

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Afosfol 3 g granulaat voor drank in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet met een enkelvoudige dosis bevat 3 g fosfomycine (als fosfomycinetrometamol).

Hulpstof met bekend effect:

Elk sachet met een enkelvoudige dosis bevat 2,216 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank in sachet.

Wit of bijna wit granulaat, zonder brokjes of deeltjes, in een sachet met enkelvoudige dosis.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Afosfol is geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis veroorzaakt door voor fosfomycine gevoelige organismen (zie rubriek 5.1) bij vrouwen vanaf 12 jaar.

Afosfol is geïndiceerd voor periprocedurale profylaxe bij diagnostische en chirurgische transurethrale procedures bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (12-18 jaar oud)

Voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis, 1 sachet (3 g) als een enkelvoudige dosis.

Volwassenen

Voor periprocedurale profylaxe bij diagnostische en chirurgische transurethrale procedures, 1 sachet (3 g) 3 uur voor en 1 sachet (3 g) 24 uur na de ingreep.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Acute ongecompliceerde cystitis: Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 12 jaar. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3). Er is een andere sterkte beschikbaar voor kinderen tussen 6 en 11 jaar.

Periprocedurale profylaxe: Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Afosfol dient ingenomen te worden ongeveer 1 uur voor of 2 uur na de maaltijden, zie rubriek 4.5. Het moet op een lege maag ingenomen worden, bij voorkeur voor het naar bed gaan na het ledigen van de blaas.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6. De gereconstitueerde oplossing is een enigszins witachtige troebele oplossing met fruitsmaak (sinaasappel-mandarijn). De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min).
- Patiënten die hemodialyse ondergaan.
- Kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optreden tijdens de behandeling met fosfomycine en kunnen levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Een geschikte medische behandeling is vereist als een dergelijke reactie optreedt, en fosfomycine mag nooit meer opnieuw toegediend worden.

Ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling met antibiotica kan een symptoom zijn van met antibiotica geassocieerde colitis. De ernstigste vorm is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8.).

In geval van pseudomembraneuze colitis moeten onmiddellijk passende maatregelen genomen worden. Het gebruik van middelen die de peristaltiek remmen, is in een dergelijke situatie gecontra-indiceerd.

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 2,216 g sucrose per sachet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is een daling van de noodzakelijke hoge concentratie van de werkzame stof in de urine beschreven wanneer metoclopramide en fosfomycinetrometamol tegelijk gebruikt werden. Daarom wordt aanbevolen om de twee middelen met een tussentijd van 2 tot 3 uur in te nemen.

Maaltijden kunnen de absorptie van de werkzame stof vertragen met als gevolg een lichte daling van de piekwaarden in het bloed en de urine; daarom moet dit geneesmiddel op een lege maag ingenomen worden ofwel 1 uur voor, ofwel minstens 2 uur na de maaltijden.

Specifieke problemen met betrekking tot de wijziging in International normalized ratio (INR). Er werden talloze gevallen van verhoogde activiteit van antivitamine-K-antagonisten gemeld bij patiënten die antibiotica kregen. Risicofactoren omvatten een ernstige infectie of ontsteking, leeftijd en een slechte algemene gezondheid. Onder deze omstandigheden is het moeilijk om te bepalen of de wijziging in INR te wijten is aan de besmettelijke ziekte of aan de behandeling ervan. Bepaalde klassen antibiotica spelen echter vaker een rol, vooral fluorochinolonen, macroliden, cyclinen, cotrimoxazol en bepaalde cefalosporinen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met fosfomycine bij zwangere vrouwen beschikbaar. Fosfomycine passeert de placenta. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken.

Fosfomycine mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

Borstvoeding

Fosfomycine wordt in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden. Diarree, schimmelinfecties van de slijmvliezen en ook overgevoeligheid kunnen optreden bij de zuigeling.

Vrouwen die borstvoeding geven, mogen alleen behandeld worden als dat duidelijk geïndiceerd is.

Vruchtbaarheid

Bij ratten was de vruchtbaarheid niet aangetast door doseringen van maximaal 1000 mg/kg/dag.

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

Afosfol kan duizeligheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten wordt afgeraden om met de auto te rijden en machines te bedienen totdat bekend is of dit geneesmiddel hun vermogen om deze activiteiten uit te oefenen, beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie, volgens de frequentie en systeem/orgaanclassificatie van MedDRA:

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)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Ontsteking van de vagina		Bacteriële superinfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Aplastische anemie	Verhoogd aantal eosinofielen, petechieën (kleine rode vlekjes)
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock, overgevoelighed
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Verminderde eetlust
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paresthesie		
Oogaandoeningen				Verslechtering gezichtsvermogen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu, bronchospasme
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid	Braken, buikpijn		Colitis met Clostridium difficile (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen				Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag, netelroos, pruritus		Angio-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Flebitis op de toedieningsplaats

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

Na een overdosering vertoonden patiënten de volgende symptomen: vestibulair syndroom, gehoorstoornissen, een metaalachtige smaak en algemene smaakproblemen. Er bestaat geen speciaal antidotum. Indien nodig, moet gebruikgemaakt worden van een symptomatische therapie. In het geval van een orale overdosering moet de eliminatie via de nieren gestimuleerd worden door een voldoende orale toediening van vloeistoffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Fosfomycine is een structurele analoog van fosfo-enolpyruvaat. Het remt het enzym fosfo-enolpyruvaattransferase, dat de vorming van N-acetylmuraminezuur uit N-acetylglucosamine en fosfo-enolpyruvaat katalyseert. N-acetylmuraminezuur is nodig voor de synthese van peptidoglycaan, een essentieel bestanddeel van de bacteriële celwand. Het belangrijkste werkingsmechanisme van fosfomycine is bactericide.

Verband tussen farmacokinetiek/farmacodynamiek

De werkzaamheid hangt hoofdzakelijk af van de duur van de periode waarin het gehalte van de werkzame stof hoger ligt dan de minimale remmende concentratie (MIC) voor het pathogeen.

Resistentiemechanismen

De resistentie van fosfomycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Fosfomycine wordt door twee verschillende actieve transportsystemen opgenomen in de bacteriële cel (het glycerine-3-fosfaattransportsysteem en het hexose-6-transportsysteem). Bij *Enterobacteriaceae* kan het glycerine-3-fosfaattransportsysteem zodanig veranderd worden dat het het transport van fosfomycine in de cel remt.
- Een ander plasmidegecodeerd mechanisme dat voorkomt bij *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp. is gebaseerd op de aanwezigheid van een specifiek eiwit, dat ervoor zorgt dat fosfomycine gemetaboliseerd wordt en gebonden wordt aan glutathion (GSH).
- Plasmidegecodeerde fosfomycineresistentie treedt ook op bij stafylokokken. Tot op heden is het precieze mechanisme van deze resistentie nog niet opgehelderd.

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

Breekpunten

Het testen van fosfomycine is gebaseerd op de standaard verdunningsreeks. De resultaten worden geëvalueerd op basis van de breekpunten voor fosfomycine. De volgende minimale remmende concentraties zijn bepaald voor gevoelige en resistente pathogenen:

Breekpunten EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Europees comité voor tests antimicrobiële resistentie) (v 5.0 2015-01-01)

pathogeen	MIC-breekpunt (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i>	32	32

Gevoeligheid

De prevalentie van de verworven resistentie van individuele soorten kan lokaal en metertijd variëren. Daarom is lokale informatie over de situatie met betrekking tot resistentie vereist, en dan vooral voor de passende behandeling van ernstige infecties. Als de doeltreffendheid van fosfomycine twijfelachtig is door de lokale situatie met betrekking tot resistentie, wordt een therapeutische consultatie door deskundigen aangeraden. Vooral in het geval van een ernstige infectie of als de therapie niet aanslaat, wordt een microbiologische diagnose met aanduiding van het pathogeen en de gevoeligheid ervan voor fosfomycine, aangeraden.

De onderstaande informatie geeft slechts bij benadering een richtlijn voor de waarschijnlijkheid of het micro-organisme al dan niet gevoelig zal zijn voor fosfomycine.

Soorten die vaak gevoelig zijn:
Grampositieve aeroben:
<i>Enterococcus faecalis</i>
Gramnegatieve aeroben:
<i>Escherichia coli</i>
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn:
Gramnegatieve aeroben:
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Inherent resistente organismen:
Grampositieve aeroben
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fosfomycinetrometamol wordt matig geabsorbeerd na orale toediening. De maximale concentraties in het serum van de werkzame stof fosfomycine van ongeveer 30 mg/l worden bereikt na 2 tot 3 uur.

Distributie

De maximale concentraties in de urine van meer dan 2.000 mg/l worden gemeten 2 tot 4 uur na de toediening. De concentraties hoger dan de veronderstelde minimale remmende concentratie voor de relevante urinewegpathogenen worden gedurende minstens 36 uur behouden.

De biologische beschikbaarheid van fosfomycinetrometamol, uitgedrukt als de hoeveelheid fosfomycine die wordt aangetroffen in de urine na orale toediening, varieert tussen 32 en 54%. De biologische beschikbaarheid van fosfomycinetrometamol (p.o.) vergeleken met fosfomycinenatrium (i.v.) in termen van de verhouding AUC p.o. /AUC i.v. voor 50 mg/kg fosfomycine is 40,6 %.

Biotransformatie

Fosfomycine wordt hoofdzakelijk onveranderd geëlimineerd via de nieren. Dit resulteert in zeer hoge concentraties in de urine binnen de 2 tot 4 uur. Therapeutische concentraties in de urine worden doorgaans gedurende minstens 36 uur behouden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd varieert tussen 3 en 4 uur. De werkzame stof wordt zo goed als onveranderd in de urine geëlimineerd door glomerulaire filtratie.

In het geval van nierinsufficiëntie wordt de eliminatie van het geneesmiddel via de nieren vertraagd naargelang van de mate van de functiebeperking.

Speciale populaties

Ouderen:

In klinische studies van fosfomycinetrometamol waren onvoldoende proefpersonen van 65 jaar en ouder opgenomen om te bepalen of ze anders reageren dan jongere proefpersonen. Andere gerapporteerde klinische ervaring heeft geen verschillen in reacties aan het licht gebracht tussen de oudere en jongere patiënten. Bijvoorbeeld op basis van beperkte gegevens met betrekking tot de concentraties van het geneesmiddel in de urine gedurende 24 uur zijn er geen verschillen in de urine-excretie van fosfomycine opgemerkt bij oudere proefpersonen.

Geslacht:

Er zijn geen verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft de farmacokinetiek van fosfomycine.

Nierinsufficiëntie:

Bij 5 patiënten met anurie die hemodialyse ondergingen bedroeg de $t_{1/2}$ van fosfomycine tijdens de hemodialyse 40 uur. Bij patiënten met een uiteenlopende mate van nierinsufficiëntie (creatinineklaring gaande van 54 ml/min tot 7 ml/min) steeg de $t_{1/2}$ van fosfomycine van 11 uur tot 50 uur. Het percentage fosfomycine dat in de urine werd aangetroffen, daalde van 32 % tot 11 %, wat erop wijst dat nierinsufficiëntie de excretie van fosfomycine aanzienlijk vermindert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar toxiciteit werd een orale dosis van maximaal 5 g fosfomycine per kg lichaamsgewicht goed verdragen door muizen en ratten. Bij konijnen hebben deze doses zelden tot een waterige ontlasting geleid. 2 tot 3 dagen nadat ze een enkelvoudige dosis hadden gekregen, vertoonden honden diarree en anorexie. Deze doses zijn 50 tot 125 keer sterker dan de therapeutische doses die bij mensen worden gebruikt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met fosfomycine.

Embryotoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen bevatten geen aanwijzing van embryotoxische of teratogene effecten bij maximale doses van 1000 mg/kg/dag. De vruchtbaarheid alsook de perinatale en postnatale ontwikkeling van ratten werden niet aangetast door doses van maximaal 1000 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose

Natriumsacharine (E954)

Mandarijnsmaak (maltodextrine (mais), Arabische gom, ascorbinezuur (E300), butylhydroxyanisol (E320) en aromatiserende preparaten)

Sinaasappelsmaak (maltodextrine (mais), Arabische gom en aromatiserende preparaten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende sachets: 3 jaar

Na reconstitutie: De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets met enkelvoudige doses (surlyn/aluminium/polyethyleen/papier).

Dozen met 1 of 2 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor reconstitutie

De inhoud van één sachet moet in een glas water worden gegoten om een gelijkmatige melkwitte, troebele oplossing te verkrijgen. Indien nodig, mag de oplossing geroerd worden.

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na het bereiden ervan, ingenomen te worden.

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

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.

C/ Casanova 27-31

08757 Corbera de Llobregat (Barcelona)

Spanje

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124189

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST