo notturno dopo aver vuotato la vescica.

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 d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con FOSFOMICINA EG è buona norma accertarsi della eventuale pregressa storia clinica del paziente relativa a ipersensibilità alla fosfomicina (vedere paragrafo 4.8).
Reazioni di ipersensibilità, che possono essere pericolose per la vita, come anafilassi e shock anafilattico, possono verificarsi durante il trattamento con fosfomicina (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano tali reazioni non deve essere mai assunta nuovamente fosfomicina ed è necessario un trattamento medico adeguato.
Diarrea e colite (inclusa colite pseudomembranosa) associata agli antibiotici è stata segnalata con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa fosfomicina con gravità che può variare dalla diarrea lieve alla colite fatale. La diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo il trattamento con FOSFOMICINA EG (anche a diverse settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica della malattia associata a Clostridium difficile (CDAD). È pertanto importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppino diarrea grave durante o dopo il trattamento con FOSFOMICINA EG. Se viene sospettata o confermata un'infezione da CDAD, deve essere

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).

tempestivamente iniziato un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8). I farmaci inibitori della peristalsi sono controindicati in questa situazione clinica.

Insufficienza renale: concentrazioni urinarie di fosfomicina rimangono efficaci per 48 ore dopo una dose abituale se la clearance della creatinina è superiore a 10 ml/min.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
FOSFOMICINA EG contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Usare con cautela in pazienti con diabete o che seguano una dieta ipocalorica.
FOSFOMICINA EG contiene il colorante giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

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 delle concentrazioni urinarie di fosfomicina.
Il cibo può ritardare l'assorbimento del principio attivo di FOSFOMICINA EG, con conseguente lieve diminuzione del picco dei livelli plasmatici e delle concentrazioni urinarie. È pertanto preferibile assumere il medicinale a stomaco vuoto o circa 2-3 ore dopo i pasti.

Problemi specifici correlati ad alterazioni dell'INR
Sono stati segnalati numerosi casi di aumento dell'attività degli antagonisti della vitamina K in pazienti in trattamento con antibiotici. I fattori di rischio includono grave infezione o infiammazione, l'età e la cattiva condizione di salute generale. In queste circostanze, è difficile determinare se l'alterazione dell'INR sia dovuta alla malattia infettiva o al suo trattamento. Comunque, alcune classi di antibiotici sono più spesso coinvolte e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo ed alcune cefalosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
Negli studi sugli animali non sono stati segnalati effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'uomo.

Gravidanza
Al momento trattamenti con singole dosi non sono adatti al trattamento di infezioni del tratto urinario nelle donne in stato di gravidanza.
Gli studi sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. È disponibile un'ampia quantità di dati di sicurezza relativi all'efficacia della fosfomicina durante la gravidanza. Tuttavia, solo un modesto numero di dati relativi a donne in stato di gravidanza sono disponibili e non indicano che la fosfomicina causi malformazioni o abbia tossicità fetale/neonatale.
Nelle donne in stato di gravidanza, il medicinale deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

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

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

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

Non sono stati eseguiti studi specifici, ma i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati casi di capogiri
Questo può influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari in alcuni pazienti.

4.8 Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati 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 di durata limitata e si risolvono spontaneamente.
La tabella seguente mostra le reazioni avverse segnalate con l'uso di FOSFOMICINA EG, sia da studi clinici che da esperienze post-marketing, organizzati secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA. La frequenza degli effetti indesiderati descritti di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**			
	Comune (≥1/100; <1/10)	**Non comune (≥1/1.000; <1/100)**	**Raro (≥1/10.000; <1/1.000)**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico, ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri	parestesia		
Patologie cardiache			tachicardia	

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, dispepsia	Vomito, dolore addominale		colite da antibiotici (inclusa colite pseudomembranosa) (vedere paragrafo 4.4), inappetenza
Patologie epatobiliari				transitorio aumento dei livelli plasmatici di fosfatasi alcalina e di amino - transferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, orticaria, prurito		angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento		
Patologie del sistema emolinfopoietico			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
L'esperienza relativa a sovradosaggio di fosfomicina per uso orale è limitata. Tuttavia, casi di ipotonia, sonnolenza, disturbi degli elettroliti, trombocitopenia, e ipoprotrombinemia sono stati segnalati con l'uso di fosfomicina per via parenterale.
A seguito di assunzione di dosi eccessive di fosfomicina trometamolo possono manifestarsi sintomi vestibolari, problemi di udito, sapore metallico e calo generale della percezione del gusto.

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).

Trattamento
In caso di sovradosaggio accidentale (5-10 bustine), deve essere seguita una terapia che si basa sul trattamento sintomatico e di supporto. È raccomandata la reidratazione per favorire l'eliminazione urinaria del farmaco.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico delle vie urinarie - 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 dalla 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 è superiore alla minima contrazione 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 Enterobacteriaceae 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 è effettuata sulla base dei valori limite per fosfomicina. Nella tabella seguente sono riportati 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

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

Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	>32 mg/l

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. Benché 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.
E' stata osservata fetotossicità in coniglie trattate con dosi tossiche di fosfomicina (con effetti sulla microflora intestinale) per la madre.

5. 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

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

3 anni.
Dopo la ricostituzione della soluzione il medicinale deve essere assunto immediatamente.

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Bustine in accoppiato quadruplo carta-polietilene-alluminio - polietilene.
Confezioni contenenti 1 o 2 bustine da 3 g di fosfomicina.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136-Milano

7. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
FOSFOMICINA EG Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina A.I.C. n. 038040010
FOSFOMICINA EG Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine A.I.C. n. 038040022

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
21 Agosto 2009

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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).