

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosfomycine Sandoz 3000 mg, poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet bevat 5,631 g fosfomycine-trometamol overeenkomend met 3 g fosfomycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke sachet bevat 2,2 g sucrose en tot 14.5 mg glucose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit tot gebroken wit poeder met sinaasappelsmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fosfomycine-trometamol is geïndiceerd voor (zie rubriek 5.1)

- de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassenen en adolescente vrouwen

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Acute ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassenen en adolescente vrouwen (> 12 jaar): eenmalige dosering van 3 g.

Nierinsufficiëntie:

Het gebruik van Fosfomycine Sandoz wordt niet aangeraden bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 10 ml/min, zie rubriek 5.2).

Pedriatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fosfomycine zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Voor de indicatie van acute ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassenen en adolescente vrouwen dient het ingenomen te worden op een lege maag (ongeveer 2-3 uur voor of 2-3 uur na een maaltijd), bij voorkeur voor het naar bed gaan na het ledigen van de blaas.

De dosis dient opgelost te worden in een glas water (ongeveer 150-200 ml) en moet onmiddellijk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms dodelijke overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optreden gedurende de behandeling met fosfomycine (zie rubriek 4.3 en 4.8). Wanneer een dergelijke reactie optreedt, mag fosfomycine nooit meer gebruikt worden en is een adequate medische behandeling vereist.

Clostridium difficile geassocieerde diarree

Clostridium difficile geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met fosfomycine en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Hierom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die tijdens of na de toediening van fosfomycine diarree krijgen. Staken van de behandeling met fosfomycine en het toedienen van een specifieke behandeling bij *clostridium difficile* dient overwogen te worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fosfomycine zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar. Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Aanhoudende infecties en mannelijke patiënten

In geval van aanhoudende infecties wordt een grondig onderzoek en een herevaluatie van de diagnose aanbevolen, omdat dit vaak te wijten is aan gecompliceerde urineweginfecties of de prevalentie van resistente pathogenen (bijv. *staphylococcus saprophyticus*, zie rubriek 5.1). Over het algemeen moeten urineweginfecties bij mannelijke patiënten worden beschouwd als gecompliceerde urineweginfecties waarvoor dit geneesmiddel niet geïndiceerd is (zie rubriek 4.1).

Fosfomycine Sandoz bevat sucrose, glucose en natrium

Dit geneesmiddel bevat sucrose en glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metoclopramide:

Gelijktijdige toediening van metoclopramide heeft aangetoond dat het de serum- en urine concentraties van fosfomycine verlaagd en moet worden vermeden.

Andere geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, kunnen vergelijkbare effecten veroorzaken.

Effecten van voedsel:

Voedsel kan de absorptie van fosfomycine vertragen, met als gevolg een geringe afname van de piekplasmaconcentraties en urineconcentraties. Daarom wordt aanbevolen het geneesmiddel op een lege maag of ongeveer 2-3 uur na de maaltijd in te nemen.

Specifieke problemen met betrekking tot de verandering in de INR:

Er zijn veel gevallen gemeld van verhoogde activiteit van vitamine K-antagonisten bij patiënten die antibiotica gebruiken. Risicofactoren omvatten ernstige infecties of ontstekingen, leeftijd en een slechte algemene gezondheidstoestand. Onder deze omstandigheden is het moeilijk vast te stellen of een veranderde INR het gevolg is van de infectieuze aandoening of de behandeling. Echter sommige klassen antibiotica zijn vaker betrokken en in het bijzonder: fluorochinolonen, macroliden, cyclines, co-trimoxazol en bepaalde cefalosporinen.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van de behandeling met fosfomycine tijdens het eerst trimester van de zwangerschap (n=152). Deze gegevens geven tot dusver geen veiligheidssignaal voor teratogeniteit. Fosfomycine passeert de placenta.

Dierstudies indiceren geen directe of indirecte schadelijke effecten met de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Fosfomycine Sandoz mag alleen tijdens zwangerschap worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Fosfomycine wordt in lage concentratie in de moedermelk uitgescheiden. Indien echt noodzakelijk, kan een eenmalige orale dosering fosfomycine gebruikt worden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten heeft orale inname van fosfomycine tot 1000 mg/kg/d niet geleid tot verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd, maar patiënten dienen geïnformeerd te worden dat duizeligheid kan voorkomen. Dit kan een effect hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van fosfomycine-trometamol bij eenmalige toediening hebben betrekking op het maag-darmkanaal, voornamelijk diarree. Deze bijwerkingen hebben meestal een zelfbeperkende duur en gaan spontaan weer over.

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn gemeld bij het gebruik van fosfomycine uit klinische onderzoeken of post-marketingervaringen.

De bijwerkingen zijn binnen de volgende frequentieaanduidingen gegroepeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen naar aflopende ernst gerangschikt.

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking		
	Vaak	Soms	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vulvo-vaginitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, overgevoeligheid (zie rubriek 4.4.)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Dyspepsie, Buikpijn	Braken	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Urticaria, Pruritus	Angio-oedeem

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,

website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering van fosfomycine oraal is beperkt. Gevallen van hypotonie, slaperigheid, verstoringen van elektrolyten, trombocytopenie en hypoprotrombinemie zijn gemeld bij parenteraal gebruik van fosfomycine.

In geval van overdosering dient te patiënt te worden gecontroleerd (met name op plasma- / serumelektrolytspiegels) en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Rehydratie wordt aanbevolen om de renale eliminatie van fosfomycine te bevorderen. Fosfomycine wordt effectief uit het lichaam verwijderd door hemodialyse met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik - overige antibacteriële middelen, ATC code: J01XX01

Werkingsmechanisme

Fosfomycine oefent een bacteriedodend effect uit op prolifererende pathogenen door enzymatische synthese van de bacteriële celwand te voorkomen. Fosfomycine remt de eerste fase van intracellulaire bacteriële celwandsynthese door de peptidoglycansynthese te blokkeren.

Fosfomycine wordt door twee verschillende actieve transportsystemen opgenomen in de bacteriële cel (het glycerine-3-fosfaattransportsysteem en het hexose-6-transportsysteem).

Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

Beperkte gegevens geven aan dat fosfomycine hoogstwaarschijnlijk tijdsafhankelijk werkt.

Resistentiemechanisme

Het belangrijkste resistentiemechanisme is een chromosomale mutatie die een wijziging van de bacteriële fosfomycinetransportsystemen veroorzaakt. Verdere resistentiemechanismen, welke plasmiden- of transposon gedragen zijn, veroorzaken enzymatische inactivering van fosfomycine door het molecuul te binden aan glutathion of door splitsing van de koolstof-fosforbinding in het fosfomycinemolecuul.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine met andere klassen van antibacteriële middelen is niet bekend.

Breekpunten

De European gevoeligheids breekpunten volgens het Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing zijn als volgt (EUCAST breekpunt tabel versie 10):

Soorten	Vatbaar	resistent
---------	---------	-----------

<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L
-------------------------	-----------	-----------

Prevalentie van verworven resistentie

Het voorkomen van verworven resistentie van individuele soorten kan geografisch en in tijd variëren. Plaatselijke informatie over resistentie is nodig, met name om een passende behandeling van ernstige infecties te garanderen.

De volgende tabel is gebaseerd op data van bewakingsprogramma's en studies. Het bevat organismen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties:

Gewoonlijk gevoelige soorten

aerobe-negatieve bacteriën

Escherichia coli

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

aerobe-positieve bacteriën

Enterococcus faecalis

Aerobe-negatieve bacteriën

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Inherent resistente soorten

Aerobic-positieve bacteriën

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmalige orale toediening, heeft fosfomycine een absolute biologische beschikbaarheid van 33-53%. De snelheid en mate van absorptie worden verminderd door voedsel, maar de totale hoeveelheid werkzame stof die na verloop van tijd in de urine wordt uitgescheiden is hetzelfde. De gemiddelde fosfomycineconcentraties in de urine worden gehandhaafd boven een MIC-drempel van 128 µg/mL gedurende tenminste 24 uur na een orale dosis van 3 g in nuchtere of gevoede toestand, maar de tijd om de maximale concentraties in de urine te bereiken wordt met 4 uur uitgesteld. Fosfomycine trometamol ondergaat enterohepatische recirculatie.

Distributie

Fosfomycine lijkt niet te worden gemetaboliseerd. Fosfomycine wordt gedistribueerd naar weefsels, inclusief de nieren en de blaaswand. Fosfomycine is niet gebonden aan plasma-eiwitten en passeert de placentabarière.

Eliminatie

Fosfomycine wordt voornamelijk onveranderd via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie (40-50% van de dosis wordt in de urine aangetroffen) met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur na oraal gebruik en in mindere mate in de feces (18-28% van de dosis). Zelfs als voedsel de opname van geneesmiddelen vertraagt, is de totale hoeveelheid geneesmiddel die na verloop van tijd in de urine wordt uitgescheiden, hetzelfde.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt de eliminatiehalfwaardetijd evenredig met de mate van nierinsufficiëntie verhoogd. De urineconcentraties fosfomycine bij patiënten met een verminderde nierfunctie blijven 48 uur na een gebruikelijke dosis werkzaam als de creatinineklaring hoger is dan 10 ml / min.

Bij oudere mensen is de fosfomycineklaring verminderd in overeenstemming met de leeftijdsgebonden vermindering van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens onthullen geen speciaal gevaar voor mensen op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit.

Carcinogeniciteitsgegevens zijn niet beschikbaar voor fosfomycine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose (E474)

Sacharinenatrium (E954)

Sinaasappelsmaak (bevat ethylbutyraat, linalool, arabische gom (E414), dextrose-monohydraat (glucose monohydraat), maltodextrine, BHA (E320), ethylhexanoaat, isoamylhexanoaat, natuurlijke citral, isoamylacetaat, nerol, natuurlijke etherische sinaasappelolie en natuurlijke etherische citroenolie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie: de gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het poeder voor orale oplossing is verpakt in sachets van papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen.
Elk sachet bevat 8,0 g poeder.

Verpakkingsgrootten: 1 of 2 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder van een sachet moet worden opgelost in een glas water (ongeveer 150-200 ml) en onmiddellijk na het oplossen te worden ingenomen. De gereconstitueerde oplossing is vrij van onopgeloste deeltjes.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd, overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fosfomycine Sandoz 3000 mg, poeder voor drank is in het register ingeschreven onder RVG 121956

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.1, 4.2, 4.4 t/m 4.9, 5.1 t/m 5.3: 23 augustus 2020