

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fosfomicina Zentiva 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.

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

Fosfomicina Zentiva 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)

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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 (bustine da 3 g).
-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Reazioni di ipersensibilità, inclusi anafilassi e shock anafilattico, si possono verificare durante il trattamento con fosfomicina e possono essere pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.8). Se tali reazioni si verificano, la fosfomicina non deve mai più essere ri-somministrata ed è necessario un trattamento medico appropriato.

E' stata riscontrata diarrea associata ad antibiotico con l'uso della quasi totalità degli agenti antibatterici, inclusa fosfomicina e può essere in un range di gravità da lieve diarrea a colite fatale. La diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sangue, durante o dopo il trattamento con Fosfomicina Zentiva (incluse alcune settimane dopo il trattamento), può essere sintomatica di malattia associata a *Clostridium difficile* (CDAD). E' pertanto importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppano grave diarrea durante o dopo il trattamento con Fosfomicina Zentiva. Se CDAD è sospetta o confermata, deve essere intrapreso, senza ritardo, un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8). I medicinali anti-peristaltici sono controindicati in questa situazione clinica.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Fosfomicina Zentiva contiene saccarosio. Il suo uso non è raccomandato in pazienti con rara intolleranza ereditaria al fruttosio, affetti da malassorbimento glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi. Usare con cautela in pazienti con diabete o che seguono una dieta ipocalorica.

Fosfomicina Zentiva 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 dei livelli plasmatici e concentrazioni urinarie di fosfomicina.

Il cibo può ritardare l'assorbimento del principio attivo di Fosfomicina Zentiva con conseguente lieve diminuzione del picco dei livelli plasmatici e le concentrazioni urinarie. E' pertanto preferibile assumere il medicinale a stomaco vuoto oppure 2 – 3 ore dopo i pasti.

Specifici problemi relativi all'alterazione dell'INR

Sono stati riscontrati numerosi casi di aumentata attività degli antagonisti della vitamina K in pazienti che assumono antibiotici. I fattori di rischio includono infezione grave o infiammazione, l'età e la salute cagionevole in generale. In presenza di queste circostanze, è difficile determinare se l'alterazione dell'INR è dovuta alla malattia infettiva o al suo trattamento. Tuttavia, certe classi di antibiotici sono più spesso coinvolte e in particolare: fluorochinoloni, macrolidi, cicline, cotrimoxazolo e alcune cefalosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Nessun effetto sulla fertilità è stato riportato negli studi sugli animali. Non ci sono dati disponibili sull'uomo.

Gravidanza

Al momento, i trattamenti in singola dose non sono adatti per trattare le infezioni del tratto urinario in donne in stato di gravidanza.

Gli studi su animali non indicano tossicità riproduttiva.

E' disponibile un'ampia quantità di dati di sicurezza relativi all'efficacia della fosfomicina trometamolo 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 trometamolo 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.

Allattamento

Fosfomicina trometamolo è escreta nel latte materno umano in basse quantità dopo singola iniezione. Pertanto la fosfomicina trometamolo può essere usata durante l'allattamento al seno, dopo singola dose orale. Comunque 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 avvertiti che sono stati riscontrati capogiri. Questo può influenzare la capacità di alcuni pazienti di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse (ADR) che si verificano in seguito all'assunzione di una singola dose di fosfomicina trometamolo coinvolgono il tratto gastrointestinale; la diarrea risulta essere la reazione avversa che si manifesta più frequentemente.

La tabella seguente elenca le ADR che sono state riportate con l'uso di fosfomicina sia negli studi clinici che nell'esperienza post-marketing, organizzate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. La frequenza delle categorie riportate fa riferimento alla 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 ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse da farmaco			
	Comune (≥1/100; <1/10)	Non comune (≥1/1.000; <1/100)	Raro (< 1/1.000)	Non nota
Infezioni ed infestazioni	vulvovaginiti		superinfezioni sostenute da batteri resistenti	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni allergiche	reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico, ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri	parestesia		
Patologie cardiache			tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma, broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, dispepsia	vomito, dolore addominale		colite associata ad antibiotico (vedere paragrafo 4.4), inappetenza
Patologie epatobiliari				transitorio aumento dei livelli plasmatici di fosfati alcalini 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		
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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa a sovradosaggio di fosfomicina trometamolo somministrata per via orale è limitata. Tuttavia casi di ipotonia, sonnolenza, alterazioni degli elettroliti, trombocitopenia e ipotrombinemia sono stati riscontrati con l'uso perenterale di fosfomicina trometamolo.

Sintomi

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.

Trattamento

In caso di sovradosaggio accidentale (5-10 bustine), deve essere seguita una terapia che si basa sul trattamento sintomatico e di supporto. Si raccomanda di favorire l'eliminazione urinaria del principio attivo mediante adeguata somministrazione di liquidi.

5. 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)-(metilossirani) 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 è 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 gliceril-3-fosfato e sistema esosio-6). Nelle Enterobacteriaceae il sistema di trasporto gliceril-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
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. 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

Aroma mandarino (contiene: maltodestrina, gomma arabica, acido ascorbico, butilidrossianisolo)

Aroma arancia (contiene: maltodestrina, gomma arabica)

Saccarina sodica (E954)

Saccarosio

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.

Non conservare a temperatura superiore ai 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 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio, 37/B
20158 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3 g granulato per soluzione orale - 1 bustina	A.I.C. 037031034
3 g granulato per soluzione orale - 2 bustine	A.I.C. 037031046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05.11.2008 – Rinnovo: 12.12.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco