

## **Bijlage III**

### **Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie**

Let op:

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie zijn het resultaat van de verwijsprocedure.

De productinformatie kan daarom door de bevoegde instanties van de lidstaat bijgewerkt worden, in samenwerking met de referentielidstaat, indien van toepassing, in overeenstemming met de procedures beschreven in Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EC.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## Poeder voor oplossing voor infusie

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

[Deze rubriek dient te luiden zoals hieronder aangegeven. Indicaties dienen enkel te worden geïmplementeerd als het product al voor de aandoening was goedgekeurd]

<Fantasiernaam> 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

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

##### 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.

[Deze rubriek dient te luiden zoals hieronder aangegeven. De tabel hieronder dient enkel informatie te bevatten over dosering voor goedgekeurde indicaties in lijn met rubriek 4.1 hierboven.]

Volwassenen en adolescenten ( $\geq 12$  jaar) ( $\geq 40$  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 <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses
Infectieuze endocarditis	12-24 g <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses
Bot- en gewrichtsinfecties	12-24 g <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, met inbegrip van longontsteking door mechanische beademing	12-24 g <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	12-24 g <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses
Bacteriële meningitis	16-24 g <sup>a</sup> in 3-4 verdeelde doses
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	12-24 g <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> in 2-3 verdeelde doses

Individuele doses mogen niet hoger zijn dan 8 g.

<sup>a</sup> 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.

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### *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 <sup>a</sup>
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)
-----------	-------	------------------------------

<sup>a</sup> 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 13 – Dosering bij kinderen en pasgeborenen**

<b>Leeftijd/gewicht</b>	<b>Dagelijkse dosis</b>
Premature pasgeborenen (leeftijd <sup>a</sup> < 40 weken)	100 mg/kg LG in 2 afzonderlijke doses
Pasgeborenen (leeftijd <sup>a</sup> 40-44 weken)	200 mg/kg LG in 3 afzonderlijke doses
Zuigelingen 1-12 maanden (tot 10 kg LG)	200-300 <sup>b</sup> mg/kg LG in 3 afzonderlijke doses
Zuigelingen en kinderen van 1 ≤ 12 jaar (10 ≤ 40 kg LG)	200-400 <sup>b</sup> mg/kg LG in 3-4 afzonderlijke doses

<sup>a</sup> Som van zwangerschapsduur en postnatale leeftijd

<sup>b</sup> 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

<Fantasiernaam> 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 3, 4 en 5 g verpakkingsgrootten 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**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

#### 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 klinische onderzoeken ook 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 natriumbepaling. 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

*[Er dient een waarschuwing te worden toegevoegd aan deze rubriek over hulpstoffen die mogelijk resulteren in ongewenste effecten bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-isomaltase insufficiëntie) of allergieën (bijv. voor de kleurstof zonnegeel (E110)). Elke vergunninghouder dient relevante hulpstof(fen) en gerelateerde waarschuwing(en) voor zijn formuleringen te vermelden.]*

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### Specifieke problemen in verband met veranderingen van de international normalised ratioo (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**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### 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**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Niet bekend	Agranulocytose (van voorbijgaande aard), leukopenie, trombocytopenie, neutropenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zeer zelden	Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock en overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)



<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Dysgeusie
	Soms	Hoofdpijn
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	Hypernatriëmie, hypokaliëmie* (zie rubriek 4.4)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Soms	Misselijkheid, braken, diarree
	Niet bekend	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd (van voorbijgaande aard), verhoogde transaminasen (ALAT, ASAT), gamma-GT verhoogd
	Niet bekend	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Erythemateuze eruptie
	Soms	Huiduitslag
	Niet bekend	Angio-oedeem, pruritus, urticaria
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	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 pediatrie 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **Rubriek 4.9 Overdosering**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

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.

## Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

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

Beperkte 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 molecule te binden aan glutathion of door de koolstof fosforverbinding in het fosfomycinemolecuul te splitsen.

### Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine en andere antibioticaklassen is niet bekend.

### Breekpunten bij gevoeligheidstests

De breekpunten van minimale remmende concentratie (MIC) van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing zijn als volgt (EUCAST-breekpuntentabel versie 10):

Soort	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

### 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.

## **Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

## 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 m<sup>2</sup> 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**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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.

## ***Fosfomycinetrometamol granulaat voor drank (3 g)***

### **4.1 Therapeutische indicaties**

*[Deze rubriek dient te luiden zoals hieronder aangegeven. Indicaties dienen enkel te worden geïmplementeerd als het product al voor de aandoening was goedgekeurd]*

<Fantasiernaam> is geïndiceerd voor (zie rubriek 5.1):

- de behandeling van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten
- perioperatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie bij volwassen mannen

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### Dosering

*Acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten (> 12 jaar):* eenmalig 3 g fosfomycine .

*Perioperatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie:* 3 g fosfomycine 3 uur vóór de procedure en 3 g fosfomycine 24 uur na de procedure.

#### *Nierfunctiestoornis:*

Gebruik van <Fantasiernaam> wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min, zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Voor de indicatie van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten moet het op een lege maag worden ingenomen (ongeveer 2-3 uur vóór of 2-3 uur na een maaltijd), bij voorkeur voor het slapengaan en na het legen van de blaas.

De dosis moet worden opgelost in een glas water en direct na de bereiding ervan worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

### 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 dergelijke reacties optreden, 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.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt bij deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

### *Aanhoudende infecties en mannelijke patiënten*

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

### *Hulpstoffen*

*[Er dient een waarschuwing te worden toegevoegd aan deze rubriek over hulpstoffen die mogelijk resulteren in bijwerkingen bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie, sucrase-isomaltasedeficiëntie) of allergieën (bijv. voor de kleurstof zonnegeel (E110)). Elke vergunninghouder dient relevante hulpstof(fen) en gerelateerde waarschuwing(en) voor zijn formulering(en) te vermelden.]*

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

##### Metoclopramide:

Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van metoclopramide de concentraties van fosfomycine in serum en urine verlaagt en dient te worden vermeden.

Andere geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit vergroten kunnen soortgelijke effecten hebben.

##### Effect van voedsel:

Voedsel kan de opname van fosfomycine vertragen, met als resultaat een lichte daling van de piekplasmaconcentraties en urineconcentraties. Het heeft daarom de voorkeur om het geneesmiddel op de lege maag in te nemen of ongeveer 2–3 uur na een maaltijd.

##### 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, werden. Risicofactoren zijn onder meer ernstige infectie of ontsteking, leeftijd en slechte algehele gezondheid. Onder deze omstandigheden is het moeilijk om vast te stellen of de verandering van de INR het gevolg is van de infectieziekte of de behandeling ervan. Bepaalde klassen antibiotica spelen echter vaker een rol, met name: fluoroquinolonen, macroliden, cyclines, cotrimoxazol en bepaalde cefalosporines.

##### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

##### Zwangerschap:

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van behandeling met fosfomycine tijdens het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap (n = 152). Deze gegevens zijngiven tot nu toe geen aanleiding voortot een veiligheidssignaal voor teratogeniciteit. Fosfomycine passeert de placenta.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

<Fantasiennaam> mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is.

##### Borstvoeding:

Fosfomycine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Als het duidelijk noodzakelijk is, kan tijdens het geven van borstvoeding eenmalig een orale dosis fosfomycine worden ingenomen.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mensen. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten had orale toediening van fosfomycine van maximaal 1000 mg/kg/d geen invloed op de vruchtbaarheid.

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

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd, maar patiënten moeten geïnformeerd worden dat melding is gedaan van duizeligheid. 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**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen na de behandeling met een enkelvoudige dosis fosfomycinetrometamol hebben betrekking op het maagdarmkanaal, voornamelijk diarree. Deze voorvallen zijn meestal zelf-beperkend in duur en verdwijnen spontaan.

Tabel met bijwerkingen

De volgende tabel bevat bijwerkingen die zijn gemeld met het gebruik van fosfomycinetrometamol bij ofwel uit wetenschappelijk onderzoek ofwel uit postmarketingervaringen.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeemklasse en frequentie aan de hand van 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 frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vulvovaginitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock, overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, dyspepsie, buikpijn	Braken	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Ervaring met betrekking tot overdosering van oraal fosfomycine is beperkt. Gevallen van hypotonie, slaperigheid, verstoorde elektrolytenbalansen, 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.

## **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica voor systemisch gebruik; Andereoverige 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

Beperkte gegevens geven aan dat fosfomycine waarschijnlijk werkt op een tijdsafhankelijke manier.

### Resistentiemechanisme

Het belangrijkste resistentiemechanisme is een chromosomale mutatie die de transportsystemen van fosfomycine in de bacteriën wijzigt.

Andereplasmide – of transposon gemedieerde resistentiemechanismen, met plasmiden of transposonen, veroorzaken enzymatische de-activering van fosfomycine door respectievelijk het molecuul te binden aan glutathion of door de koolstof fosforverbinding in de fosfomycinemolecuul te splitsen.

### Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine en andere antibioticaklassen is niet bekend.

### Breekpunten bij gevoeligheidstests

De gevoeligheidsbreekpunten vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing zijn als volgt (EUCAST-breekpuntentabel versie 10):

Soort	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

#### Prevalentie van verworven resistentie

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

De volgende opsomming is gebaseerd op gegevens van toezichtprogramma's en onderzoeken. Het omvat organismen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties:

#### **Veelal gevoelige soorten**

##### ***Aerobe gramnegatieve micro-organismen***

*Escherichia coli*

##### **Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn**

##### ***Aerobe grampositieve micro-organismen***

*Enterococcus faecalis*

##### ***Aerobe gramnegatieve micro-organismen***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

#### **Inherent resistente soorten**

##### ***Aerobe grampositieve micro-organismen***

*Staphylococcus saprophyticus*

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]

#### Absorptie

Na een eenmalige orale toediening heeft fosfomycinetrometamol een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 33-53%. Snelheid en mate van absorptie worden verminderd door voedsel, maar de totale hoeveelheid werkzame stof die in de loop van de tijd in de urine wordt uitgescheiden, is gelijk. Gemiddelde concentraties fosfomycine worden gehandhaafd boven een MIC-drempel van 128 µg/ml gedurende ten minste 24 uur na een orale dosis van 3 g in nuchtere of niet-nuchtere toestand, maar de tijd tot het bereiken van maximale concentraties in urine worden vertraagd met 4 uur. Fosfomycinetrometamol ondergaat enterohepatische recirculatie.

#### Distributie

Fosfomycine lijkt niet te worden gemetaboliseerd. Fosfomycine wordt gedistribueerd naar weefsels waaronder de nieren en de blaaswand. Fosfomycine bindt niet aan plasma-eiwitten en passeert de placentabarrière.

#### Eliminatie

Fosfomycine wordt onveranderd hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie (40-50% van de dosis wordt gevonden in de urine) 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

geneesmiddelenabsorptie vertraagt, is de totale hoeveelheid geneesmiddel uitgescheiden in de urine in de loop van de tijd gelijk.

#### Speciale populaties

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie neemt de eliminatiehalfwaardetijd verhoudingsgewijs toe volgens de ernst van de nierinsufficiëntie. Urineconcentraties van fosfomycine bij patiënten met een nierfunctiestoornis blijven effectief gedurende 48 uur na een gebruikelijke dosis als de creatinineklaring hoger is dan 10 ml/min.

Bij ouderen neemt de klaring van fosfomycine af overeenkomstig de aan de leeftijd gerelateerde afname van de nierfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

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.

## **Fosfomycinecalcium voor oraal gebruik**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

<Fantasiennaam> is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

*[Rubriek 4.2 dient enkel doseringsinformatie te bevatten die betrekking heeft op het gebruik van fosfomycinecalcium bij volwassenen]*

#### **BIJSLUITER**

**Let op: De bestaande bijsluiter zal worden aangepast om de onderstaande bewoording weer te geven.**

## Poeder voor oplossing voor infusie

### 1: Wat is <fantasiennaam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

*[Deze rubriek dient te luiden zoals hieronder aangegeven. Indicaties dienen enkel te worden geïmplementeerd als het product al voor de aandoening was goedgekeurd]*

<Fantasiennaam> bevat de werkzame stof fosfomycine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die antibiotica heten. Het werkt door het doden van bepaalde soorten ziektekiemen (bacteriën) die leiden tot ernstige infectieziekten. Uw arts heeft besloten om u te behandelen met <Fantasiennaam>, om uw lichaam te helpen een infectie te bestrijden. Het is belangrijk dat u een effectieve behandeling krijgt voor deze aandoening.

<Fantasiennaam> wordt gebruikt bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen om bacteriële infecties te behandelen van:

- de urinewegen
- het hart – soms 'endocarditis' genoemd
- de botten en gewrichten
- de longen – 'longontsteking' of 'pneumonie' genoemd
- de huid en weefsels onder de huid
- het centrale zenuwstelsel
- de buik
- het bloed, wanneer dit wordt veroorzaakt door een van de aandoeningen die hierboven worden genoemd

### 2: Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u last heeft van een van de volgende aandoeningen:

- hartproblemen (hartinsufficiëntie), vooral als u geneesmiddelen met vingerhoedskruid gebruikt (vanwege mogelijk te veel kalium in het bloed)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- een bepaalde aandoening van het hormoonstelsel (hyperaldosteronisme)
- te veel zout (natrium) in het bloed (hypernatriëmie)
- vochtophoping in de longen (longoedeem)
- nierproblemen. Het kan zijn dat uw arts de dosering van uw geneesmiddel moet aanpassen (zie rubriek 3 van deze bijsluiter).
- eerdere periodes van diarree na gebruik of toediening van een ander antibioticum

#### Waar moet u op letten?

<Fantasiennaam> kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, bijvoorbeeld allergische reacties, ontsteking van de dikke darm en een daling van het aantal witte bloedcellen. U moet letten op bepaalde klachten

terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, om het risico op problemen te verminderen. Zie "Ernstige bijwerkingen" in Rubriek 4.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast fosfomycine nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is met name belangrijk als u de volgende middelen gebruikt:

- antistollingsmiddelen, omdat fosfomycine en andere antibiotica invloed kunnen hebben op hun vermogen om te voorkomen dat uw bloed stolt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Fosfomycine kan de baby in de baarmoeder bereiken of uitgescheiden worden in moedermelk. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft, zal uw arts u dit geneesmiddel alleen geven als het duidelijk nodig is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bij gebruik van <Fantasiennaam>, kunnen er bijwerkingen optreden, zoals verwardheid, en vermoeidheid en gebrek aan energie (asthenie). Als dit gebeurt, mag u niet rijden en geen machines bedienen.

### **3: Hoe gebruikt u dit middel?**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

<Fantasiennaam> wordt via een infuus in een ader aan u toegediend door een arts of verpleegkundige.

#### **De aanbevolen dosering**

De dosis en hoe vaak u de dosis krijgt, hangen af van:

- het type en de ernst van de infectie die u heeft
- uw nierfunctie

Bij kinderen zijn de dosis en hoe vaak ze de dosis krijgen ook afhankelijk van:

- het gewicht van het kind
- de leeftijd van het kind

Als u problemen heeft met uw nieren of dialyse nodig heeft, kan het nodig zijn dat uw arts uw dosis van dit geneesmiddel verlaagt.

#### Wijze van gebruik en toediening

Voor intraveneus gebruik.

<Fantasiennaam> wordt via een infuus in een ader aan u toegediend door een arts of verpleegkundige. De infusie zal normaal gesproken 15 tot 60 minuten duren, afhankelijk van uw dosis. Meestal wordt dit geneesmiddel 2, 3 of 4 keer per dag toegediend.

#### **Duur van de behandeling**

Uw arts zal beslissen hoe lang uw behandeling moet duren, afhankelijk van hoe snel uw toestand verbetert. Bij de behandeling van bacteriële infecties moet u de volledige behandelingskuur afmaken. Zelfs nadat de koorts weg is en de klachten zijn verdwenen, moet de behandeling nog enkele dagen worden voortgezet.

Bij bepaalde infecties, zoals infecties van de botten, kan een nog langere behandelingsperiode nodig zijn nadat de klachten zijn verdwenen.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Het is onwaarschijnlijk dat uw arts of verpleegkundige u te veel van het geneesmiddel geeft. Vraag ze er onmiddellijk naar als u denkt dat u te veel van dit middel heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4: Mogelijke bijwerkingen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Ernstige bijwerkingen**

##### **Waarschuw onmiddellijk uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft misschien dringend medische zorg nodig:**

Tekenen van een ernstige allergische reactie (zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers). Dit kan onder andere gaan om: ademhalings- of slikproblemen, plots piepende ademhaling, duizeligheid, zwellen van oogleden, gezicht, lippen of tong, huiduitslag of jeuk.

- Ernstige en aanhoudende diarree, die gepaard kan gaan met buikpijn of koorts (hoe vaak dit voorkomt is niet bekend). Dit kan een teken zijn van een ernstige ontsteking van de darm. Neem geen geneesmiddelen tegen diarree die stoelgang remmen (antiperistaltische middelen).
- Gele verkleuring van de huid of het wit van uw ogen (geelzucht, hoe vaak dit voorkomt is niet bekend). Dit kan een vroeg teken zijn van problemen met de lever.
- Verwardheid, spiertrekkingen of abnormaal hartritme. Dit kan worden veroorzaakt door te veel natrium in het bloed of te weinig kalium in het bloed (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

##### **Vertel het uw arts of verpleegkundige zo snel mogelijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:**

- Pijn, branderig gevoel, roodheid of zwelling langs de ader die werd gebruikt tijdens infusie van dit geneesmiddel (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).
- U bloedt sneller of krijgt sneller blauwe plekken of krijgt meer infecties dan normaal. Dit kan zijn omdat u een laag aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes heeft (hoe vaak dit voorkomt is niet bekend).

##### **Andere bijwerkingen zijn onder meer:**

##### Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Smaakstoornissen

##### Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Misselijkheid, braken of lichte diarree
- Hoofdpijn
- Hoge niveaus van leverenzymen, mogelijk in verband met leverproblemen.
- Huiduitslag
- Krachteloosheid

Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Leverproblemen (ontsteking van de lever [hepatitis])
- Jeuk, netelroos

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **Fosfomycinetrometamol granulaat voor drank**

### **1: Wat is <fantasiernaam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

<Fantasiernaam> bevat de werkzame stof fosfomycine (als fosfomycinetrometamol). Het is een antibioticum dat werkt door het doden van bacteriën die infecties kunnen veroorzaken.

<Fantasiernaam> wordt gebruikt voor de behandeling van een ongecompliceerde infectie van de blaas bij vrouwen vanaf 12 jaar.

<Fantasiernaam> wordt bij volwassen mannen gebruikt om een bacteriële infectie te voorkomen (antibiotische profylaxe) voordat er via de anus een stukje weefsel uit de prostaat wordt afgenomen voor onderzoek (transrectale prostaatbiopsie).

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u last heeft van één van de volgende aandoeningen:

- aanhoudende infecties van de blaas
- als u eerder al eenseerder diarree kreeghad na het gebruik van andere antibiotica



### Waar moet u op letten?

<Fantasienaar> kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, bijvoorbeeld allergische reacties en een ontsteking van de dikke darm. U moet opletten op bepaalde klachten terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, om het risico op problemen te verminderen. Zie "Ernstige bijwerkingen" in Rubriek 4.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken (en dat geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen)? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Dit is met name belangrijk als u de volgende middelen gebruikt:

- **metoclopramide** of andere geneesmiddelen die de beweging van voedsel door de maag en darmen versnellen, omdat zij de opname van fosfomycine door uw lichaam kunnen verminderen
- **antistollingsmiddelen**, omdat fosfomycine en andere antibiotica invloed kunnen hebben op hun vermogen om te voorkomen dat uw bloed stolt.

### **Waarop moet u letten met eten**

Voedsel kan de opname van fosfomycine vertragen. Daarom moet dit geneesmiddel worden ingenomen op een lege maag (2-3 uur vóór of 2-3 uur na een maaltijd).

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent, zal uw arts u dit geneesmiddel alleen geven als het duidelijk nodig is.

Moeders die borstvoeding geven kunnen een éénmalige orale dosis van dit geneesmiddel innemen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt last krijgen van bijwerkingen, die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om te rijden of machines te bedienen, zoals duizeligheid.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bij behandeling van een ongecompliceerde blaasontsteking bij vrouwen vanaf 12 jaar is de aanbevolen dosering 1 sachet van <Fantasienaar> (3 g fosfomycine).

Om een bacteriële infectie te voorkomen (antibiotische profylaxe) voordat er via de anus een stukje weefsel uit de prostaat wordt afgenomen voor onderzoek (transrectale prostaatbiopsie), is de aanbevolen dosis 1 sachet met <Fantasienaar> (3 g fosfomycine) 3 uur vóór de procedure en 1 sachet van <Fantasienaar> (3 g fosfomycine) 24 uur na de procedure.

### Gebruik bij patiënten met een stoornis van de nierfunctie

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min).

### Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 12 jaar.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Neem dit geneesmiddel via de mond, op een lege maag (2-3 uur vóór of 2-3 uur na een maaltijd), bij voorkeur voordat u naar bed gaat na het legen van de blaas.

Los de inhoud van één sachet op in een glas water en drink dit meteen op.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u per ongeluk meer dan uw voorgeschreven dosis heeft gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

*[Deze rubriek dient als volgt te luiden:]*

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

**Als u tijdens het gebruik van <Fantasiernaam> een van de volgende klachten krijgt, moet u stoppen met het innemen van het geneesmiddel en meteen contact opnemen met uw arts:**

- Anafylactische shock, een levensbedreigende soort allergische reactie (hoe vaak dit voorkomt is niet bekend). Klachten zijn bijvoorbeeld een plotselinge huiduitslag, jeuk of galbulten en/of kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen.
- Zwelling van gezicht, lippen, tong of keel met ademhalingsproblemen (angio-oedeem) (hoe vaak dit voorkomt is niet bekend).
- Matige tot ernstige diarree, buikkrampen, bloederige ontlasting-en/of koorts kunnen betekenen dat u een infectie van de dikke darm heeft (antibiotica-geassocieerde ontsteking van de dikke darm [colitis]) (hoe vaak dit voorkomt is niet bekend). Neem geen geneesmiddelen tegen diarree die stoelgang remmen (antiperistaltische middelen).

#### **Andere bijwerkingen**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- misselijkheid
- problemen met de spijsvertering (indigestie)
- buikpijn

- infectie van de vrouwelijke geslachtsorganen met klachten als ontsteking, irritatie, jeuk (vulvovaginitis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- braken
- huiduitslag
- galbulten
- jeuk

Niet bekend (hoe vaak dit voorkomt kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **Fosfomycinecalcium voor oraal gebruik**

### **1. Wat is <fantasiennaam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

*[Informatie over indicatie dient als volgt te worden bijgewerkt:]*

<Fantasiennaam> wordt gebruikt voor de behandeling van niet-gecompliceerde infectie van de blaas bij vrouwen en vrouwelijke jongeren tot 18 jaar.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

*[Voor fosfomycinecalcium capsules dient de doseringsinformatie als volgt te worden bijgewerkt:]*

Voor de behandeling van ongecompliceerde infectie van de blaas bij vrouwen is de aanbevolen dosis 500 mg-1 g (1 of 2 capsules) om de 8 uur.

*[Voor fosfomycinecalcium orale suspensie dient de doseringsinformatie als volgt te worden bijgewerkt:]*

Voor de behandeling van ongecompliceerde infectie van de blaas bij vrouwen is de aanbevolen dosis 2 lepels van 5 ml (500 mg fosfomycine) of 4 lepels van 5 ml (1 g fosfomycine) om de 8 uur.