

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symural, 3 g, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszетка zawiera 3 g fosfomycyny (*Fosfomicinum*), co odpowiada 5,631 mg fosfomycyny z trometamolem (*Fosfomicinum trometamolium*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda saszетка zawiera 1,923 g sacharozy.

Każda saszетка 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

Ostre niepowikłane bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego.

Obfity bezobjawowy bakteriomocz.

Zapobieganie zakażeniom dróg moczowych związanym z zabiegami chirurgicznymi i przezcewkowymi zabiegami diagnostycznymi.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 saszетка w dawce jednorazowej, w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego u dorosłych, w tym osób w podeszłym wieku do 75 lat.

W zakażeniach pęcherza moczowego u pacjentów w podeszłym wieku, obłożnie chorych oraz w zakażeniach nawracających lub wywołanych przez *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. indolo-dodatni zaleca się po 24 godzinach podanie drugiej dawki leku. Zazwyczaj objawy zakażenia ustępują na 2. lub 3. dzień od rozpoczęcia leczenia.

W zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami na drogach moczowych zaleca się dwie dawki (po 1 saszetce). Pierwszą dawkę należy podać 3 godziny przed zabiegiem, a dawkę drugą należy podać 24 godziny po zabiegu.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Symural pacjentom w wieku powyżej 75 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Symural podaje się doustnie 2-3 godziny po posiłku najlepiej przed snem i po opróżnieniu pęcherza moczowego. Zawartość saszетки należy rozpuścić w szklance wody (ok. 150–200 ml) i natychmiast wypić.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produktu leczniczego Symural nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) ani u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania fosfomycyny mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny, mogące zagrażać życiu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpi taka reakcja, konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia, a fosfomycyny nie należy nigdy podawać ponownie.

W następstwie stosowania prawie każdej z substancji przeciwbakteryjnych, w tym fosfomycyny z trometamolem, notowano występowanie związanej z antybiotykoterapią biegunki, która może przebiegać od lekkiej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego.

Biegunka, szczególnie ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Symural (w tym kilka tygodni po leczeniu) może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). W związku z tym istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których podczas lub po leczeniu produktem leczniczym Symural wystąpi ciężka biegunka. W razie podejrzenia lub potwierdzenia CDAD, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.

Niewydolność nerek: stężenie fosfomycyny w moczu pozostaje skuteczne przez 48 godzin po podaniu zwykle stosowanej dawki, jeśli klirens kreatyniny przekracza 10 ml/min.

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 w tej grupie pacjentów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera sacharozę i dekstrozę (glukozę).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni 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

Wykazano, że jednoczesne stosowanie fosfomycyny i metoklopramidu powoduje zmniejszenie stężenia fosfomycyny w surowicy oraz moczu. Inne leki, które przyspieszają motorykę jelit, mogą mieć podobne działanie.

Pokarm może opóźnić wchłanianie substancji czynnej produktu leczniczego Symural, prowadząc do nieznacznego zmniejszenia maksymalnego stężenia fosfomycyny w osoczu krwi oraz w moczu; w związku z tym zaleca się przyjmować produkt leczniczy na czczo lub 2-3 godziny po posiłku.

Szczególne problemy związane ze zmianami wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, ang. *International Normalized Ratio*)

U pacjentów poddawanych antybiotykoterapii opisywano wiele przypadków zwiększonej aktywności antagonistów witaminy K. Czynniki ryzyka obejmują ciężkie zakażenie lub zapalenie, wiek i zły

ogólny stan zdrowia. W tych okolicznościach trudno ustalić, czy zmiana wartości wskaźnika INR wywołana została chorobą zakaźną czy jej leczeniem.

Niektóre grupy antybiotyków częściej jednak niż inne powodują zmiany wartości wskaźnika INR i są to w szczególności: fluorochinolony, makrolidy, cykliny, ko-trymoksazol i niektóre cefalosporyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Obecnie uważa się, że antybiotykoterapia polegająca na podaniu jednorazowej dawki nie jest właściwa w leczeniu zakażeń dróg moczowych u kobiet w ciąży.

W przypadku fosfomycyny z trometamolem, wyniki badań na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Dostępnych jest wiele danych dotyczących skuteczności fosfomycyny stosowanej w okresie ciąży. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i nie wskazują one, aby fosfomycyna wywoływała wady rozwojowe lub wykazywała jakiegokolwiek inny szkodliwy wpływ na zdrowie płodu lub noworodka.

Podczas ciąży Symural należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską.

Karmienie piersią

Fosfomycyna po pojedynczym wstrzyknięciu przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Z tego względu w okresie karmienia piersią można zastosować jednorazową doustną dawkę fosfomycyny.

W okresie karmienia piersią Symural należy stosować tylko w przypadku zdecydowanej konieczności i zawsze pod ścisłą kontrolą lekarską.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak dostępnych danych u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu produktu leczniczego Symural na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Jednak, należy poinformować pacjenta, że w czasie przyjmowania tego produktu leczniczego notowano występowanie zawrotów głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane po podaniu pojedynczej dawki fosfomycyny z trometamolem dotyczą przewodu pokarmowego, głównie występowania biegunki. Zdarzenia te są zwykle ograniczone czasowo i ustępują samoistnie.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, odnotowane po zastosowaniu fosfomycyny z trometamolem podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano wg następujących częstości występowania:

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: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie sromu i pochwy

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: Parestezje

Zaburzenia serca

Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: Astma

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Biegunka, nudności, dyspepsja

Niezbyt często: Wymioty, ból brzucha

Częstość nieznana: Zapalenie jelit związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka, pokrzywka, świąd

Częstość nieznana: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zmęczenie

Zaburzenia naczyniowe:

Częstość nieznana: Niedociśnienie

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

Doświadczenia z przedawkowaniem przyjętej doustnie fosfomycyny są ograniczone.

Po przedawkowaniu fosfomycyny z trometamolem obserwowano u pacjentów: uszkodzenie narządu przedsionkowego, zaburzenia słuchu, metaliczny posmak w ustach i ogólne zaburzenia odczuwania smaku. Po pozajelitowym podaniu fosfomycyny opisywano przypadki wystąpienia hipotonii, senności, zaburzeń elektrolitowych, małopłytkowości i hipoprotrombinemii.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe. Należy zwiększyć wydalanie leku z moczem, nawadniając organizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Symural zawiera [mono(2-ammonium-2-hydroksmetylo-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3- metyloksyranilo) fosfonian] fosfomycyny, antybiotyk o szerokim spektrum działania, będący pochodną kwasu fosfonowego i stosowany w leczeniu zakażeń dróg moczowych. Wpływa on na pierwszy etap biosyntezy ściany komórek bakterii. Będąc analogiem fosfoenolopirogronianu, blokuje nieodwracalnie aktywność transferazy fosfoenolopirogronowej uniemożliwiając kondensację urydynodifosforanu-N-acetyloglukozaminy z p-enolopirogronianem, jeden z pierwszych etapów biosyntezy ściany komórki bakteryjnej. Może też osłabiać adhezję bakterii do błony śluzowej pęcherza moczowego, będącą czynnikiem sprzyjającym nawrotom zakażeń.

Mechanizm działania fosfomycyny wyjaśnia brak oporności krzyżowej z innymi antybiotykami oraz działanie synergiczne z innymi grupami antybiotyków, np. antybiotykami beta-laktamowymi.

Fosfomycyna z trometamolem działa na następujące bakterie Gram-ujemne, izolowane najczęściej w zakażeniach układu moczowego: *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp.

Zjawisko oporności *in vitro* występuje w wyniku mutacji genów chromosomowych *glpT* i *uhp*, które regulują odpowiednio transport L-alfa-glicerofosforanu i heksozofosforanu.

Wartości graniczne

Ustalone przez EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów) wartości graniczne MIC dla fosfomycyny stosowanej doustnie oddzielające szczepy wrażliwe (S) od opornych (R) są następujące:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 32 µg/ml, R > 32 µg/ml,
- dla innych gatunków wartości graniczne MIC nie zostały ustalone.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fosfomycyna z trometamolem bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego zarówno u dorosłych, jak u dzieci. Trometamol nie zaburza farmakokinetyki fosfomycyny, natomiast zapewnia jej bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, co wpływa korzystnie na biodostępność całkowitą wynoszącą około 50%. Pokarm może przedłużyć proces wchłaniania oraz nieznacznie zmniejszyć maksymalne stężenie fosfomycyny we krwi i w moczu, które jednak nadal pozostaje w zakresie wartości terapeutycznych.

Dystrybucja

Fosfomycyna przenika do nerek, ściany pęcherza moczowego, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Po 24-48 godzinach od podania doustnego, w moczu utrzymuje się stężenie fosfomycyny przewyższające minimalne stężenie hamujące (MIC).

Fosfomycyna nie wiąże się z białkami osocza i nie przenika przez barierę krew-łożysko.

Wydalenie

Fosfomycyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem, poprzez przesączanie kłębuszkowe (40-50% dawki wykrywane jest w moczu), a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4 godziny. W mniejszym stopniu jest też wydalana z kałem (18-28% dawki).

Dwukrotne wystąpienie stężenia maksymalnego w surowicy po 6 i 10 godzinach od podania wskazuje, że fosfomycyna podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Na parametry farmakokinetyczne fosfomycyny nie wpływa wiek ani ciąża. U pacjentów z niewydolnością nerek lek kumuluje się; ustalono zależności liniowe pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi fosfomycyny, a wartościami przesączania kłębuszkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania genotoksyczności wykazały, że fosfomycyna nie ma działania mutagennego. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie wykazały działania teratogennego ani objawów toksyczności w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym. Nie stwierdzono też niepożądanego wpływu na płodność.

Jednakże ze względu na to, że badania prowadzone na zwierzętach nie zawsze są miarodajne dla wnioskowania o bezpieczeństwie u ludzi, należy zachować ostrożność podczas stosowania fosfomycyny w okresie ciąży i laktacji.

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.

Wielkość opakowania:

Pudełko tekturowe zawierające 1 saszetkę po 8 g.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych 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

12.06.2018