RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
DANIFOS adulti 3 g granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una bustina contiene:
Principio attivo: fosfomicina g 3,0 (come fosfomicina trometamolo g 5,631).

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, giallo tramonto FCF (E110) e sodio (come saccarina sodica)

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

DANIFOS è indicato per (vedere paragrafo 5.1):

- Il trattamento della cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti (>12 anni)

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

3 g di fosfomicina una volta

Compromissione renale:
L'uso di DANIFOS non è raccomandato in pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min, vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di DANIFOS nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione
Per uso orale.

DANIFOS deve essere assunto a stomaco vuoto (circa 2-3 ore prima o 2-3 ore dopo un pasto), preferibilmente prima di andare a dormire e dopo lo svuotamento della vescica.
La dose deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua e assunta immediatamente dopo la sua preparazione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Prima di iniziare il trattamento con DANIFOS è necessario accertarsi della eventuale pregressa storia clinica del paziente relativa a ipersensibilità alla fosfomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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).

Reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali, compresi anafilassi e shock anafilattico, possono verificarsi durante il trattamento con fosfomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Se si verificano tali reazioni, il trattamento con fosfomicina deve essere immediatamente interrotto e devono essere avviate adeguate misure di emergenza.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*
Con la fosfomicina sono state segnalate colite associata a *Clostridioides difficile* e colite pseudo-membranosa e possono variare in gravità da lieve a potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di fosfomicina. Occorre considerare l'interruzione della terapia con fosfomicina e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di DANIFOS nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. Pertanto, questo medicinale non deve essere utilizzato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni persistenti e pazienti di sesso maschile
In caso di infezioni persistenti, si raccomanda un esame approfondito e una nuova valutazione della diagnosi in quanto ciò è spesso dovuto a infezioni complicate delle vie urinarie o alla prevalenza di patogeni resistenti (per es. Staphylococcus saprophyticus, vedere paragrafo 5.1). In generale, le infezioni del tratto urinario nei pazienti di sesso maschile devono essere considerate come infezioni complicate del tratto urinario (Urinary Tract Infections, UTI) per le quali questo medicinale non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

DANIFOS 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.

DANIFOS contiene il colorante giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

DANIFOS contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metoclopramide:
La somministrazione concomitante di metoclopramide ha dimostrato di ridurre le concentrazioni sieriche e urinarie della fosfomicina e deve essere evitata.

Altri medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale possono produrre effetti simili.

Effetto del cibo:
Il cibo può ritardare l'assorbimento della fosfomicina, con conseguente leggera diminuzione nei livelli del picco plasmatico e nelle concentrazioni urinarie. È pertanto preferibile assumere il medicinale a stomaco vuoto o circa 2-3 ore dopo i pasti.

Problemi specifici relativi all'alterazione dell'INR:
Numerosi casi di aumento dell'attività anticoagulante orale sono stati segnalati in pazienti trattati con terapia antibiotica. I fattori di rischio includono grave infezione o infiammazione, età e scarso stato di salute generale. In queste circostanze, è difficile stabilire se l'alterazione dell'INR sia dovuta alla malattia infettiva o al suo trattamento.
Tuttavia, alcune classi di antibiotici sono più spesso coinvolte e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo e alcune cefalosporine.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza del trattamento con fosfomicina durante il 1° trimestre di gravidanza (n=152). Questi dati finora non sollevano alcun segnale di sicurezza per la teratogenicità. La fosfomicina attraversa la placenta.
Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
DANIFOS deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Allattamento:
La fosfomicina è escreta nel latte materno in basse quantità. Una singola dose di fosfomicina orale può essere utilizzata durante l'allattamento se chiaramente necessario.

Fertilità:
Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In maschi e femmine di ratto, la somministrazione orale di fosfomicina fino a 1000 mg/kg/giorno non ha influenzato la fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi specifici, ma i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri. Ciò può influenzare in alcuni pazienti la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comuni dopo la somministrazione di una singola dose di fosfomicina trometamolo interessano il tratto gastrointestinale, principalmente diarrea.
Questi eventi sono solitamente autolimitati nella durata e si risolvono spontaneamente.

Tabella delle reazioni avverse
La seguente tabella mostra le reazioni avverse che sono state segnalate con l'utilizzo di fosfomicina trometamolo, dalle esperienze della sperimentazione clinica o dalle esperienze post-commericalizzazione,

Gli effetti indesiderati sono elencati in base a sistema corporeo e frequenza utilizzando 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 raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**			
	Comune	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	Vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche compresi shock anafilattico e ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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 del sistema nervoso	Cefalea, capogiri			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale	Vomito		colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4), inappetenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, orticaria, prurito		Angioedema
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia aplastica	leggero aumento della conta di eosinofili e piastrine
Patologie dell'occhio				disturbi della visione
Patologie vascolari				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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio orale di fosfomicina è limitata. Sono stati segnalati casi di ipotonia, sonnolenza, disturbi elettrolitici, trombocitopenia e ipoprotrombinemia con uso parenterale di fosfomicina
In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato (in particolare per i livelli degli elettroliti di plasma/siero) e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La reidratazione è raccomandata per promuovere l'eliminazione urinaria del principio attivo. La fosfomicina viene efficacemente eliminata dall'organismo mediante emodialisi con un'emivita di eliminazione media di circa 4 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; altri antibatterici.
Codice ATC: J01XX01.

Meccanismo d'azione
La fosfomicina esercita un effetto battericida sui patogeni proliferanti, prevenendo la sintesi enzimatica della parete cellulare batterica. La fosfomicina inibisce la prima fase della sintesi intracellulare della parete cellulare batterica bloccando la sintesi del peptidoglicano.
La fosfomicina viene trasportata attivamente nella cellula batterica attraverso due diversi sistemi di trasporto (i sistemi di trasporto glicerolo-3-fosfato ed esoso-6).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica
I dati limitati indicano che la fosfomicina agisce molto probabilmente in un modo tempo-dipendente.

Meccanismo di resistenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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).

Il meccanismo di resistenza principale è una mutazione cromosomica che causa un'alterazione dei sistemi di trasporto della fosfomicina batterica. Ulteriori meccanismi di resistenza, che sono trasportati da plasmidi o trasposoni, causano l'inattivazione enzimatica della fosfomicina legando la molecola al glutatione o tramite scissione del legame carbonio-fosforo nella molecola della fosfomicina, rispettivamente.

Resistenza crociata
La resistenza crociata tra la fosfomicina e altre classi di antibiotici non è nota.

Breakpoint dei test di sensibilità
I breakpoint di sensibilità stabiliti dal Comitato europeo sui test della sensibilità antibatterica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sono come segue (Tabella breakpoint EUCAST versione 10):

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

Specie	Sensibile	Resistente
Enterobacterales	≤ 32 mg/L	>32 mg/L

Prevalenza di resistenza acquisita
La prevalenza di resistenza acquisita di singole specie può variare geograficamente e nel tempo.
Informazioni locali sulla situazione della resistenza sono pertanto necessarie, in particolare al fine di assicurare un adeguato trattamento delle infezioni gravi.
La tabella seguente si basa su dati ottenuti da studi e programmi di sorveglianza. Essa comprende organismi rilevanti per le indicazioni approvate:
Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi gram-negativi
Escherichia coli
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi gram-positivi
Enterococcus faecalis
Microrganismi aerobi gram-negativi
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Specie intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi gram-positivi
Staphylococcus saprophyticus

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo una singola dose per somministrazione orale, la fosfomicina trometamolo ha una biodisponibilità assoluta di circa il 33-53%. Il tasso e l'entità dell'assorbimento sono ridotti dal cibo, ma la quantità totale di principio attivo escreta nell'urina nel tempo è la stessa. Le concentrazioni medie di fosfomicina urinaria sono mantenute al di sopra di una soglia di MIC di 128 µg/ml per almeno 24 ore dopo la dose orale di 3 g sia a digiuno che a stomaco pieno, ma i tempi per raggiungere la massima concentrazione nell'urina sono ritardati di 4 ore. La fosfomicina trometamolo è sottoposta al ricircolo enteroepatico.

Distribuzione
La fosfomicina non sembra essere metabolizzata. La fosfomicina è distribuita ai tessuti, compresi i reni e la parete della vescica. La fosfomicina non è legata alle proteine plasmatiche e attraversa la barriera placentare.

Eliminazione
La fosfomicina è escreta immodificata principalmente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare (il 40-50% della dose si ritrova nell'urina) con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore dopo l'uso orale e in misura minore nelle feci (il 18-28% della dose). Anche se il cibo ritarda l'assorbimento del farmaco, la quantità totale di farmaco escreta nell'urina nel tempo è la stessa.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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

Popolazioni speciali
Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'emivita di eliminazione è aumentata proporzionalmente al grado di insufficienza renale. Le concentrazioni urinarie di fosfomicina in pazienti con funzionalità renale compromessa restano efficaci per 48 ore dopo una dose abituale se la clearance della creatinina è al di sopra di 10 ml/min.
In persone anziane, la clearance della fosfomicina risulta ridotta in linea con la riduzione della funzione renale correlata all'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione.
Non sono disponibili dati sulla carcinogenicità per la fosfomicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Aroma arancio, (contiene: maltodestrina, gomma arabica (E414), giallo tramonto FCF (E110), idrossianisolo butilato BHA (E320)), saccarina sodica, saccarosio, magnesio citrato.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
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
Buste in accoppiato triplo carta-alluminio- polietilene.
Astuccio da 1 o 2 bustine da 3 g.
É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
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

Pharmacare S.r.l.
Via Marghera, 29
20149 - Milano
Italia

8 NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DANIFOS "Adulti 3 g granulato per soluzione orale" – 1 bustina	AIC n. 041355-013
DANIFOS "Adulti 3 g granulato per soluzione orale" – 2 bustine	AIC n. 041355-025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 23 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
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).