BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fetcroja 1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat cefiderocolsulfaattosylaat, overeenkomend met 1 g cefiderocol.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 7,64 mmol natrium (ongeveer 176 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fetcroja is geïndiceerd voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe gramnegatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1.).

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen dat Fetcroja pas na overleg met een arts met de nodige ervaring in de behandeling van infectieziekten wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten die beperkte behandelingsopties hebben.

Dosering

Tabel 1 Aanbevolen dosis Fetcroja[1] voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) van ≥ 90 ml/min[2]

Nierfunctie	Dosis	Frequentie	Duur van behandeling
Normale nierfunctie (CrCl ≥ 90 tot < 120 ml/min)	2 g	Om de 8 uur	Duur in overeenstemming met de plaats van infectie[3]
Toegenomen renale klaring (CrCl ≥ 120 ml/min)	2 g	Om de 6 uur	Duur in overeenstemming met de plaats van infectie[3]

[1] Moet worden gebruikt in combinatie met antibacteriële middelen die werkzaam zijn tegen anaerobe pathogenen en/of grampositieve pathogenen wanneer bekend is of het vermoeden bestaat dat deze bijdragen aan het infectieproces.
[2] Zoals berekend met de cockcroft-gaultformule.
[3] Voor bijvoorbeeld gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis, en gecompliceerde intra-abdominale infecties is de aanbevolen behandelingsduur 5 tot 10 dagen. Voor nosocomiale pneumonie, waaronder ventilatorgeassocieerde pneumonie, is de aanbevolen behandelingsduur 7 tot 14 dagen. Een behandeling tot 21 dagen kan noodzakelijk zijn.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Tabel 2 Aanbevolen dosis Fetcroja voor patiënten met een CrCl van < 90 ml/min[1]

Nierfunctie	Dosis	Frequentie
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 60 tot < 90 ml/min)	2 g	Om de 8 uur
Matige nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 30 tot < 60 ml/min)	1,5 g	Om de 8 uur
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 15 tot < 30 ml/min)	1 g	Om de 8 uur
Terminale nierziekte (CrCl < 15 ml/min)	0,75 g	Om de 12 uur
Patiënt met intermitterende hemodialyse[2]	0,75 g	Om de 12 uur

[1] Zoals berekend met de cockcroft-gaultformule.
[2] Aangezien cefiderocol met hemodialyse wordt verwijderd, moet cefiderocol op dagen van hemodialyse zo snel mogelijk na voltooiing van de hemodialyse worden toegediend.

Leverfunctiestoornis
De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten
Een aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Fetcroja bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.
Fetcroja wordt toegediend door intraveneuze infusie over een periode van 3 uur.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.
Als een behandeling met een combinatie van een ander geneesmiddel en Fetcroja niet kan worden vermeden, mag de toediening niet in dezelfde spuit of in dezelfde oplossing voor infusie plaatsvinden. Het wordt aanbevolen de intraveneuze lijnen tussen de toediening van verschillende geneesmiddelen goed door te spoelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Overgevoeligheid voor cefalosporineantibiotica.

Ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (bijvoorbeeld penicillinen, monobactams of carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheid is gemeld met cefiderocol (zie rubriek 4.3 en 4.8.)

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillinen of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor cefiderocol. Vóór aanvang van de therapie met Fetcroja dient nauwkeurig te worden nagegaan of er een voorgeschiedenis bestaat van overgevoeligheidsreacties op bètalactamantibiotica (zie rubriek 4.3).

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, moet de behandeling met Fetcroja onmiddellijk worden stopgezet en moet met geschikte noodmaatregelen worden gestart.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld met cefiderocol (zie rubriek 4.8). De aandoening kan in ernst variëren van lichte diarree tot colitis met fatale afloop. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van cefiderocol. Er dient overwogen te worden de therapie met cefiderocol te stoppen en ondersteunende maatregelen in te stellen in combinatie met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile*. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

Epileptische aanvallen

Cefalosporinen hebben een rol gespeeld bij het uitlokken van epileptische aanvallen. Patiënten van wie bekend is dat ze een epileptische aandoening hebben, moeten de behandeling met anticonvulsiva voortzetten. Patiënten bij wie focale tremor, myoclonus of epileptische aanvallen ontstaan, moeten neurologisch worden onderzocht en er moet een behandeling met anticonvulsiva worden ingesteld, indien dat nog niet zou zijn gebeurd. Indien nodig, moet de dosis cefiderocol worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2). Als alternatief dient de behandeling met cefiderocol te worden stopgezet.

Beperkingen van de klinische gegevens

In klinische onderzoeken werd cefiderocol alleen gebruikt voor de behandeling van patiënten met de volgende soorten infectie: gecompliceerde urineweginfecties (cUTI), nosocomiale pneumonie (NP), ventilatorgeassocieerde pneumonie (VAP), gezondheidszorggeassocieerde pneumonie (HCAP, *healthcare-associated pneumonia*), sepsis en patiënten met bacteriëmie (sommigen zonder geïdentificeerde primaire infectiehaard).

Het gebruik van cefiderocol voor de behandeling van patiënten met infecties als gevolg van gramnegatieve aerobe pathogenen die beperkte behandelingsopties hebben, is gebaseerd op farmacokinetisch-farmacodynamische analyses voor cefiderocol en op beperkte klinische gegevens van een gerandomiseerd klinisch onderzoek waarin 80 patiënten werden behandeld met Fetcroja en 38 patiënten met de beste beschikbare therapie voor infecties veroorzaakt door carbapenemresistente organismen.

Mortaliteit (alle oorzaken) bij patiënten met infecties als gevolg van carbapenemresistente gramnegatieve bacteriën

In een gerandomiseerd, *open-label* onderzoek met patiënten in kritieke toestand die infecties hadden waarvan bekend was of het vermoeden bestond dat ze veroorzaakt werden door carbapenemresistente gramnegatieve bacteriën, werd een hoger mortaliteitspercentage (alle oorzaken) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met cefiderocol in vergelijking met de beste beschikbare therapie (BAT, *best available therapy*). Het hogere mortaliteitspercentage (alle oorzaken) op dag 28 met cefiderocol deed zich voor bij patiënten die werden behandeld voor nosocomiale pneumonie, bacteriëmie en/of sepsis [25/101 (24,8%) *versus* 9/49 (18,4%) met BAT; behandelingsverschil 6,4%; 95%-BI (-8,6; 19,2)]. De mortaliteit (alle oorzaken) bleef tot aan het einde van het onderzoek hoger bij patiënten die werden behandeld met cefiderocol [34/101 (33,7%) *versus* 9/49 (18,4%) met BAT; behandelingsverschil 15,3%; 95%-BI (-0,2; 28,6)]. De oorzaak van de toename in mortaliteit is niet vastgesteld. In de cefiderocolgroep was er een verband tussen mortaliteit en infectie met *Acinetobacter* spp., die verantwoordelijk waren voor de meeste infecties die veroorzaakt werden door niet-fermenterende bacteriën. De mortaliteit was daarentegen niet hoger bij patiënten met infecties veroorzaakt door andere niet-fermenterende bacteriën die behandeld werden met cefiderocol vergeleken met patiënten die BAT kregen.

Werkingsspectrum van cefiderocol

Cefiderocol is weinig of niet werkzaam tegen de meeste grampositieve organismen en anaeroben (zie rubriek 5.1). Aanvullende antibacteriële geneesmiddelen moeten worden gebruikt wanneer bekend is of het vermoeden bestaat dat deze pathogenen bijdragen aan het infectieproces.

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van cefiderocol kan leiden tot de overgroei van niet-gevoelige organismen, waardoor de behandeling mogelijk moet worden onderbroken of andere geschikte maatregelen moeten worden genomen.

Controle van de nierfunctie

De nierfunctie moet regelmatig worden gecontroleerd, omdat een aanpassing van de dosis noodzakelijk kan zijn tijdens de behandeling.

Interacties tussen het geneesmiddel en laboratoriumonderzoeken

Cefiderocol kan leiden tot vals-positieve resultaten in urinedipsticktests (urine-eiwit, ketonen of sporen van bloed). Klinische laboratoria moeten alternatieve testmethodes gebruiken om positieve tests te bevestigen.

Antiglobulinetest (coombstest) seroconversie

Een positieve directe of indirecte coombstest kan zich ontwikkelen tijdens behandeling met cefiderocol.

Gecontroleerd natriumdieet

Elke injectieflacon van 1 g bevat 7,64 mmol natrium (ongeveer 176 mg).

Elke dosis van 2 g cefiderocol, indien gereconstitueerd met 100 ml 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie, levert 30,67 mmol (705 mg) natrium op en bedraagt ongeveer 35% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor volwassenen. De totale dagelijkse dosis (2 g 3 keer per dag toegediend) natrium bij behandeling met cefiderocol is 2,1 g, iets meer dan de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

Na reconstitutie in 100 ml 5% dextrose oplossing voor injectie levert elke dosis van 2 g cefiderocol 15,28 mmol (352 mg) natrium op. De totale dagelijkse dosis natrium (2 g 3 keer per dag toegediend) afkomstig van cefiderocol gereconstitueerd in 5% dextrose oplossing voor injectie is 1.056 mg. Dit is ongeveer 53% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van *in-vitro*-onderzoek en twee klinische fase 1-onderzoeken worden geen significante geneesmiddeleninteracties verwacht tussen cefiderocol en substraten, remmers of inductoren van cytochroom P450-enzymen (CYP's) of transporteiwitten (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van cefiderocolnatrium bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Fetcroja te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Fetcroja/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fetcroja moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van cefiderocol op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. Op basis van preklinische gegevens, afkomstig van een onderzoek met subklinische blootstelling, zijn er geen aanwijzingen dat Fetcroja een effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Fetcroja heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen waren diarree (8,2%), braken (3,6%), nausea (3,3%) en hoesten (2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tijdens klinische onderzoeken zijn de volgende bijwerkingen gemeld met cefiderocol (tabel 3). Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Categorieën van frequentie worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	**Vaak** **(≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms** **(≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candidiasis, waaronder orale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, candidurie en candida-infectie, *Clostridioides difficile*-colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis en *Clostridioides difficile*-infectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid, waaronder huidreacties en pruritus	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, nausea, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, waaronder rash vlekkerig, rash maculo-papulair, rash erythemateus en geneesmiddeleneruptie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op infuusplaats, waaronder pijn op infuusplaats, injectieplaatspijn, infuusplaatserytheem en injectieplaatsflebitis		
Onderzoeken	Alanineaminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverfunctie afwijkend, waaronder	Bloed ureum verhoogd	

	leverfunctietest verhoogd, leverenzym verhoogd, transaminasen verhoogd en leverfunctietests abnormaal, bloed creatinine verhoogd		

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

Er is geen informatie over klinische tekenen en symptomen die verband houden met een overdosering van cefiderocol.

In het geval van overdosering moeten patiënten worden gemonitord, en moeten stopzetting van de behandeling en een algemene ondersteunende behandeling overwogen worden.

Ongeveer 60% van cefiderocol wordt verwijderd met een hemodialysesessie van 3 tot 4 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik.
ATC-code: J01DI04

Werkingsmechanisme

Cefiderocol is een siderofoor cefalosporine. Naast passieve diffusie via de porinekanalen van de buitenmembraan kan cefiderocol zich binden aan extracellulair vrij ijzer via zijn siderofore zijketen. Hierdoor is een actief transport naar de periplasmatische ruimte van gramnegatieve bacteriën mogelijk via siderofore opnamesystemen. Vervolgens bindt cefiderocol aan penicillinebindende proteïnen (PBP's), wat een remmend effect heeft op de synthese van de peptidoglycaancelwand van bacteriën. Dit leidt tot cellyse en celdood.

Resistentie

Mechanismen van bacteriële resistentie die kunnen leiden tot resistentie tegen cefiderocol zijn onder meer mutante of verworven PBP's, bètalactamase-enzymen met een vermogen tot hydrolyse van cefiderocol, mutaties die invloed hebben op de regulering van de opname van ijzer door bacteriën, mutaties in transporteiwitten van sideroforen en overexpressie van natieve bacteriële sideroforen.

In vitro wordt het effect van de antibacteriële werking van cefiderocol tegen normaal gevoelige soorten niet beïnvloed door de meeste bètalactamasen, waaronder metallo-enzymen. Als gevolg van de siderofoorgemedieerde wijze van opname in de cellen wordt de werking van cefiderocol *in vitro* doorgaans minder beïnvloed door porineverlies of effluxgemedieerde resistentie in vergelijking met vele andere bètalactammiddelen.

Cefiderocol is weinig of niet actief tegen grampositieve of anaerobe bacteriën als gevolg van de intrinsieke resistentie.

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële middelen

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat er geen antagonisme bestaat tussen cefiderocol en amikacine, ceftazidim/avibactam, ceftolozaan/tazobactam, ciprofloxacine, clindamycine, colistine, daptomycine, linezolid, meropenem, metronidazol, tigecycline of vancomycine.

Breekpunten van de gevoeligheidstesten

De breekpunten voor minimale remmende concentratie (MRC-breekpunten) die zijn vastgelegd door de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) voor cefiderocol, zijn de volgende:

	Minimale remmende concentratie (mg/l)	
Organismen	**Gevoelig**	**Resistent**
Enterobacterales	≤ 2	> 2
Pseudomonas aeruginosa	≤ 2	> 2

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijdsduur waarin de ongebonden plasmaconcentratie van cefiderocol boven de minimale remmende concentratie ($\%fT_{>MRC}$) tegen het infecterend organisme blijft, blijkt het best te correleren met de werkzaamheid.

Antibacteriële werking tegen specifieke pathogenen

In-vitro-onderzoek duidt erop dat de volgende pathogenen gevoelig zouden zijn voor cefiderocol als er geen sprake is van verworven resistentiemechanismen:

Aerobe gramnegatieve organismen

Achromobacter spp.
Acinetobacter baumannii complex
Burkholderia cepacia complex
Citrobacter freundii complex
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Enterobacter cloacae complex
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Serratia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

In-vitro-onderzoek duidt erop dat de volgende species niet gevoelig zijn voor cefiderocol:

Aerobe grampositieve organismen
Anaerobe organismen

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Fetcroja in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van infecties als gevolg van aerobe gramnegatieve bacteriën (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van meerdere doses cefiderocol is er geen accumulatie van cefiderocol dat om de 8 uur werd toegediend bij gezonde volwassen proefpersonen met een normale nierfunctie.

Distributie

De binding van cefiderocol aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, varieert van 40 tot 60%, het geometrisch gemiddelde (CV%) distributievolume tijdens de terminale fase van cefiderocol bij gezonde volwassen proefpersonen (n = 43) na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis van 2 g cefiderocol bedroeg 18,0 l (18,1%), wat vergelijkbaar is met het extracellulaire vloeistofvolume.

Biotransformatie

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 1 g [^{14}C]-gelabeld cefiderocol die over een periode van 1 uur werd geïnfundeerd, was cefiderocol verantwoordelijk voor 92,3% van de plasma-AUC voor totale radioactiviteit. De belangrijkste metaboliet, pyrrolidinechloorbenzamide (PCBA, dat een degradatieproduct is van cefiderocol), was verantwoordelijk voor 4,7% van de plasma-AUC voor totale radioactiviteit, terwijl andere, minder belangrijke metabolieten elk verantwoordelijk waren voor < 2% van de plasma-AUC voor totale radioactiviteit.

Interactie met andere geneesmiddelen
Gelijktijdige toediening met doses van 2 g cefiderocol, toegediend om de 8 uur, had geen invloed op de farmacokinetiek van midazolam (een CYP3A-substraat), furosemide (een OAT1- en OAT3-substraat) of metformine (een OCT1-, OCT2- en MATE2-K-substraat). Gelijktijdige toediening met doses van 2 g cefiderocol, toegediend om de 8 uur, verhoogde de AUC van rosuvastatine (een OATP1B3-substraat) met 21%, wat als niet klinisch betekenisvol werd beschouwd.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde volwassen proefpersonen bedroeg 2 tot 3 uur. De geometrisch gemiddelde (%CV) klaring van cefiderocol bij gezonde proefpersonen wordt geschat op 5,18 (17,2%) l/uur. Cefiderocol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 1 g [^{14}C]-gelabeld cefiderocol die over een periode van 1 uur werd geïnfundeerd, bedroeg de hoeveelheid totale radioactiviteit die werd uitgescheiden in de urine 98,6% van de toegediende dosis, terwijl 2,8% van de toegediende dosis werd uitgescheiden in de feces. De hoeveelheid ongewijzigd cefiderocol die werd uitgescheiden in de urine bedroeg 90,6% van de toegediende dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

Cefiderocol vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het dosisbereik van 100 mg tot 4.000 mg.

Speciale populaties

In een farmacokinetische populatieanalyse werd geen klinisch relevant effect waargenomen op de farmacokinetiek van cefiderocol met betrekking tot leeftijd, geslacht of ras.

Pediatrische patiënten
Er is geen farmacokinetisch onderzoek met cefiderocol uitgevoerd bij zuigelingen en kinderen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis
De farmacokinetiek van cefiderocol na toediening van een enkelvoudige dosis van 1 g werd beoordeeld bij proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (n = 8, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] van 60 tot < 90 ml/min/1,73 m^2), een matige nierfunctiestoornis (n = 7, eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m^2), een ernstige nierfunctiestoornis (n = 6, eGFR minder dan 30 ml/min/1,73 m^2), terminale nierziekte (ESRD, *end stage renal disease*) waarvoor hemodialyse nodig was (n = 8) en gezonde proefpersonen met een normale nierfunctie (n = 8, geschatte creatinineklaring van ten minste 90 ml/min). De geometrische gemiddelde ratio's (GMR, *geometric mean ratios*; licht, matig, ernstig of ESRD zonder hemodialyse/normale nierfunctie) en de 90%-betrouwbaarheidsintervallen (BI) voor de AUC van cefiderocol bedroegen respectievelijk 1,0 (0,8; 1,3), 1,5 (1,2; 1,9), 2,5 (2,0; 3,3) en 4,1 (3,3; 5,2). Ongeveer 60% van Fetcroja werd verwijderd met een hemodialysesessie van 3 tot 4 uur.

De verwachting is dat de aanbevolen dosisaanpassingen bij proefpersonen met een variërende ernst van nierfunctiestoornis vergelijkbare blootstellingen opleveren met die bij proefpersonen met een normale nierfunctie of een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een verhoogde renale klaring
Simulaties waarbij het farmacokinetische populatiemodel werd gebruikt, hebben aangetoond dat de aanbevolen dosisaanpassing voor ARC blootstellingen, met inbegrip van %T>MIC, van Fetcroja oplevert die vergelijkbaar zijn met die bij patiënten met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis
Een leverfunctiestoornis heeft naar verwachting geen effect op de eliminatie van Fetcroja, omdat het metabolisme in en de uitscheiding via de lever een route is die minder belang heeft voor de eliminatie van Fetcroja.

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 of genotoxiciteit. Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd met cefiderocol.

Cefiderocol was negatief voor mutageniciteit in een *in-vitro*-reverse-mutatietest met bacteriën en in de *in-vitro*-HPRT-genmutatieassay in humane cellen. Positieve bevindingen zijn waargenomen in een *in-vitro*-test voor chromosomenafwijkingen in op kweek gezette TK6-cellen en een *in-vitro*-muizenlymfoomassay (MLA). Er waren geen aanwijzingen voor *in vivo* genotoxiciteit (micronucleusassay bij ratten en *comet assay* bij ratten).

Cefiderocol had geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten die intraveneus werden behandeld met cefiderocol in een dosis van maximaal 1.000 mg/kg/dag, wat overeenkomt met een marge tot klinische blootstelling van 0,8. Er was geen bewijs van teratogeniciteit of embryotoxiciteit bij ratten of muizen die respectievelijk 1.000 mg/kg/dag of 2.000 mg/kg/dag kregen, wat overeenkomt met marges tot klinische blootstelling van 0,9 en 1,3.

Cefiderocol had geen nadelige effecten op de groei en de ontwikkeling, waaronder de neurogedragsfunctie bij jonge ratten die 1.000 mg/kg/dag subcutaan toegediend kregen van postnatale dag (PND)7 tot en met PND27, of 600 mg/kg/dag intraveneus van PND28 tot en met PND48.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.
Als een behandeling met een combinatie van een ander geneesmiddel en Fetcroja niet kan worden vermeden, mag de toediening niet in dezelfde spuit of in dezelfde oplossing voor infusie plaatsvinden. Het wordt aanbevolen de intraveneuze lijnen tussen de toediening van verschillende geneesmiddelen goed door te spoelen.

6.3 Houdbaarheid

Poeder

3 jaar.

Stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik na reconstitutie is aangetoond gedurende 1 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de manier van openen/reconstitueren het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer dan 1 uur bij 25 °C zijn.

Stabiliteit van de verdunde oplossing in de infuuszak

De chemische, microbiologische en fysische stabiliteit bij gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 6 uur bij 25 °C en gedurende 24 uur bij 2 tot 8 °C, beschermd tegen licht, en daarna 6 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moeten verdunde producten onmiddellijk worden gebruikt. Als ze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer zijn dan 6 uur bij 25 °C of 24 uur bij 2 tot 8 °C, beschermd tegen licht, en daarna 6 uur bij 25 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Binnen de periode van 6 uur bij 25 °C moet het product zijn toegediend over een periode van 3 uur (zie rubriek 4.2). Als de oplossing voor infusie in de koelkast wordt bewaard, moet de infuuszak vóór gebruik uit de koelkast verwijderd worden en op kamertemperatuur zijn gekomen.

Voor het bereiden van de oplossing voor toediening, zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 14 ml (injectieflacon van helder glas type I), chloorbutylelastomeer stop en aluminium afdichting met een plastic *flip-off* dop. De injectieflacons zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Het poeder moet worden gereconstitueerd met ofwel 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie ofwel 5% dextrose oplossing voor injectie uit de zakken van 100 ml die worden gebruikt voor het bereiden van de uiteindelijke oplossing voor infusie, en moet voorzichtig worden geschud om het op te lossen. De injectieflacon(s) moet(en) blijven staan totdat de schuimvorming op het oppervlak is verdwenen (doorgaans binnen 2 minuten). Het eindvolume van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon bedraagt ongeveer 11,2 ml (opgelet: de gereconstitueerde oplossing is niet bedoeld om direct te worden geïnjecteerd).

Voor het bereiden van de vereiste doses moet het betreffende volume gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon worden opgetrokken, in overeenstemming met tabel 4. Voeg het opgetrokken volume toe aan de infuuszak met de resterende 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of 5% dextrose oplossing voor injectie. Voer vóór gebruik een visuele controle uit van de resulterende verdunde oplossing met het geneesmiddel in de infuuszak op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en verkleuring. Gebruik geen verkleurde oplossingen of oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten.

Tabel 4 Bereiding van de doses cefiderocol

Dosis cefiderocol	**Aantal te reconstitueren injectieflacons met 1 g cefiderocol**	**Op te trekken volume uit de gereconstitueerde injectieflacon(s)**	**Totaal volume oplossing met cefiderocol vereist voor verdere verdunning in ten minste 100 ml 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie of 5% dextrose oplossing voor injectie**
2 g	2 injectieflacons	11,2 ml (volledige inhoud) van beide injectieflacons	22,4 ml
1,5 g	2 injectieflacons	11,2 ml (volledige inhoud) van de eerste injectieflacon EN 5,6 ml van de tweede injectieflacon	16,8 ml
1 g	1 injectieflacon	11,2 ml (volledige inhoud)	11,2 ml
0,75 g	1 injectieflacon	8,4 ml	8,4 ml

Standaard aseptische technieken moeten worden toegepast voor de bereiding en de toediening van de oplossing.

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

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

Shionogi B.V.

Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederland

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

EU/1/20/1434/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Shionogi B.V.
Herengracht 464,
1017CA Amsterdam
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fetcroja 1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
cefiderocol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat cefiderocolsulfaattosylaat, overeenkomend met 1 g cefiderocol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose, natriumchloride en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik
Verdunnen vóór gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederland

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

EU/1/20/1434/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Fetcroja 1 g poeder voor concentraat
cefiderocol
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 g

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fetcroja 1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
cefiderocol

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fetcroja en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet men er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fetcroja en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fetcroja bevat de werkzame stof cefiderocol. Het is een antibioticum en behoort tot een groep antibiotica die cefalosporinen worden genoemd. Antibiotica helpen bij het bestrijden van bacteriën die infecties veroorzaken.

Fetcroja wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door bepaalde soorten bacteriën wanneer andere antibiotica niet kunnen worden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet men er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **allergisch voor andere antibiotica** die cefalosporinen worden genoemd.
- U heeft een **ernstige allergische reactie op bepaalde antibiotica** gehad, zoals penicillinen of carbapenems. Dit kan gaan om ernstige afschilferende huid, zwelling van handen, gezicht, voeten, lippen, tong of keel, of moeilijk kunnen slikken of ademhalen.

➔ **Vertel het uw arts** als een van deze situaties op u van toepassing is.

Wanneer moet men extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:
- als u ooit een **allergische reactie** heeft gehad **op andere antibiotica**. Zie ook de rubriek hierboven “Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?”;
- als u **nierproblemen** heeft. Uw arts zal uw dosis aanpassen om zeker te zijn dat u niet te veel of te weinig geneesmiddel krijgt;
- als u **diarree** heeft tijdens uw behandeling;

- als u een **zoutarm dieet** volgt;
- als u ooit **epileptische aanvallen** heeft gehad.

➔ **Neem contact op met uw arts of verpleegkundige** voordat u dit middel toegediend krijgt.

Nieuwe infectie
Hoewel Fetcroja bepaalde bacteriën kan bestrijden, bestaat de kans dat u tijdens of na uw behandeling een andere infectie krijgt die veroorzaakt wordt door een ander organisme. Uw arts zal u nauwlettend volgen voor eventuele nieuwe infecties en u een andere behandeling geven, indien nodig.

Bloed-/laboratoriumonderzoeken
Vertel uw arts dat u Fetcroja gebruikt als u een bloed-/laboratoriumonderzoek moet ondergaan, omdat u een afwijkend resultaat kunt hebben. Bij de zogenaamde "coombstest" wordt gekeken naar de aanwezigheid van antilichamen die rode bloedcellen kunnen vernietigen of mogelijk beïnvloed worden door de reactie van uw afweersysteem op Fetcroja. Fetcroja kan ook leiden tot vals-positieve resultaten in urinedipsticktests (urine-eiwit of merkstoffen voor diabetes).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Fetcroja mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of het middel bij deze leeftijdsgroepen veilig is voor gebruik.

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

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 voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Fetcroja heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Fetcroja bevat natrium
Dit middel bevat 7,64 mmol (176 mg) natrium per injectieflacon. De totale dagelijkse dosis is 2,1 g, iets meer dan de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Neem contact op met uw arts voordat u Fetcroja toegediend krijgt als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe wordt dit middel gebruikt?

Uw arts of verpleegkundige zal u dit geneesmiddel over een periode van 3 uur geven als een infuus (een druppelinfuus) in uw ader, drie keer per dag. De gebruikelijke aanbevolen dosis is 2 g.

Het aantal dagen waarop u een behandeling met Fetcroja krijgt, hangt af van het type infectie dat u heeft en hoe goed uw infectie verdwijnt.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u pijn heeft op de plaats waar de infusie met Fetcroja in uw ader terechtkomt.

Personen met nierproblemen
Als u problemen met uw nieren heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u Fetcroja toegediend krijgt. De arts zal uw dosis Fetcroja aanpassen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?
Fetcroja wordt door een arts of verpleegkundige gegeven. Daardoor is het onwaarschijnlijk dat u de verkeerde dosis krijgt toegediend. Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u denkt dat u te veel van Fetcroja toegediend kreeg.

Heeft u een dosis Fetcroja gemist?
Als u denkt dat u een dosis Fetcroja niet heeft gekregen, zeg dat dan onmiddellijk tegen uw arts of verpleegkundige.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen
Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft mogelijk dringend een medische behandeling nodig:

- **ernstige allergische reactie** – verschijnselen zijn onder meer plotse zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong, een ernstige huiduitslag of andere ernstige huidreacties, moeilijk kunnen slikken of ademhalen. Deze reactie kan levensbedreigend zijn.
- **Diarree** die verergert of niet weggaat, of ontlasting die bloed of slijm bevat. Dit kan tijdens de behandeling optreden, of nadat die is stopgezet. Als dit zich voordoet, mag u geen geneesmiddelen innemen die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.

➔ **Vertel het** onmiddellijk **aan uw arts** als u een van de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen
Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt.

Vaak
(*kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*)

- Misselijkheid of braken
- Zwelling, roodheid en/of pijn rondom de naald waar het geneesmiddel in een ader wordt toegediend
- Schimmelinfecties, bijvoorbeeld spruw
- Verhoogde leverenzymwaarden, waargenomen in bloedtests
- Hoesten
- Huiduitslag, met kleine bultjes
- Ernstige darminfectie die *Clostridioides difficile*-colitis wordt genoemd. Klachten bestaan uit waterige diarree, buikpijn, koorts enz.
- Verhoogde creatininewaarden in het bloed

Soms
(*kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*)

- Verhoogde ureumwaarden in het bloed
- Allergie voor Fetcroja

Niet bekend
(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Verlaagd aantal specifieke witte bloedcellen (neutrofiele granulocyten)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. 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.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De ongeopende injectieflacons bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is cefiderocolsulfaattosylaat, overeenkomend met 1 g cefiderocol.
- De andere stoffen in dit middel zijn sacharose (sucrose), natriumchloride en natriumhydroxide.

Hoe ziet Fetcroja eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Fetcroja is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon. Het is verkrijgbaar in verpakkingen die 10 injectieflacons bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederland

Fabrikant
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA Amsterdam
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK
Shionogi B.V. Tel/Tel./ Тел./ Tlf/ Tél/ Puh/ Sími/ Τηλ:
+31204917439
contact@shionogi.eu

Deutschland
Shionogi GmbH
Tel: + 49 (0)30 2062980 66
kontakt@shionogi.eu

España
Shionogi SLU
Tel: + 34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

Italia
Shionogi Srl
Tel: + 39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

UK (NI)
Shionogi B.V.
Tel: + 44 (0) 2891248945
contact@shionogi.eu

France
Shionogi SAS
Tel: +33 (0) 186655806
contactfrance@shionogi.eu

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het poeder moet worden gereconstitueerd met ofwel 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie ofwel 5% dextrose oplossing voor injectie uit de zakken van 100 ml die worden gebruikt voor het bereiden van de uiteindelijke oplossing voor infusie, en moet voorzichtig worden geschud om het op te lossen. De injectieflacon(s) moet(en) blijven staan totdat de schuimvorming op het oppervlak is verdwenen (doorgaans binnen 2 minuten). Het eindvolume van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon bedraagt ongeveer 11,2 ml (opgelet: de gereconstitueerde oplossing is niet bedoeld om direct te worden geïnjecteerd).

Voor het bereiden van de vereiste doses moet het betreffende volume gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon worden opgetrokken, in overeenstemming met de tabel hieronder. Voeg het opgetrokken volume toe aan de infuuszak met de resterende 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of 5% dextrose oplossing voor injectie. Voer vóór gebruik een visuele controle uit van de resulterende verdunde oplossing met het geneesmiddel in de infuuszak op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en verkleuring. Gebruik geen verkleurde oplossingen of oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten.

Bereiden van de doses cefiderocol

Dosis cefiderocol	**Aantal te reconstitueren injectieflacons met 1 g cefiderocol**	**Op te trekken volume uit de gereconstitueerde injectieflacon(s)**	**Totaal volume oplossing met cefiderocol vereist voor verdere verdunning in ten minste 100 ml 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie of 5% dextrose oplossing voor injectie**
2 g	2 injectieflacons	11,2 ml (volledige inhoud) van beide injectieflacons	22,4 ml
1,5 g	2 injectieflacons	11,2 ml (volledige inhoud) van de eerste injectieflacon EN 5,6 ml van de tweede injectieflacon	16,8 ml
1 g	1 injectieflacon	11,2 ml (volledige inhoud)	11,2 ml
0,75 g	1 injectieflacon	8,4 ml	8,4 ml

Standaard aseptische technieken moeten worden toegepast voor de bereiding en de toediening van de oplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hierboven vermeld zijn in deze rubriek. Als een behandeling met een combinatie van een ander geneesmiddel en Fetcroja niet kan worden vermeden, mag de toediening niet in dezelfde spuit of in dezelfde oplossing voor infusie plaatsvinden. Het wordt aanbevolen de intraveneuze lijnen tussen de toediening van verschillende geneesmiddelen goed door te spoelen.

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