

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afastural, 3 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fosfomycyna

Każda saszetka jednodawkowa zawiera 5631 mg fosfomycyny z trometamolem, co odpowiada 3 g fosfomycyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda saszetka jednodawkowa zawiera 1,923 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego.
Biały lub szarawy granulat w saszetce jednodawkowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Afastural jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrych niepowikłanych zakażeń dolnych dróg moczowych u dorosłych, wywoływanych przez drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na fosfomycynę.

Produkt Afastural jest wskazany do stosowania w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów poddawanych diagnostycznym i chirurgicznym zabiegom przezcewkowym.

Należy przestrzegać obowiązujących oficjalnych zaleceń dotyczących prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Niepowikłane zakażenia dolnych dróg moczowych: jedna saszetka (3 g).

Profilaktyka okołozabiegowa zakażeń dróg moczowych: jedna saszetka 3 g 3 godziny przed zabiegiem i jedna saszetka 3 g 24 godziny po zabiegu.

Dzieci

Fosfomycyna z trometamolem w dawce 3 g nie nadaje się do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Produkt Afastural jest przeznaczony do stosowania doustnego i należy go przyjmować na czczo, najlepiej wieczorem przed pójściem do łóżka, po opróżnieniu pęcherza moczowego.

Zawartość saszetki należy rozpuścić w szklance wody i wypić bezpośrednio po przygotowaniu.

Instrukcję rozpuszczania produktu leczniczego przed przyjęciem podano w punkcie 6.6.

Pacjenci w podeszłym wieku i z zaburzeniami czynności nerek

Fosfomycyna z trometamolem jest przede wszystkim wydalana przez nerki. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania tego antybiotyku pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu Afastural jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min)
- u pacjentów poddawanych hemodializom

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm może opóźniać wchłanianie substancji czynnej leku, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia maksymalnego we krwi i w moczu. W związku z tym produkt Afastural należy przyjmować na czczo – albo najpóźniej 1 godzinę przed posiłkami, albo co najmniej 2 godziny po posiłkach.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Donoszono o przypadkach poantybiotykowego zapalenia okrężnicy (w tym rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy) związanego ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum, w tym fosfomycyny z trometamolem; dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których rozwinię się ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia fosfomycyną z trometamolem. W takiej sytuacji należy natychmiast podjąć odpowiednie leczenie. Przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Produkt zawiera 1,923 g sacharozy na każdą saszetkę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że jednoczesne podawanie metoklopramidu powoduje zmniejszenie stężenia fosfomycyny w surowicy i w moczu, w związku z czym należy go unikać.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania fosfomycyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach, w których stosowano fosfomycynę z trometamolem (w postaci użytej w produkcie Afastural), nie wykazano zagrożeń dla płodu.

We wcześniejszych badaniach na szczurach wykazano toksyczność dla płodu po podaniu soli wapniowej i sodowej fosfomycyny w maksymalnych ocenianych dawkach (około 25 razy większych od dawek leczniczych). Nie obserwowano jednak toksycznego wpływu na płód po podawaniu leku w mniejszych dawkach u szczurów i po którejkolwiek z dawek badanych

na królikach. Fosfomycynę należy podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Fosfomycyna przenika do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy odstawić produkt Afastural/zrezygnować z jego stosowania, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie są dostępne dane kliniczne; potencjalne ryzyko dla ludzi jest w związku z tym nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Istnieją jednak pewne działania niepożądane związane ze stosowaniem tego produktu, takie jak zawroty głowy i zmęczenie, które mogą tę zdolność u pacjentów ograniczać (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i konwencją klasyfikowania częstości występowania przyjętymi w słowniku MedDRA:

bardzo często:	($\geq 1/10$)
często:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często:	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
rzadko:	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
bardzo rzadko:	($< 1/10\ 000$)
częstość nieznana:	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Čzęstość nieznana	wstrząs anafilaktyczny reakcje alergiczne
-------------------	--

Zaburzenia układu nerwowego

Čzęsto	bóle głowy zawroty głowy parestezje
Niezbyt często	

Zaburzenia serca

Rzadko	częstoskurcz
--------	--------------

Zaburzenia naczyńiowe

Čzęstość nieznana	niedociśnienie
-------------------	----------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Čzęstość nieznana	astma
-------------------	-------

Zaburzenia żołądka i jelit

Čzęsto	objawy dyspeptyczne
Niezbyt często	biegunka nudności wymioty bóle brzucha
Čzęstość nieznana	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często	wysypka pokrzywka
----------------	----------------------

Rzadko	świąd
Częstość nieznana	swędzenie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	obrzęk naczyńioruchowy
Często	zapalenie sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	zmęczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu fosfomycyny obserwowano następujące objawy: uszkodzenie narządu przedsionkowego, pogorszenie słuchu, metaliczny smak w ustach i ogólne pogorszenie odczuwania smaku.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Należy zwiększyć wydalanie leku z moczem poprzez doustne podawanie dużych ilości płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne.

Kod ATC: J01XX01

Fosfomycyna z trometamolem jest podawaną doustnie solą fosfomycyny, pochodną epoksydową kwasu fosfonowego.

Mechanizm działania

Fosfomycyna z trometamolem jest antybiotykiem o szerokim spektrum, pochodną kwasu fosfonowego.

Hamuje aktywność enzymu transferazy fosfoenolopirogronianowej, który katalizuje tworzenie kwasu N-acetylmuraminowego z N-acetylo-aminoglukozy i fosfoenolopirogronianu. Kwas N-acetylmuraminowy jest potrzebny do budowy peptydoglikanu, niezbędnego składnika ściany komórkowej bakterii. Fosfomycyna wykazuje przede wszystkim działanie bakteriobójcze.

Stosunek FK/FD

Ograniczone dane wskazują na to, że fosfomycyna działa najprawdopodobniej w sposób zależny od czasu.

Mechanizmy powstawania oporności

Oporność na fosfomycynę może się rozwinąć w jednym z wymienionych poniżej mechanizmów.

- Fosfomycyna jest aktywnie wprowadzana do wnętrza komórki bakteryjnej z udziałem dwóch różnych układów transportowych (glicerolo-3-fosforanu i heksozy-6). U bakterii z rodzaju *Enterobacteriaceae* układ transportu glicerolo-3-fosforanu może zostać zmieniony w taki sposób, że fosfomycyna nie będzie już transportowana do komórki.
- Inny mechanizm kodowany na plazmidzie, występujący u bakterii *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. oraz *Acinetobacter* spp., bazuje na obecności określonego białka, które powoduje zmetabolizowanie fosfomycyny i związanie się jej z glutationem (GSH).
- U gronkowców występuje również oporność na fosfomycynę kodowana przez plazmidy. Dokładny mechanizm rozwoju oporności nie został dotychczas ustalony.

Nie wiadomo, z jaką częstością występuje oporność krzyżowa na fosfomycynę i inne grupy antybiotyków.

Stężenia graniczne

Kliniczne stężenia graniczne doustnej fosfomycyny MIC wg EUCAST, pozwalające na dokonanie podziału na drobnoustroje antybiotykowrażliwe (S) i oporne (R) na lek są następujące:

- *Enterobacteriaceae* S≤32 mikrogramy/ml, R>32 mikrogramy/ml
- W przypadku innych gatunków nie określono stężenia granicznego MIC.

Antybiotykowrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej u pojedynczego gatunku może być zmienne geograficznie i wykazywać zmienność w czasie. Konieczne są w związku z tym lokalne informacje na temat stanu oporności – zwłaszcza w celu podjęcia prawidłowego leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli skuteczność fosfomycyny jest wątpliwa z uwagi na lokalne przypadki oporności, zaleca się odbycie konsultacji w sprawie leczenia z ekspertem. Zwłaszcza w przypadku ciężkiego zakażenia lub niepowodzenia terapeutycznego zaleca się przeprowadzenie diagnostyki mikrobiologicznej wskazującej drobnoustrój chorobotwórczy i jego wrażliwość na fosfomycynę.

Informacje przedstawione poniżej pozwalają jedynie w przybliżonym stopniu określić prawdopodobieństwo wrażliwości danego mikroorganizmu na fosfomycynę lub jej braku.

Gatunki często wrażliwe:

Gram-dodatnie tlenowce

*Staphylococcus saprophyticus**

Gram-ujemne tlenowce

Escherichia coli

Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta:

Gram-dodatnie tlenowce

Enterococcus faecalis

Gram-ujemne tlenowce

Proteus mirabilis

* W chwili publikowania tabel nie były dostępne żadne aktualne dane. W podstawowym piśmiennictwie, w standardowych pracach i w leczeniu zaleca się zakładanie antybiotykowrażliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fosfomycyna w postaci fosfomycyny z trometamolem jest solą fosfomycyny dobrze wchłaniającą się po podaniu doustnym. Po podaniu pojedynczej dawki zapewnia utrzymywanie się stężenia terapeutycznego substancji czynnej w moczu przez 36 godzin lub dłużej.

Fosfomycynę podaje się doustnie po rozpuszczeniu w wodzie – produkt jest w niej całkowicie rozpuszczalny. Dawki 2 g i 3 g fosfomycyny odpowiednio u dzieci i dorosłych, w tym u osób w podeszłym wieku, wchłaniają się szybko z przewodu pokarmowego. Po dawkach tych maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 20-30 mikrogramów/ml zostaje osiągnięte po 2 godzinach, przy czym okres półtrwania w surowicy jest dużej mierze niezależny od dawki.

Fosfomycyna jest eliminowana głównie w postaci niezmienionej przez nerki, co powoduje osiąganie przez nią bardzo dużego stężenia w moczu (ok. 3000 mg/l) w ciągu 2-4 godzin. Stężenie terapeutyczne utrzymuje się zazwyczaj w moczu przez co najmniej 36 godzin. Pokarm powoduje opóźnienie i zmniejszenie wchłaniania fosfomycyny z trometamolem, co prowadzi do zmniejszenia jej stężenia we krwi i w moczu. Nie powinno to jednak istotnie wpływać na skuteczność leku w leczeniu zakażeń układu moczowego.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny – $Cr_{Cl} \leq 80$ ml/min), co obejmuje również fizjologiczne pogorszenie funkcji nerek u osób w podeszłym wieku, okres półtrwania fosfomycyny jest nieco wydłużony, jednak stężenie w moczu pozostaje skutecznie terapeutycznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest dodatkowych danych klinicznych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie zostałyby wymienione w innych punktach niniejszej ChPL.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aromat pomarańczowy składający się z maltodekstryny, dekstrozy jednowodnej, gumy arabskiej (E 414), kwasu cytrynowego bezwodnego (E 330), butylohydroksyanizolu (E 320).
Sacharyna sodowa
Sacharoza
Wapnia wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta saszetka: 3 lata.

Po rozpuszczeniu: Gotowy roztwór należy natychmiast wypić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka z papieru/LDPE/Aluminium/LDPE w pudełku tekturowym.

1 saszetka zawierająca 8 g (3 g fosfomycyny)

2 saszetki po 8 g (w każdej po 3 g fosfomycyny)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zawartość jednej saszetki należy wsypać do szklanki wody, tak aby uzyskać jednorodny, opalizujący roztwór. W razie potrzeby roztwór można zamieszać. Należy go wypić natychmiast po przygotowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. gen. Józefa Zajączka 9
01-518 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21489

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2016