

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fosfomicina Sandoz Adulti 3 g granulato per soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Fosfomicina Sandoz Adulti 3 g granulato per soluzione orale*

Una bustina contiene:

Principio attivo: fosfomicina 3 g (come fosfomicina trometamolo g 5,631)

Eccipienti con effetti noti:

Ogni bustina contiene 2,213 g di saccarosio e 1,79 mg di sodio 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

Fosfomicina Sandoz è indicato per (vedere paragrafo 5.1)

- il trattamento della cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti (>12 anni).
- La profilassi antibiotica perioperatoria per la biopsia prostatica transrettale nell'uomo adulto.

E' necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Posologia*

*Cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti (> 12 anni di età):*

3 g di fosfomicina una volta.

*Profilassi antibiotica perioperatoria per la biopsia prostatica transrettale:*

3 g di fosfomicina 3 ore prima della procedura e 3 g di fosfomicina 24 ore dopo la procedura.

*Compromissione renale:*

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

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Fosfomicina Sandoz nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Per l'indicazione di cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti, Fosfomicina Sandoz 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 nel paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prima di iniziare il trattamento con Fosfomicina Sandoz è buona norma accertarsi della eventuale pregressa storia clinica del paziente relativa a ipersensibilità alla fosfomicina (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

#### 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 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 Fosfomicina Sandoz nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Pertanto questo medicinale non deve essere usato 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 (ad 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 per le quali questo medicinale non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Fosfomicina Sandoz contiene 2,213 g di saccarosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Fosfomicina Sandoz contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per <dose>, cioè essenzialmente

'senza sodio'. 1 mmol di sodio (Na) = 23 mg Na = 58,4 mg di sale NaCl.

Questa informazione si riferisce al valore soglia basato sul quantitativo totale di sodio nel medicinale.

### **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. E' 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 eseguiti studi di interazione con gli adulti.

#### **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 isolano 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).

Fosfomicina Sandoz deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

**Allattamento**

La fosfomicina è escreta nel latte umano 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-commercializzazione.

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

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); 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.

Classificazioni e organo-sistemica	Reazioni avverse			
	Comuni	Non comuni	Rare	Non note
Infezioni ed infestazioni	vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche, incluso shock anafilattico, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)
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 <https://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: Antibatterico per uso sistemico; Altri antibatterici - 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 e farmacodinamica

I dati limitati indicano che la fosfomicina agisce molto probabilmente 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 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):.

Specie	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 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 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 18-18% della dose). Anche se il cibo ritarda l'assorbimento del farmaco, la quantità totale di farmaco escreta nell'urina nel tempo è la stessa.

### 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.

Negli anziani in persone anziane, la clearance della fosfomicina è risultata 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 cancerogenicità per la fosfomicina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti



Aroma mandarino (contiene: maltodestrina, gomma arabica, acido ascorbico, butilidrossianisolo)  
Aroma arancia (contiene: maltodestrina, gomma arabica)  
Saccharina sodica (E954)  
Saccharosio

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

## **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.

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustina in accoppiato surlyn/alluminio /polietilene a bassa densità/carta.

Ogni confezione contiene 1 o 2 bustine da 3 g.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

Sandoz S.p.A

Largo U. Boccioni, 1

21040 Origgio (VA)

## **8 . NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FOSFOMICINA Sandoz Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina:

A.I.C. 037273036

FOSFOMICINA Sandoz Adulti 3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine:

A.I.C. 037273048

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11 dicembre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**