

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

InfectoFos 40 mg/ml polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione per infusione contiene 40 mg di fosfomicina.

Ogni flaconcino 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, per soluzione in 50 ml di solvente. Ogni flaconcino 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, per soluzione in 100 ml di solvente. Ogni flaconcino 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, per soluzione 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

InfectoFos è indicato in tutti i gruppi di età per il trattamento delle seguenti infezioni quando non sia considerato opportuno il ricorso agli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il loro trattamento iniziale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- infezioni complicate del tratto urinario
 - endocardite infettiva
 - infezioni ossee e articolari
 - polmonite contratta in ospedale, compresa la polmonite associata a ventilazione
 - infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
 - meningite batterica
 - infezioni complicate intra-addominali
 - batteriemia che si verifica in associazione con, o si sospetta sia associata a, qualsiasi delle infezioni sopra elencate.
- Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera di fosfomicina è determinata in base a indicazione, gravità e sito di infezione, sensibilità del/i patogeno/i alla fosfomicina e funzionalità renale. Nei bambini, è inoltre determinata in base all'età e al peso corporeo.

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

Le linee guida generali di dosaggio per adulti e adolescenti con clearance della creatinina stimata > 80 ml/min sono come segue:

Tabella 1 – Dosaggio in adulti e adolescenti con CrCl > 80 ml/min

Indicazione	Dose giornaliera
Infezione complicata del tratto urinario	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Endocardite infettiva	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Infezioni ossee e articolari	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Polmonite contratta in ospedale, compresa la polmonite associata a ventilazione	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Meningite batterica	16–24 g ^a suddivisi in 3–4 dosi
Infezioni complicate intra-addominali	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi
Batteriemia che si verifica in associazione con, o si sospetta sia associata a, qualsiasi delle infezioni sopra elencate	12–24 g ^a suddivisi in 2–3 dosi

Le singole dosi non devono superare gli 8 g.

^a Il regime ad alta dose in 3 dosi divise deve essere utilizzato in caso di infezioni gravi che sia previsto o noto siano causate da batteri meno sensibili.

Vi sono limitati dati di sicurezza in particolare per dosi superiori a 16 g/giorno. Si consiglia particolare cautela quando tali dosi sono prescritte.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve prendere in considerazione il tipo di infezione, la gravità dell'infezione e la risposta clinica del paziente.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani devono essere utilizzate le dosi raccomandate per gli adulti. Si raccomanda cautela quando si prende in considerazione l'uso di dosi all'estremità superiore dell'intervallo raccomandato (vedere anche le raccomandazioni relative al dosaggio per i pazienti con funzionalità renale compromessa).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti entro clearance della creatinina stimata tra 40–80 ml/min. Tuttavia, si deve prestare cautela in questi casi, in particolare se sono considerate dosi all'estremità superiore dell'intervallo raccomandato. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, la dose di fosfomicina deve essere aggiustata in base al grado di compromissione renale. La titolazione della dose deve essere basata sui valori di clearance della creatinina. La Tabella 2 mostra gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con CrCl inferiore a 40 ml/min:

Tabella 2 – Aggiustamenti della dose per i pazienti con CrCl inferiore a 40 ml/min

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

^a La dose viene espressa come una percentuale della dose che sarebbe stata considerata appropriata se la funzionalità renale del paziente fosse normale come calcolato in base alla formula di Cockcroft-Gault.

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

Pazienti sottoposti a terapia renale sostitutiva

Pazienti sottoposti a dialisi cronica intermittente (ogni 48 ore) devono ricevere 2 g di fosfomicina alla fine di ogni sessione dialitica. Durante l'emofiltrazione veno-venosa continua (post-diluzione), la fosfomicina è eliminata in modo efficace. I pazienti sottoposti a CVWHF post-diluzione non richiederanno alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Le raccomandazioni sulla dose sono basate su dati molto limitati.

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

Il dosaggio della fosfomicina nei bambini deve essere stabilito in base a età e peso corporeo (body weight, BW):

Tabella 3 – Dosaggio nei bambini e nei neonati

Età/Peso	Dose Giornaliera
Neonati prematuri (età < 40 settimane)	100 mg/kg BW suddivisi in 2 dosi
Neonati (età 40–44 settimane)	200 mg/kg BW suddivisi in 3 dosi
Lattanti di 1-12 mesi (fino a 10 kg BW)	200-300 mg/kg BW ^b suddivisi in 3 dosi
Lattanti e bambini di età compresa tra 1 ≤ 12 anni (10 ≤ 40 kg BW)	200-400 mg/kg BW ^b suddivisi in 3-4 dosi

^a Somma di età gestazionale e postnatale

^b Il regime ad alta dose può essere considerato per le infezioni gravi e/o le infezioni serie (come la meningite), in particolare quando sia noto o si sospetta siano causate da organismi con sensibilità moderata.

Non è possibile fornire una raccomandazione posologica per i bambini con compromissione renale.

Modo di somministrazione

InfectoFos è destinato per l'uso endovenoso. La durata dell'infusione deve essere di almeno 15 minuti per la confezione da 2 g, di almeno 30 minuti per la confezione da 4 g, e di almeno 60 minuti per la confezione da 8 g. Poiché possono derivare effetti dannosi da una somministrazione endoarteriosa accidentale di prodotti non specificamente raccomandati per terapia endoarteriosa, è essenziale garantire che la fosfomicina venga somministrata solo in vena. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

Rischio di selezione di resistenza e necessità di terapia di combinazione

In vitro, è stato scoperto che la fosfomicina seleziona rapidamente mutanti resistenti. Inoltre, in studi clinici, l'uso endovenoso di fosfomicina in monoterapia è stato associato a selezione di resistenza. Laddove possibile, si raccomanda che la fosfomicina sia somministrata come parte di un regime farmacologico antibatterico combinato per ridurre il rischio di selezione di resistenza.

Limiti dei dati clinici

I dati clinici a supporto dell'uso endovenoso di fosfomicina per il trattamento di alcune delle indicazioni elencate sono limitati dalla mancanza di adeguate sperimentazioni controllate randomizzate. Inoltre, sono stati usati diversi regimi di dosaggio e nessun regime di dosaggio endovenoso singolo è stato fortemente supportato da dati di sperimentazioni cliniche. Si raccomanda che la fosfomicina sia selezionata per trattare le indicazioni elencate solo quando non sia considerato opportuno il ricorso agli agenti antibatterici comunemente raccomandati per il loro trattamento iniziale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali, compresi anafilassi e shock anafilattico, possono verificarsi nel corso del 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 associate 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.

Livelli di sodio e di potassio e rischio di sovraccarico di sodio

I livelli di sodio e di potassio devono essere monitorati regolarmente nei pazienti trattati con fosfomicina, in particolare durante un trattamento prolungato. Dato l'alto contenuto di sodio (0,32 grammi) per grammo di fosfomicina, il rischio di ipernatriemia e sovraccarico di liquidi devono essere valutati prima di iniziare il trattamento, specialmente nei pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia o comorbidità preesistenti, come la sindrome nefrosica, cirrosi epatica, ipertensione, iperaldosteronismo, edema polmonare o ipoalbuminemia, nonché nei neonati soggetti a restrizione di sodio. Si raccomanda una dieta a basso contenuto di sodio durante il trattamento. Si possono inoltre considerare un aumento della durata dell'infusione e/o una riduzione della dose individuale (con somministrazione più frequente). La fosfomicina può diminuire i livelli di potassio nel siero o nel plasma, pertanto occorre sempre considerare l'uso di un integratore di potassio.

Reazioni ematologiche (compresa agranulocitosi)

Nei pazienti che ricevono fosfomicina per via endovenosa si sono verificate reazioni ematologiche, tra cui neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, la conta leucocitaria deve essere monitorata a intervalli regolari e, se tali reazioni dovessero manifestarsi, occorre avviare un adeguato trattamento medico.

Compromissione renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, occorre adeguare il dosaggio in base al grado di insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

1 g di fosfomicina (equivalente a 1,32 g di fosfomicina disodica) contiene 14 mmol (320 mg) di sodio, equivalente al 16% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ogni flaconcino con 2 g di fosfomicina contiene 28 mmol (640 mg) di sodio, ogni flaconcino con 4 g di fosfomicina contiene 56 mmol (1.280 mg) di sodio e ogni flaconcino con 8 g di fosfomicina contiene 112 mmol (2.560 mg) di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Preoccupazioni specifiche relative allo squilibrio dell'INR:

Numerosi casi di aumento dell'attività anticoagulante orale sono stati segnalati in pazienti trattati con terapia antibiotica. La gravità dell'infezione o dell'infiammazione, l'età del paziente e lo stato di salute generale sembrano essere fattori di rischio. In queste circostanze, è difficile stabilire in quale misura la stessa infezione o il suo trattamento rivestano un ruolo nello squilibrio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR). Tuttavia, alcune classi di antibiotici sono più coinvolte, in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo e alcune cefalosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso endovenoso di fosfomicina somministrata a donne in gravidanza. La fosfomicina attraversa la placenta. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La fosfomicina, quindi, non deve essere prescritta a donne in gravidanza, a meno che i benefici superino i rischi.

Allattamento

Dopo la somministrazione di fosfomicina, sono state trovate basse quantità nel latte umano. Sono disponibili solo scarse informazioni sull'utilizzo di fosfomicina durante l'allattamento; pertanto, questo trattamento non è raccomandato come prima scelta per una donna che allatta, specialmente se sta allattando un bambino nato prematuro o un neonato. Non è stato dimostrato alcun rischio specifico per un bambino allattato; tuttavia, come con altri antibiotici, occorre prendere in considerazione un rischio potenziale di alterazioni nella flora intestinale del lattante.

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 (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi specifici, ma occorre comunicare ai pazienti che sono state segnalate confusione e astenia. 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 comunemente segnalate durante il trattamento sono eruzione cutanea eritematosa, squilibri ionici (vedere paragrafo 4.4), reazioni nel sito di iniezione, disgeusia e disturbi gastrointestinali. Altre importanti reazioni avverse comprendono shock anafilattico, colite associata agli antibiotici e riduzione della conta dei globuli bianchi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati in base al sistema corporeo e frequenza utilizzando la seguente convenzione:

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. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse da farmaci
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Sono state riportate agranulocitosi (transitoria), leucopenia, trombocitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni anafilattiche comprese shock anafilattico e ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune Non comune	Disgeusia Cefalea
Esami diagnostici	Comune	Ipernatremia, ipokaliemia* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune Non nota	Nausea, vomito, diarrea Colite associata ad antibiotici (vedere paragrafo 4.4)
Patologie epatobiliari	Non comune Non nota	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (transitorio), aumento delle transaminasi (ALAT, ASAT), aumento della gamma-GT Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune Non nota	Eruzione eritematosa Eruzione cutanea Angioedema, prurito, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Flebite in sede di iniezione Astenia

* vedere paragrafo di seguito (Descrizione di reazioni avverse selezionate)

Descrizione di reazioni avverse selezionate:

L'ipokaliemia può causare sintomi diffusi come debolezza, stanchezza o edema e/o contrazione muscolare. Forme gravi possono causare iporiflessia e aritmia cardiaca. L'ipernatriemia può essere associata a sete, ipertensione e segni di sovraccarico di liquidi come edema (vedere paragrafo 4.4). Forme gravi possono causare confusione, iperreflessia, convulsioni e coma.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili informazioni di sicurezza limitate sulla popolazione pediatrica. Si può prevedere che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse siano simili a quelle 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio 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 esosio-6).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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 della concentrazione minima inibente (Minimum Inhibitory Concentration, MIC), stabiliti dal Comitato europeo sui test della sensibilità antibatterica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sono come segue (Tabella breakpoint EUCAST versione 10):

Specie	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Sensibilità

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. Le informazioni che seguono forniscono solo una guida approssimativa sulla probabilità che un microrganismo sia sensibile o meno alla fosfomicina.

Specie comunemente sensibili

Microrganismi aerobi Gram-positivi

Staphylococcus aureus

Microrganismi aerobi Gram-negativi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Microrganismi anaerobi

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema

Microrganismi aerobi Gram-positivi

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Microrganismi aerobi Gram-negativi

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Microrganismi anaerobi Gram-positivi

Clostridium spp.

Specie intrinsecamente resistenti

Microrganismi aerobi gram-positivi

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Microrganismi aerobi gram-negativi

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Microrganismi aerobi gram-negativi

Bacteroides spp.

Altri Microrganismi

Chlamydia spp.

Chlamydomonas spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica

Una singola infusione endovenosa di 4 g e 8 g di fosfomicina in giovani uomini sani ha determinato concentrazioni sieriche massime (C_{max}) di circa 200 e 400 µg/ml, rispettivamente. L'emivita sierica è stata di circa 2 ore. In soggetti anziani e/o soggetti di sesso maschile e femminile in condizioni critiche, singole dosi endovenose di 8 g di fosfomicina hanno indotto C_{max} ed emivita plasmatica medie di circa 350–380 µg/ml e 3,6–3,8 h, rispettivamente.

Distribuzione

Il volume apparente della distribuzione di fosfomicina è di circa 0,30 l/kg di peso corporeo. La fosfomicina è ben distribuita ai tessuti. Alte concentrazioni vengono raggiunte in occhi, ossa, secrezioni delle ferite, muscolatura, cute, sottocute, polmoni e bile. Nei pazienti con meningi infiammate, le concentrazioni nel liquido cerebrospinale raggiungono circa il 20–50% dei corrispondenti livelli sierici. La fosfomicina attraversa la barriera placentare. Sono state trovate basse quantità nel latte materno (circa l'8% delle concentrazioni sieriche). Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

Metabolismo

La fosfomicina non è metabolizzata dal fegato e non è sottoposta alla circolazione enteroepatica. Nessun accumulo è, pertanto, atteso in pazienti con insufficienza epatica.

Eliminazione

L'80–90% della quantità di fosfomicina somministrata ad adulti sani viene eliminato per via renale entro 12 ore dopo una singola somministrazione endovenosa. Una piccola quantità dell'antibiotico si trova nelle feci (0,075%). La fosfomicina non viene metabolizzata, ovvero il composto biologicamente attivo è eliminato. Nei pazienti con funzionalità renale normale o da lievemente a moderatamente compromessa (clearance della creatinina \geq 40 ml/min), circa il 50-60% della dose complessiva è escreto entro le prime 3-4 ore.

Linearità

La fosfomicina mostra un comportamento di farmacocinetica lineare dopo l'infusione endovenosa di dosi utilizzate terapeuticamente.

Popolazioni speciali

Nelle popolazioni speciali sono disponibili dati molti limitati.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose esclusivamente in base all'età. Tuttavia, la funzionalità renale deve essere valutata e la dose deve essere ridotta se vi è evidenza di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della fosfomicina nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 15 anni, nonché nei neonati a termine con funzionalità renale normale, è generalmente simile a quella di soggetti adulti sani. Tuttavia, nei neonati e nei lattanti fino a un massimo di 12 mesi sani a livello renale, la velocità di filtrazione glomerulare è fisiologicamente diminuita rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. Ciò è associato a un prolungamento dell'emivita di eliminazione della fosfomicina a seconda dello stadio della maturazione renale.

Insufficienza renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'emivita di eliminazione è aumentata proporzionalmente al grado di insufficienza renale. I pazienti con valori di clearance della creatinina di 40 ml/min o inferiori richiedono aggiustamenti della dose (vedere anche paragrafo 4.2. "Compromissione renale" per ulteriori dettagli). In uno studio che ha esaminato 12 pazienti sotto CVWHF sono stati impiegati emofiltrati tradizionali di polietere-sulfone con una superficie di membrana di 1,2m² e una velocità media di ultrafiltrazione di 25 ml/min. In questo contesto clinico, i valori medi della clearance plasmatica e dell'emivita di eliminazione plasmatica sono stati 100 ml/min e 12h rispettivamente.

Insufficienza epatica

Non vi è alcuna necessità di aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica dal momento che la farmacocinetica della fosfomicina rimane inalterata in questo gruppo di pazienti.

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

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 finale 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 preparazione 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 della soluzione per infusione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma (gomma bromobutilica) e capsula di chiusura a strappo

- 2 g (in flaconcino da 30 ml), in confezioni da 10 flaconcini ciascuna
 - 4 g (in flaconcino da 30 ml), in confezioni da 10 flaconcini ciascuna
 - 8 g (in flaconcino da 50 ml), in confezioni da 1 o 10 flaconcini 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

InfectoFos deve essere ricostituito e diluito prima della somministrazione. Come solvente per la ricostituzione e la diluizione è possibile usare acqua per preparazioni iniettabili e un'infusione di glucosio da 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%). Non usare solventi contenenti cloruro di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Ricostituzione

Prima della ricostituzione agitare il flaconcino per smuovere la polvere. Ricostituire i flaconcini da 2 g o 4 g con 20 ml e il flaconcino da 8 g con 40 ml di solvente. Agitare bene per sciogliere. Quando la polvere è disciolta, si sviluppa un lieve calore.

Attenzione: questa soluzione intermedia non è destinata all'infusione diretta. Prelevare tutta la soluzione dal flaconcino originale. Trasferire la soluzione prelevata in una sacca per infusione o altro contenitore per infusione adatto per l'ulteriore diluizione, come descritto di seguito.

Diluizione

Trasferire il contenuto ricostituito di flaconcini da 2 g in un contenitore per infusione con ulteriori 30 ml di solvente.

Trasferire il contenuto ricostituito di flaconcini da 4 g in un contenitore per infusione con ulteriori 80 ml di solvente.

Trasferire il contenuto ricostituito di flaconcini da 8 g in un contenitore per infusione con ulteriori 160 ml di solvente.

La soluzione per infusione risultante è limpida e da incolore a leggermente giallognola.

Valore di spiazzamento

I valori di spiazzamento per le soluzioni 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 utilizzi l'intero volume della soluzione finale diluita.

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. 043646049 - "40mg/ml Polvere per soluzione per infusione"
10 Flaconcini in vetro da 2 g/50ml

AIC n. 043646052 - "40mg/ml Polvere per soluzione per infusione"
10 Flaconcini in vetro da 4g/100ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2022

InfectoFos® (fosfomicina disodica) e.v. 40 mg/ml polvere per soluzione per infusione. 10 flaconcini in vetro 4 g/100 ml

A.I.C. n. 043646052 - Classe H - Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa) euro 307,00 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa) euro 506,67

InfectoFos® (fosfomicina disodica) e.v. 40 mg/ml polvere per soluzione per infusione. 10 flaconcini in vetro 2 g/50 ml

A.I.C. n. 043646049 - Classe H - Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa) euro 153,50 Prezzo al pubblico (I.V.A. inclusa) euro 253,34

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