

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fomicyt 40 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing voor infusie bevat 40 mg fosfomycine.

Elke fles met 2,69 g poeder bevat 2,64 g dinatriumfosfomycine, wat overeenkomt met 2 g fosfomycine en 0,64 g natrium, voor oplossing in 50 ml oplosmiddel.

Elke fles met 5,38 g poeder bevat 5,28 g dinatriumfosfomycine, wat overeenkomt met 4 g fosfomycine en 1,28 g natrium, voor oplossing in 100 ml oplosmiddel.

Elke fles met 10,76 g poeder bevat 10,56 g dinatriumfosfomycine, wat overeenkomt met 8 g fosfomycine en 2,56 g natrium, voor oplossing in 200 ml oplosmiddel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot crèmekleurig poeder.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fomicyt is geïndiceerd in alle leeftijdsgroepen voor de behandeling van de volgende infecties wanneer het niet gepast wordt geacht antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde urineweginfecties
- infectieuze endocarditis
- bot- en gewrichtsinfecties
- in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, met inbegrip van longontsteking door mechanische beademing
- gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- bacteriële meningitis
- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- bacteriëmie die optreedt in verband met of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met een van de bovengenoemde infecties

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dagelijkse dosis fosfomycine wordt bepaald op basis van de indicatie, ernst en plaats van de infectie, gevoeligheid van de ziekteverwekker(s) voor fosfomycine en de nierfunctie. Bij kinderen, wordt het ook bepaald door de leeftijd en het gewicht.

Volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar) (≥ 40 kg):

De algemene doseringsrichtlijnen voor volwassenen en adolescenten met een geschatte creatinineklaring > 80 ml/min zijn als volgt:

Tabel 1 – Dosering bij volwassenen en adolescenten met CrCl > 80 ml/min

Indicatie	Dagelijkse dosis
Gecompliceerde urineweginfectie	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
Infectieuze endocarditis	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
Bot- en gewrichtsinfecties	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, met inbegrip van longontsteking door mechanische beademing	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
Bacteriële meningitis	16-24 g ^a in 3-4 verdeelde doses
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses
Bacteriëmie die optreedt in verband met of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met een van de bovengenoemde infecties	12-24 g ^a in 2-3 verdeelde doses

Individuele doses mogen niet hoger zijn dan 8 g.

- ^a Het regime met hoge dosering verdeeld over 3 doses moet worden gebruikt bij ernstige infecties waarvan verwacht wordt of bekend is dat ze veroorzaakt worden door minder gevoelige bacteriën.
Er zijn beperkte veiligheidsgegevens in het bijzonder bij doses hoger dan 16 g/dag.
Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer dergelijke doses worden voorgeschreven.

Duur van de behandeling

Bij de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met het type infectie, de ernst van de infectie en de klinische respons van de patiënt.

Ouderen

De aanbevolen doses voor volwassenen moeten worden gebruikt bij oudere patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer doses worden overwogen die hoger zijn dan het aanbevolen bereik (zie ook aanbevelingen voor de dosering voor patiënten met een nierfunctiestoornis).

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geschatte creatinineklaring tussen 40–80 ml/min. Voorzichtigheid is echter geboden in deze gevallen, met name wanneer de hogere doses binnen het aanbevolen bereik worden overwogen.

Bij patiënten met nierfunctiestoornis dient de dosis fosfomycine te worden aangepast aan de ernst van de nierfunctiestoornis.

Dosistitratie moet gebaseerd zijn op creatinineklaringswaarden.

Tabel 2 toont de aanbevolen dosisaanpassingen voor patiënten met een CrCl van minder dan 40 ml/min:

Tabel 2 – Dosisaanpassing voor patiënten met een CrCl van minder dan 40 ml/min

CrCl _{patiënt}	CrCl _{patiënt} / CrCl _{normaal}	Dagelijkse aanbevolen dosering ^a
40 ml/min	0,333	70% (in 2-3 verdeelde doses)
30 ml/min	0,250	60% (in 2-3 verdeelde doses)
20 ml/min	0,167	40% (in 2-3 verdeelde doses)
10 ml/min	0,083	20% (in 1-2 verdeelde doses)

^a De dosis wordt uitgedrukt als een percentage van de dosis die zou worden beschouwd als gepast als de nierfunctie normaal was zoals berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule.

De eerste dosis (oplaaddosis) moet worden verhoogd met 100%, maar mag niet meer zijn dan 8 g.

Patiënten die een nierfunctievervangende behandeling ondergaan

Patiënten die chronische intermitterende dialyse (om de 48 uur) ondergaan, dienen 2 g fosfomycine toegediend te krijgen aan het einde van elke dialysesessie.

Tijdens continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH na verdunning) wordt fosfomycine effectief geëlimineerd. Voor patiënten die CVVH na verdunning ondergaan, is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op zeer beperkte gegevens.

Pasgeborenen, zuigelingen en kinderen < 12 jaar (< 40 kg)

De dosering van fosfomycine bij kinderen moet worden gebaseerd op de leeftijd en het lichaamsgewicht (LG):

Tabel 3 – Dosering bij kinderen en pasgeborenen

Leeftijd/gewicht	Dagelijkse dosis
Premature pasgeborenen (leeftijd ^a < 40 weken)	100 mg/kg LG in 2 afzonderlijke doses
Pasgeborenen (leeftijd ^a 40-44 weken)	200 mg/kg LG in 3 afzonderlijke doses

Zuigelingen 1-12 maanden (tot 10 kg LG)	200-300 ^b mg/kg LG in 3 afzonderlijke doses
Zuigelingen en kinderen van 1 ≤ 12 jaar (10 ≤ 40 kg LG)	200-400 ^b mg/kg LG in 3-4 afzonderlijke doses

^a Som van zwangerschapsduur en postnatale leeftijd

^b Het hogedosisregime kan worden overwogen voor hevige infecties en/of ernstige infecties (zoals meningitis), met name wanneer bekend is of vermoed wordt dat deze veroorzaakt wordt door organismen met matige gevoeligheid.

Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor kinderen met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Fomicyt is bedoeld voor intraveneus gebruik.

De duur van infusie moet ten minste 15 minuten zijn voor de 2 g verpakkingsgrootte, ten minste 30 minuten voor de 4 g verpakkingsgrootte en ten minste 60 minuten voor de 8g-verpakkingsgrootte.

Omdat onbedoelde intra-arteriële toediening van producten die niet specifiek zijn aanbevolen voor intra-arteriële toediening schadelijk kunnen zijn, is het essentieel om ervoor te zorgen dat fosfomycine alleen wordt toegediend in de venen.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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

Risico op selectie van resistentie en de noodzaak van combinatietherapie

Uit in vitro onderzoek is gebleken dat bij therapie met fosfomycine resistente mutanten worden uitgeselecteerd. Ook in klinische onderzoeken is het gebruik van intraveneus fosfomycine als monotherapie in verband gebracht met de selectie van resistentie. Het wordt daarom aanbevolen, waar mogelijk, fosfomycine toe te dienen als onderdeel van een antibacteriële combinatiebehandeling om zo het risico op selectie van resistentie te verlagen.

Beperkingen van de klinische gegevens

De klinische gegevens ter ondersteuning van het gebruik van intraveneus fosfomycine voor de behandeling van sommige van de genoemde indicaties wordt beperkt door een gebrek aan voldoende gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. Verder zijn verschillende doseringsschema's gebruikt en wordt geen enkel intraveneus dosisregime sterk ondersteund door klinische onderzoeksgegevens. Het wordt aanbevolen fosfomycine alleen te selecteren voor de behandeling van de vermelde indicaties wanneer het niet passend wordt geacht antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor initiële behandeling.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optreden tijdens behandeling met fosfomycine (zie rubriek 4.3 en 4.8). Als een

dergelijke reactie optreedt, moet de behandeling met fosfomycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden gestart.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

Clostridium difficile-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met fosfomycine en kunnen variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die zich presenteren met diarree tijdens of na de toediening van fosfomycine. Stopzetting van de behandeling met fosfomycine en toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* dient te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek, remmen mogen niet worden gegeven.

Natrium- en kaliumniveaus en risico op natriumoverbelasting

Natrium- en kaliumniveaus moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die fosfomycine krijgen, met name tijdens langdurige behandeling. Gezien het hoge gehalte aan natrium (0,32 gram) per gram fosfomycine, moet het risico op hypernatriëmie en hypervolemie worden beoordeeld vóór het begin van de behandeling, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen of onderliggende comorbiditeiten als nefrotisch syndroom, levercirrose, hypertensie, hyperaldosteronisme, longoedeem of hypoalbuminemie en bij pasgeborenen met natriumbeperving. Een natriumarm dieet wordt aanbevolen tijdens de behandeling. Een toename van de infusieduur en/of een verlaging van de individuele dosis (met frequentere toediening) kan ook worden overwogen. Fosfomycine kan de kaliumspiegels in serum of plasma verlagen, daarom moet kaliumsuppletie altijd worden overwogen.

Hematologische reacties (waaronder agranulocytose)

Bij patiënten die fosfomycine intraveneus krijgen, hebben zich hematologische reacties voorgedaan, waaronder neutropenie of agranulocytose (zie rubriek 4.8). Daarom moeten er regelmatig leukocytentellingen plaatsvinden en als een dergelijke reactie optreedt, dient een adequate medische behandeling te worden gestart.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis worden aangepast, afhankelijk van de ernst van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

1 g fosfomycine (overeenkomend met 1,32 g dinatriumfosfomycine) bevat 14 mmol (320 mg) natrium, overeenkomend met 16% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale dagelijkse inname via het voedsel van 2 g natrium door een volwassene. Eén fles met 2 g fosfomycine bevat 28 mmol (640 mg) natrium, één fles met 4 g fosfomycine bevat 56 mmol (1280 mg) natrium en één fles met 8 g fosfomycine bevat 111 mmol (2560 mg) natrium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Specifieke problemen in verband met veranderingen van de international normalised ratio (INR):

Een groot aantal gevallen van verhoogde werking van orale anticoagulantia is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen. De ernst van de infectie of ontsteking, leeftijd van de patiënt en algehele gezondheidstoestand lijken risicofactoren te zijn. Onder deze omstandigheden is het moeilijk te bepalen in welke mate de infectie of de behandeling ervan

een rol spelen bij de verandering van de (INR). Bepaalde klassen antibiotica spelen echter vaker een rol, met name: fluoroquinolonen, macroliden, cyclines, co-trimoxazol, en bepaalde cefalosporines.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van intraveneus toegediend fosfomycine bij zwangere vrouwen. Fosfomycine passeert de placenta. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Fosfomycine mag daarom niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen, tenzij de voordelen groter zijn dan de risico's.

Borstvoeding:

Na toediening van fosfomycine werden kleine hoeveelheden gevonden in de moedermelk. Er is weinig informatie beschikbaar over gebruik van fosfomycine tijdens het geven van borstvoeding, daarom wordt deze behandeling niet aanbevolen als eerste keuze voor een vrouw die borstvoeding geeft, vooral als ze borstvoeding geeft aan een premature of pasgeboren baby. Er werden geen specifieke risico's aangetoond voor een kind dat borstvoeding krijgt, maar zoals met alle andere antibiotica, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op veranderingen in de darmflora van de pasgeboren baby.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mensen. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten had orale toediening van fosfomycine van maximaal 1000 mg/kg/dag geen invloed op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd, maar patiënten moeten geïnformeerd worden dat melding is gedaan van verwardheid en asthenie. Dit kan bij sommige patiënten van invloed zijn op hun rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling zijn erythemateuze uitslag, verstoorde elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4), reacties op de injectieplaats, dysgeusie en gastro-intestinale stoornissen. Andere belangrijke bijwerkingen zijn onder andere anafylactische shock, antibiotica-geassocieerde colitis en verlaagd aantal witte bloedcellen (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende conventie:

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: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Agranulocytose (van voorbijgaande aard), leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock en overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie
	Soms	Hoofdpijn
Onderzoeken	Vaak	Hypernatriëmie, hypokaliëmie* (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid, braken, diarree
	Niet bekend	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd (van voorbijgaande aard), verhoogde transaminasen (ALAT, ASAT), gamma-GT verhoogd
	Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erythemateuze eruptie
	Soms	Huiduitslag
	Niet bekend	Angio-oedeem, pruritus, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Flebitis op de injectieplaats
	Soms	Asthenie

* zie rubriek hieronder (Beschrijving van bepaalde bijwerkingen)

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:

Hypokaliëmie kan resulteren in diffuse symptomen als zwakte, vermoeidheid of oedeem en/of spiertrekkingen. Ernstige vormen kunnen leiden tot hyporeflexie en hartritmestoornissen. Hypernatriëmie kan gepaard gaan met dorst, hypertensie en tekenen van hypervolemie zoals oedeem (zie rubriek 4.4). Ernstige vormen kunnen leiden tot verwardheid, hyperreflexie, epileptische aanvallen en coma.

Pediatrische patiënten

Bepaalde veiligheidsinformatie is beschikbaar over de pediatrische populatie. Verwacht kan worden dat frequentie, type en de ernst van bijwerkingen vergelijkbaar zijn met die in de volwassen populatie.

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: ww.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Ervaring met betrekking tot overdosering van fosfomycine is beperkt. Gevallen van hypotonie, slaperigheid, verstoorde elektrolytenbalans, trombocytopenie en hypoprotrombinemie zijn gemeld bij parenteraal gebruik van fosfomycine. In geval van overdosering moet de patiënt worden bewaakt (met name voor elektrolytenspiegels in serum en plasma) en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Rehydratatie wordt aanbevolen ter bevordering van de eliminatie van de werkzame stof via de urine. Fosfomycine wordt effectief uit het lichaam geklaard door hemodialyse met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica voor systemisch gebruik; Andere antibiotica

ATC-code: J01XX01

Werkingsmechanisme

Fosfomycine oefent een bacteriedodende werking uit op vermenigvuldigende pathogenen door preventie van enzymatische synthese van de bacteriële celwand. Fosfomycine remt de eerste fase van intracellulaire synthese van de bacteriële celwand door het blokkeren van de peptidoglycaansynthese.

Fosfomycine wordt actief tot in de bacteriële cel getransporteerd via twee verschillende transportsystemen (het sn-glycerol-3-fosfaat- en het hexose-6-transportstelsel).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bepaalde gegevens geven aan dat fosfomycine werkt op een tijdsafhankelijke manier.

Resistentiemechanisme

Het belangrijkste resistentiemechanisme is een chromosomale mutatie die de transportsystemen van fosfomycine in de bacteriën wijzigt. Andere resistentiemechanismen, met plasmiden of transposonen, veroorzaken enzymatische de-activering van fosfomycine door respectievelijk de moleculen te binden aan glutathion of door de koolstof fosforverbinding in het fosfomycinemolecuul te splitsen.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine en andere antibioticaklassen is niet bekend.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor intraveneus fosfomycine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan geografisch en in de tijd variëren. Plaatselijke informatie over de resistentiesituatie is daarom noodzakelijk, vooral om te zorgen voor passende behandeling van ernstige infecties.

De informatie hieronder geeft slechts bij benadering een richtlijn over de waarschijnlijkheid dat het micro-organisme gevoelig is voor fosfomycine of niet.

Veelal gevoelige soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus aureus

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobe micro-organismen

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobe grampositieve micro-organismen

Clostridium spp.

Inherent resistente soorten

Aerobe grampositieve micro-organismen

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe gramnegatieve micro-organismen

Bacteroides spp.

Andere micro-organismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek

Een eenmalige intraveneuze infusie van 4 g of 8 g fosfomycine bij jonge gezonde mannen resulteerde in maximale serumconcentraties (C_{\max}) van respectievelijk ongeveer 200 en 400 $\mu\text{g/ml}$. De serumhalfwaardetijd bedroeg circa 2 uur. Bij oudere en/of ernstig zieke mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, resulteerden eenmalige intraveneuze doses van 8 g fosfomycine in gemiddelde C_{\max} en halfwaardetijden in plasma van respectievelijk ongeveer 350–380 $\mu\text{g/ml}$ en 3,6–3,8 uur.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van fosfomycine is ongeveer 0,30 liter per kg lichaamsgewicht. Fosfomycine wordt goed naar weefsels gedistribueerd. Hoge concentraties worden bereikt in ogen, botten, wondafscheiding, spierstelsel, cutis, subcutis, longen en gal. Bij patiënten met ontstoken hersenvliezen bereiken cerebrospinale vloeistofconcentraties ongeveer 20–50% van de corresponderende serumspiegels. Fosfomycine passeert de placenta. Lage hoeveelheden werden gevonden in moedermelk (ongeveer 8% van de serumconcentraties). De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar.

Metabolisme

Fosfomycine wordt niet gemetaboliseerd door de lever en ondergaat geen enterohepatische circulatie. Daarom is geen stapeling te verwachten bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Eliminatie

80–90% van de hoeveelheid fosfomycine die wordt toegediend aan gezonde volwassenen wordt renaal geëlimineerd binnen 12 uur na een eenmalige intraveneuze toediening. Een klein deel van het antibioticum wordt gevonden in feces (0,075%). Fosfomycine wordt niet gemetaboliseerd, d.w.z. dat het biologisch werkzame bestanddeel wordt geëlimineerd. Bij patiënten met normale of licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring \geq 40 ml/min), wordt ongeveer 50–60% van de totale dosis uitgescheiden in de eerste 3-4 uur.

Lineariteit

Fosfomycine vertoont lineair farmacokinetisch gedrag na intraveneuze infusie van therapeutisch gebruikte doses.

Speciale populaties

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over speciale populaties.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van alleen leeftijd. De nierfunctie moet echter worden beoordeeld en de dosis moet worden verlaagd als er sprake is van een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van fosfomycine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3–15 jaar en in voldragen pasgeborenen met een normale nierfunctie zijn doorgaans vergelijkbaar met die van gezonde volwassen proefpersonen. Bij renaal gezonde pasgeborenen en kinderen tot 12 maanden is de glomerulaire filtratiesnelheid echter fysiologisch verminderd vergeleken met die van oudere kinderen en volwassenen. Dit leidt tot een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van fosfomycine afhankelijk van het stadium van nierontwikkeling.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie neemt de eliminatiehalfwaardetijd verhoudingsgewijs toe volgens de ernst van de nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een creatinineklaring van 40 ml/min of minder is aanpassing van de dosis vereist (zie ook rubriek 4.2. "Nierfunctiestoornis" voor verdere details).

In een onderzoek naar 12 patiënten met CVVH werden gebruikelijke polyethyleen sulfon hemofilters met een membraanoppervlak van 1,2 m² en een gemiddelde ultrafiltratie frequentie van 25 ml/min gebruikt. In deze klinische setting waren de gemiddelde waarden van plasmaklaring en eliminatiehalfwaardetijd in plasma respectievelijk 100 ml/min en 12 u.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie aangezien de farmacokinetiek van fosfomycine onaangetast blijft in deze patiëntengroep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over carcinogeniciteit voor fosfomycine.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Barnsteenzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Hoewel geen chemische/farmaceutische onverenigbaarheden zijn gevonden, mogen Fomicyt-oplossingen niet worden gemengd met andere parenterale bereidingen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de uiteindelijke verdunde oplossing die onder aseptische omstandigheden is geproduceerd, is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C indien beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze normaal gezien niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaring van de oplossing voor infusie zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen type I-flessen met een rubberen stop (broombutylrubber) en sluiting die de volgende hoeveelheid Fomicyt volgende bevatten

- 2 g (in fles van 30 ml) in verpakkingen van 10 flessen
- 4 g (in fles van 30 ml) in verpakkingen van 10 flessen
- of 8 g (in fles van 50 ml) in verpakking(en) van 1 of 10 fles(sen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Bereiding van de oplossing voor infusie

Fomicyt moet voor toediening worden gereconstitueerd en verdund.

Water voor injecties en glucose-infusie 50 mg/ml (5%) of glucose-infusie 100 mg/ml (10%) kan gebruikt worden als oplosmiddel voor de reconstitutie en verdunning. Natriumchloride met oplosmiddelen dient niet gebruikt te worden (zie rubriek 4.4).

Reconstitutie

Schud de flacon voorafgaand aan de reconstitutie om het poeder los te maken. Reconstitueer de 2 g of 4 g flacons met 20 ml en de 8 g flacon met 40 ml oplosmiddel. Goed schudden om op te lossen.

De oplossing warmt een beetje op wanneer het poeder is opgelost.

Let op: deze voorlopige oplossing is niet bedoeld voor directe infusie. Trek de oplossing volledig op uit de oorspronkelijke flacon. Breng de opgetrokken vloeistof over in een infuuszak of andere geschikte infuuscontainer voor verdere verdunning als volgt.

Verdunning

Breng de gereconstitueerde inhoud van **2 g flacons** over in een infuuscontainer met nog eens **30 ml oplosmiddel**.

Breng de gereconstitueerde inhoud van **4 g flacons** over in een infuuscontainer met nog eens **80 ml oplosmiddel**.

Breng de gereconstitueerde inhoud van **8 g flacons** over in een infuuscontainer met nog eens **160 ml oplosmiddel**.

De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos tot licht geelachtig.

Vervangingswaarde

De vervangingswaarden voor de gereconstitueerde oplossingen bedragen 1 ml voor de verpakking van 2 g, 2 ml voor de verpakking van 4 g en 4 ml voor de verpakking van 8 g.

Deze volumes komen overeen met een volumestijging van 2%. Daarmee moet rekening worden gehouden wanneer niet het gehele volume van de uiteindelijke verdunde oplossing wordt gebruikt.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Duitsland

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

RVG 115433

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2015
Datum van laatste verlenging: 04 juni 2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 14 augustus 2024