

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symural, 3 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 3 g fosfomycyny, co odpowiada 5,631 mg fosfomycyny z trometamolem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 1,923 g sacharozy.

Każda saszetka zawiera około 0,96 mg żółcieni pomarańczowej (E110) i około 48 mg dekstrozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego.

Biały lub białawy granulat do sporządzania roztworu doustnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symural jest wskazany w leczeniu ostrych niepowikłanych zakażeń dróg moczowych u kobiet w wieku od 12 do 65 lat (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne lokalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nastoletnie kobiety w wieku od 12 lat i osoby dorosłe o masie ciała przekraczającej 50 kg przyjmują 1×1 saszetkę produktu leczniczego Symural jako dawkę pojedynczą.

Specjalne grupy pacjentek

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie fosfomycyny jest przeciwwskazane u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symural u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie należy podawać produktu leczniczego tej grupie pacjentek.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Symural należy przyjmować ok. 2 godziny przed posiłkami lub po posiłkach. Zawartość saszetki należy rozpuścić w szklance wody (ok. 150–200 ml) lub innego płynu bezalkoholowego i natychmiast wypić.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba związana z *Clostridium difficile*

Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, w czasie lub po leczeniu fosfomycyną z trometamolem może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). Nasilenie CDAD może być od łagodnego do zagrażającego życiu, najcięższą postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.8). Z tego powodu ważne jest, aby rozważyć taką diagnozę u pacjentek, u których w czasie lub po leczeniu fosfomycyną z trometamolem wystąpiła poważna biegunka. Jeśli CDAD jest podejrzewany lub stwierdzony, należy niezwłocznie przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię. Produkty lecznicze hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane w takiej sytuacji klinicznej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symural u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dlatego nie należy podawać produktu leczniczego tej grupie pacjentek.

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy zawiera sacharozę i dekstrozę (glukozę).

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera barwnik, żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po jednoczesnym podawaniu metoklopramidu i fosfomycyny z trometamolem obserwowano zmniejszone stężenia fosfomycyny w surowicy i moczu. Z tego powodu zalecany jest odstęp między podawaniem obu substancji czynnych wynoszący 2–3 godziny. Inne substancje czynne zwiększające czynność motoryczną przewodu pokarmowego mogą mieć podobne działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fosfomycyny z trometamolem u kobiet w ciąży. Fosfomycyna przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Symural nie należy stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania fosfomycyny z trometamolem.

Karmienie piersią

Fosfomycyna/metabolity przenikają w małych stężeniach do mleka kobiecego. U niemowlęcia karmionego piersią mogą wystąpić biegunka i zakażenia grzybicze błon śluzowych, jak również uczulenie.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Symural, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symural może powodować zawroty głowy i dlatego może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy zalecić pacjentkom, aby nie prowadziły pojazdów i nie obsługiwały maszyn aż do ustalenia, czy lek ten ma wpływ na zdolność wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u >1% badanej populacji, niezależnie od związku z lekiem były: biegunka, ból głowy, zapalenie pochwy, nudności, zapalenie śluzówki nosa, ból pleców, bolesne miesiączkowanie, zapalenie gardła, zawroty głowy, ból brzucha, ból, niestrawność, astenia i wysypka.

Do klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

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)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zapalenie sromu i pochwy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Leukopenia, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Wstrząs anafilaktyczny, reakcje alergiczne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: Parestezja

Zaburzenia serca

Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: Astma

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, nudności, niestrawność

Rzadko: Wymioty

Częstość nieznana: Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Wysypka, świąd

Częstość nieznana: Toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Astenia

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedynczy przypadek zapalenia nerwu wzrokowego.

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. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Następujące zdarzenia obserwowano u pacjentek, które przedawkowały fosfomicynę: uszkodzenie narządu przedsionkowego, zaburzenia słuchu, metaliczny posmak w ustach i ogólne zaburzenia odczuwania smaku. Nie istnieje swoiste antidotum. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, kod ATC: J01XX01.

Mechanizm działania

Fosfomicyna jest strukturalnym analogiem fosfoenolopirogronianu. Hamuje enzym, transferazę fosfoenolopirogronianową, katalizującą tworzenie kwasu n-acetylmuraminowego z n-acetyloaminoglukozy i fosfoenolopirogronianu. Kwas n-acetylmuraminowy jest wymagany do budowy peptydoglikanu, zasadniczego komponentu ściany komórkowej bakterii. Fosfomicyna ma głównie działanie przeciwbakteryjne.

Działania farmakodynamiczne

Skuteczność zależy zasadniczo od czasu, w którym stężenie substancji czynnej znajduje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) względem czynnika chorobotwórczego.

Oporność

Oporność na fosfomicynę może opierać się na następujących mechanizmach:

- Fosfomicyna jest dopuszczana do komórki bakteryjnej aktywnie poprzez dwa różne układy transportowe (układ glicerolo-3-fosforanowy i heksozy-6). W *Enterobacteriaceae* układ transportowy glicerolo-3-fosforanowy może być tak zmieniony, że fosfomicyna nie jest już transportowana do komórek.
- Inny kodowany plazmidem mechanizm występujący u *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. jest oparty na obecności swoistego białka, pod wpływem którego fosfomicyna jest metabolizowana i wiązana do glutationu (GSH).
- U gronkowców występuje również oporność na fosfomicynę kodowaną plazmidem. Nie ustalono dotychczas dokładnego mechanizmu oporności.

Oporność krzyżowa fosfomicyny z innymi grupami antybiotyków nie jest znana.

Stężenia graniczne (ang. breakpoints)

Badania fosfomicyny są wykonywane za pomocą zwykłych rozcieńczeń seryjnych. Ocena wyników odbywa się na podstawie wartości granicznej dla fosfomicyny. Oznaczono następujące minimalne stężenia hamujące dla drobnoustrojów wrażliwych i opornych:

Stężenia graniczne EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów):

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤32 mg/l	>32 mg/l

Występowanie oporności nabytej w Niemczech:

Występowanie oporności nabytej może być zmienne u różnych gatunków, w zależności od położenia geograficznego i od czasu. Pożądana jest lokalna informacja o oporności, zwłaszcza, gdy leczy się ciężkie zakażenia. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady specjalistów, gdy lokalne występowanie oporności jest takie, że przydatność leku jest wątpliwa przynajmniej w odniesieniu do niektórych rodzajów zakażeń. Zwłaszcza w przypadku ciężkich infekcji lub w przypadku niepowodzenia leczenia należy wykonać mikrobiologiczne badania diagnostyczne z rozpoznaniem drobnoustrojów będących przyczyną zakażenia i ich wrażliwości na fosfomycynę.

Występowanie oporności nabytej w Niemczech na podstawie danych z ubiegłych 5 lat pochodzących z projektów i badań monitorowania oporności (ostatnia aktualizacja: grudzień 2011).

Zazwyczaj wrażliwe gatunki
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> *
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Gatunki, dla których oporność nabyta może być problemem
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Enterococcus faecalis</i>

*W momencie publikacji tabeli nie były dostępne aktualne dane. W piśmiennictwie podstawowym, standardowych pracach i zaleceniach terapeutycznych wrażliwość jest początkowo hipotetyczna.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Fosfomycyna z trometamolem jest umiarkowanie wchłaniana po podaniu doustnym. Po 2–3 godzinach osiągane jest maksymalne stężenie fosfomycyny w surowicy wynoszące ok. 30 mg/l. Okres półtrwania w fazie eliminacji waha się w zakresie 3–4 godziny. Fosfomycyna jest wydalana w prawie niezmiennionej postaci poprzez filtrację kłębuszkową z moczem. Maksymalne stężenia w moczu wynoszące powyżej 2000 mg/l są mierzone 2–4 godziny po podaniu. Stężenia powyżej hipotetycznego minimalnego stężenia hamującego drobnoustroju odpowiedzialnego za zakażenia układu moczowego są utrzymywane przez co najmniej 36 godzin. W przypadku zaburzeń czynności nerek wydzielanie nerkowe substancji czynnej jest opóźnione zgodnie ze stopniem zaburzenia czynności nerek.

Biodostępność fosfomycyny z trometamolem, wyrażona ilością fosfomycyny znajdowaną w moczu po podaniu doustnym, waha się w zakresie 32%–54%. Biodostępność fosfomycyny z trometamolem (p.o.) w porównaniu z fosfomycyną sodową (iv.) jako współczynnik AUC p.o./AUC iv. dla 50 mg/kg fosfomycyny wynosi 40,6%.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne fosfomycyny z trometamolem nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy odpowiedź na leczenie jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych pacjentów. W innych zgłaszanych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic w odpowiedzi między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi pacjentami. Np. w oparciu o ograniczone dane dotyczące 24-godzinnych stężeń leku w moczu nie zaobserwowano różnic w wydalaniu nerkowym fosfomycyny u osób w podeszłym wieku.

Płeć: Brak jest różnic właściwości farmakokinetycznych fosfomycyny u obu płci.

Zaburzenia czynności nerek

U 5 pacjentów z bezmoczem poddawanych hemodializie $t_{1/2}$ fosfomycyny w czasie hemodializy wynosił 40 godzin. U pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny w zakresie od 54 ml/min do 7 ml/min) $t_{1/2}$ fosfomycyny zwiększył się z 11 godzin do 50 godzin. Odsetek fosfomycyny odzyskiwanej w moczu zmniejszył się z 32% do 11%, co wskazuje, że zaburzenia czynności nerek istotnie zmniejszają wydalanie fosfomycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań potencjalnego działania rakotwórczego fosfomycyny z trometamolem.

Badania działania toksycznego na płód u szczurów i królików nie wykazały toksycznego wpływu na płód ani wpływu teratogennego do dawek maksymalnych 1000 mg/kg na dobę. Dawki do 1000 mg/kg na dobę nie miały wpływu na płodność i rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Wapnia wodorotlenek

Aromat pomarańczowy (zawierający: maltodekstrynę, dekstrozę jednowodną, gumę arabską [E414], kwas cytrynowy bezwodny [E330], żółcień pomarańczową [E110], butylohydroksyanizol [E320], preparaty i substancje smakowe)

Sacharyna sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji roztwór fosfomycyny z trometamolem należy natychmiast użyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania:

Pudełka tekturowe zawierające 1 saszetkę po 8 g.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21262

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16/03/2017