SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Urfamycine 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Urfamycine 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Urfamycine 500 mg flesje poeder voor oplossing voor injectie bevat 631 mg thiamfenicol glycinaat hydrochloride (equivalent met 500 mg thiamfenicol).
Eén Urfamycine 750 mg flesje poeder voor oplossing voor injectie bevat 946,8 mg thiamfenicol glycinaat hydrochloride (equivalent met 750 mg thiamfenicol).
Elk oplosmiddel voor ampul bevat:
Water voor injectie 5 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Parenteraal toegediend Urfamycine wordt gebruikt voor behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door gevoelige bacteriën, wanneer andere minder toxische antimicrobiële middelen onwerkzaam of tegenaangewezen zijn.

Urfamycine is aangewezen voor de behandeling van infecties veroorzaakt door thiamfenicol gevoelige micro-organismen (zie rubriek 5.1) bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 maanden, met inbegrip van:

- Tyfus en systemische salmonellosen in geval van een antibiogram dat stammen aantoont die resistent zijn tegen fluorochinolones;
- respiratoire of oto-rino-laryngeale infecties (bij kiemen resistent tegen andere antibiotica);
- hepatobiliaire infecties zoals acute cholecystitis;
- meningitis veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* (bij resistentie tegen andere antibiotica);
- infecties veroorzaakt door anaërobe kiemen, resistent tegen andere antibiotica;
- acute niet-gecompliceerde gonorrhoe (als tweede keuze);
- infecties met *Rickettsia* spp., als tweede keuze na de tetracyclines.

Bij elke formulatie en elke toedieningsweg moeten de officiële richtlijnen omtrent correct gebruik van antibacteriële middelen in acht genomen worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

a) Injecties

Volwassenen:
2 tot 3 flesjes Urfamycine 500 mg per dag of 2 flesjes Urfamycine 750 mg per dag, overeenstemmend met 1 tot 1,5 g thiamfenicol, intramusculair of intraveneus toegediend.
In bepaalde gevallen zoals tyfus en andere salmonellosen kan de dosis verhoogd worden tot 3 g per dag gedurende de eerste 7 dagen van de behandeling.

Oudere patiënten:
Een dosering van 2x daags 500 mg wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten:
25 mg/kg lichaamsgewicht per dag, intraveneus of intramusculair toegediend.
Indien nodig kan bij ernstige gevallen de dosis verhoogd worden tot 50 mg/kg per dag in de eerste 7 dagen van de behandeling.
Deze dagdosis moet worden gegeven in 3 tot 4 injecties gespreid over de dag, bvb. elke 6 tot 8 uur.
Voor zeer kleine kinderen is het aan te raden de dagdosis van 25 mg/kg per dag niet te overschrijden.
Urfamycine is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 6 maanden.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:
**Volwassenen:*
Creatinineklaring 20-50 ml/min: 500 mg, tweemaal per dag.
Creatinineklaring 5-19 ml/min: 500 mg, éénmaal per dag.
**Pediatrische patiënten:*
Een onvolgroeide nierfunctie vraagt om een zekere mate van voorzichtigheid bij prematuren en voldragen pasgeborenen (dosering mag niet hoger zijn dan 25 mg/kg).

Patiënten met een verminderde leverfunctie:
Aangezien glucuronidering onbelangrijk is voor thiamfenicol, kan het ook gebruikt worden in geval van leverinsufficiëntie.

b) Lokaal (via instillatie)

- Endo-bronchiale instillatie: 1 tot 2 ml van de 5% of 10% oplossing bij elke toediening.
- Instillatie in de lichaamsholten (pleura, blaas, peritoneum): 500 mg tot 1 g oplossen in 10 ml (2 ampullen) solvent. Deze oplossing kan nadien verdund worden in functie van de klinische noodzaak.

Het is raadzaam om niet langer dan 10 dagen te behandelen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Urfamycine 500 mg en Urfamycine 750 mg kunnen worden toegediend via systemische weg (intraveneus, intramusculair) en via topische weg (inhalatie, instillatie).

Formulaties voor systemisch gebruik
Voor intramusculaire injectie wordt de 10% oplossing via de 500 mg formulering aanbevolen, of de 15% oplossing via de 750 mg formulering.
Voor intraveneuze injectie wordt de 5% oplossing via de 500 mg formulering aanbevolen, of de 7,5% oplossing via de 750 mg formulering.

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

Formulaties voor gebruik via inhalatie of instillatie
Inhalatie via aërosol:
Voor toediening via inhalatie is een aërosoltoestel vereist. De vernevelaar dient ingesteld te worden om een maximum aan deeltjes met een diameter van 3-20 µm te produceren.
Eventueel kan er gebruik gemaakt worden van perslucht of van een compressor.
Glas of plastic materiaal geniet de voorkeur voor de verneveling.
Indien een vernevelaar met metaal of rubber onderdelen wordt gebruikt, moet er na gebruik met water gespoeld worden.
Kleine vernevelaars zoals bolverstuivers of met de hand bediende verstuivers dienen niet gebruikt te worden.

Instillatie:
De formulering voor topisch gebruik kan direct in de lichaamsholten en geopereerde lichaamsholten worden ingedruppeld.
Tracheale en bronchiale instillaties kunnen doorgevoerd worden via inbrengen van een sonde of kleine catheter in de trachea. De oplossing kan dan ingedruppeld worden via een spuit aangesloten op de sonde of catheter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of chlooramfenicol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Stoornissen in de hematopoiesis (bvb. bij reeds bestaande beenmergdepressie).
- Ernstig tekort aan *glucose-6-fosfatase dehydrogenase*.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 0 tot 10 ml/min).
- Anurie (dagelijkse urineproductie is minder dan 100 ml).
- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve cytotoxische geneesmiddelen.
- Pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 6 maanden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als algemene regel geldt dat de duur van de behandeling met thiamfenicol beperkt moet worden tot de minimum periode nodig voor de behandeling van de infectie bij de patiënt. Een behandeling met thiamfenicol mag niet langer duren dan 10 opeenvolgende dagen. Bij langdurige behandelingen van meer dan 10 dagen is het raadzaam om periodiek hematologische onderzoeken uit te voeren en, indien nodig, moet de behandeling stopgezet worden.
In zeldzame gevallen induceert thiamfenicol polyneuropathie. Langdurige behandeling en hoge dosering dienen vermeden te worden.

Bij personen met een renale insufficiëntie en personen die ouder zijn dan 60 jaar (die gewoonlijk een verminderde renale functie hebben) moet de systemisch toegediende dosis verminderd worden, rekening houdend met de graad van renale insufficiëntie.
De normale dosis voor mensen boven de 60 jaar is 1 g per dag.

Als het glomerulair filtraat minder is dan 5 ml/min, zal de eliminatieconstante k (uur) overgaan van 0,26 tot 0,02. Het is dus noodzakelijk de therapeutische dosis aan te passen volgens onderstaande tabel.

Dosering: mg/interval

Creatinineklaring	Creatininemie mg % Serum	Interval tussen 2 innamen van 500 mg thiamfenicol voor een volwassene (uur)
> 75	< 1,5	8
50-75	2	12
25-50	3	18
20	4	24
10	8	48

De systemische toediening van Urfamycine kan leiden tot voorbijgaande bloeddyscrasieën (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Deze storingen zijn omkeerbaar en dosisafhankelijk. Deze zijn ernstiger en duren langer in geval van overdosering of verlengde behandeling, vooral in het geval van nierinsufficiëntie of reeds bestaande beenmergdepressie.

Bijgevolg mag thiamfenicol enkel gebruikt worden tegen gevoelige organismes en moet zijn gebruik bij banale infecties of als profylaxis vermeden worden. Het is noodzakelijk een volledig hemogram te nemen voor de start van de behandeling en één week erna.

Extra zorg moet besteed worden bij patiënten met gelijktijdig behandeling van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressie veroorzaken.

Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie:
Thiamfenicol moet worden vermeden bij patiënten met G6PD-deficiëntie, tenzij wordt aangenomen dat het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. In dit geval moet het mogelijke optreden van hemolyse worden gecontroleerd.

Voor 500 mg en 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot op heden zijn er geen interactiestudies uitgevoerd en zijn er geen interacties gemeld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over interacties met laboratoriumtests.

Hoewel thiamfenicol niet wordt gemetaboliseerd in de lever en dus niet verwacht wordt dat het beïnvloed wordt door geneesmiddelen die leverenzymen induceren, wordt er gemeld dat het zelf microsomale leverenzymen inhibeert en dus het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloedt.
Het is bijgevolg gerechtvaardigd de dosissen van difenylhydantoïne, coumarines (anti-coagulantia) en orale anti-diabetica te verminderen, teneinde een verhoging van de activiteit van deze stoffen te vermijden.

Het is af te raden om thiamfenicol te combineren met bactericide antibiotica, vermits ze elkaars werking antagoniseren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van thiamfenicol bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Thiamfenicol glycinaat hydrochloride wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen contraceptie gebruiken.

Borstvoeding
Thiamfenicol wordt in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk, dat effecten op, met moedermelk gevoede, pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn. Het is bijgevolg aangewezen de lactatie stop te zetten tijdens de behandeling met Urfamycine.

Nota: Gezien thiamfenicol geen metabolisatie ondergaat, wordt het "Gray-syndrome" niet waargenomen zoals bij chlooramfenicol (te wijten aan de immaturiteit van de leverenzymen bij de baby).

Vruchtbaarheid
Dierstudies toonden effecten op de vruchtbaarheid aan die volledig reversibel bleken na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 5.3).
Klinische gegevens met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens, man en vrouw, zijn niet beschikbaar.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is niet bekend of Urfamycine de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen na systemische toediening van thiamfenicol omvatten beenmergdepressie die zich manifesteert met anemie, thrombocytopenie en leukopenie. Gastro-intestinale effecten zijn verantwoordelijk voor de meeste niet-hematologische bijwerkingen na oraal gebruik. De meest voorkomende gastro-intestinale effecten waren diarree, misselijkheid en braken.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen weergegeven per systeem orgaanklasse.
Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: 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 gekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Niet gekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie, thrombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie, Jarisch-Herxheimer reactie (tijdens tyfus koorts)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Optische neuritis, perifere neuropathie (na langdurig gebruik)
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Diarree	Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash, alopecie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pyrexie

Hematologische veranderingen zoals anemie, thrombocytopenie en leukopenie zijn dosis gerelateerd en reversibel bij het stopzetten van de behandeling. Bij patiënten met nierinsufficiëntie werd alopecie gerapporteerd, die eventueel tot kaalheid leidde. Dit fenomeen is reversibel bij het stopzetten van de behandeling.

Pediatrische patiënten:
Uit klinische studies en post-marketing surveillance blijken er geen klinisch relevante verschillen te zijn in aard, frequentie, ernst en reversibiliteit van bijwerkingen tussen het veiligheidsprofiel van volwassenen en pediatrische populaties, of andere relevante leeftijdscategorieën.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tot nu toe werd geen enkel geval van overdosering gemeld bij volwassenen of pediatrische patiënten.

In geval van overdosering, in het bijzonder bij een langdurige behandeling met hoge dosissen, kan een hematologische depressie optreden.

Symptomen: De symptomen van een overdosering verschillen niet van de reeds beschreven bijwerkingen en mogelijk aspecifieke problemen toe te schrijven aan een overdosering van breedspectrum antibiotica (dysmicrobismes, superinfecties).

Behandeling: onmiddellijke stopzetting van de thiamfenicol-toediening. Ondersteunende therapie dient te worden voorzien.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacterieel middel voor systemisch gebruik, amfenicol antibiotica. ATC-code: J01BA02.

Algemene eigenschappen
In het lichaam wordt thiamfenicol glycinaat hydrochloride door weefselesterases bewerkt waardoor thiamfenicol wordt vrijgezet. Thiamfenicol is een breedspectrum antibioticum dat werkzaam is tegen Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met inbegrip van anaërobe bacteriën en zogenaamde atypische bacteriën.
Werkingsmechanisme
De antibacteriële werking van thiamfenicol is in de eerste plaats bacteriostatisch, maar ook bactericide activiteit werd gezien bij concentraties slechts iets hoger dan de bacteriostatische concentraties.
Het werkingsmechanisme bestaat uit inhibitie van de proteïnesynthese in de bacteriële ribosomen ter hoogte van de 50S subeenheid van de 70S ribosomen. Binding hierop veroorzaakt een blokkering van het peptidyl transferase, een enzyme dat de vorming van de peptidebindingen tussen aminozuren katalyseert.
Farmacodynamische effecten
De hoge biobeschikbaarheid van thiamfenicol en de vlotte diffusie vanuit het bloed naar de weefsels, samen met lang aanhoudende plasmaconcentraties boven het antibacteriële niveau van > 1 µg/ml, verzekeren constante en bactericide concentraties in het bloed en in het bijzonder in de excretieorganen (urinewegstelsel, lever- en gal- en enterische orgaansystemen).
Tegen klinisch belangrijke bacteriële kiemen zoals *Diplocuccus pneumoniae, Haemophilus influenzae* en talrijke anaerobe bacteriën oefent thiamfenicol reeds een bactericide werking uit bij lage bloedconcentraties. De hogere thiamfenicol concentratie in het urinewegstelsel vergeleken met het bloed laat daar ook een bactericied effect toe ten opzichte van andere bacteriële species waarvoor relatief hogere concentraties vereist zijn.
Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Over het algemeen zijn de resultaten van thiamfenicol behandeling van bacteriële infecties bij proefdieren en bij patiënten gelijklopend aan de *in vitro* resultaten.
Mechanisme(n) van resistentie
Resistentie ten opzichte van thiamfenicol is plasmide gerelateerd. Verwerving van resistentie ten opzichte van thiamfenicol verloopt gelijk opgaand met die tegen penicilline.
Kruisresistentie tussen chlooramfenicol en thiamfenicol werd waargenomen.
Er werd geen kruisresistentie waargenomen tussen thiamfenicol en erythromycine noch amoxicilline.

Het gebruik van het product op een andere manier dan aangegeven in de SKP kan de prevalentie van bacteriën, die resistent zijn tegen thiamfenicol, verhogen en de effectiviteit van de behandeling met chlooramfenicol verminderen, vanwege het mogelijke risico op kruisresistentie.
Breekpunten
De aanbevolen MIC breekpunten voor thiamfenicol met schijfjes die 30 µg thiamfenicol bevatten en een zonediameter van 30 mm zijn: gevoelig ≥ 18 mm, intermediair 12-17 mm, resistent ≤ 11 mm; equivalent MIC breekpunt: gevoelig ≤ 16 µg/ml, resistent ≥ 64 µg/ml.
Antibacterieel spectrum
De *in vitro* antimicrobiële activiteit van het thiamfenicol glycinaat ester is gelijkaardig aan dat van de thiamfenicol base.
Prevalentie van resistentie voor bepaalde species kan geografisch en met de tijd variëren, zodat locale informatie rond resistentie wenselijk is, in het bijzonder bij behandeling van ernstige infecties. De informatie hier geeft enkel benaderende richtlijnen op vlak van probabiliteit dat micro-organismen gevoelig zullen zijn voor thiamfenicol.

Gewoonlijk gevoelige species	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)
	(*in vitro*)	
Gram-positieve bacteriën:		
- *Streptococcus pyogenes*	1,5-3,12	32

- *Streptococcus viridans*	2,5	8
- *Streptococcus pneumoniae*	3,75-3,12	6,2
Aërobe Gram-positieve bacteriën:		
- *Corynebacterium diphteriae*	1,5-3,12	
- *Gardnerella vaginalis*	0,4-6,3	
Anaërobe Gram-positieve bacteriën: - *Clostridium welchii*	3,75	
- *Clostridium perfringens*	1,5-12,5	
Gram-negatieve bacteriën:		
- *Neisseria gonorrhoeae*	0,25	
- *Neisseria meningitidis*	0,50	
Enterobacteriën:		
- *Salmonella typhi*	2,5	
- *Shigella dysenteriae*	0,4-2,5	
Andere:		
- *Haemophilus influenzae*	0,5	1
- *Bacteroïdes*	0,25	8
- *Bordetella pertussis*	0,4	0,4
- *Brucella*	1,6-1,75	
- *Vibrio cholerae*	0,37	
- Fusobacteriën	1-2,5	
- *Mycoplasma pneumoniae*	0,5-2	2
- *Chlamydia trachomatis*	0,5	
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)
Gram-positieve bacteriën:		
- *Staphylococcus aureus*	25	32
- *Staphylococcus epidermidis*		
- *Staphylococcus saprophyticus*		
- *Streptococcus faecalis*	12,5	
Aërobe Gram-positieve bacteriën:		
- *Bacillus anthracis*	12,5-50	
- *Listeria monocytogenes*	10-12,5	
Anaërobe Gram-negatieve bacteriën:		
- *Clostridium difficile*	> 32	
Enterobacteriën:		
- *Proteus* spp.	50	> 64
- *Klebsiella pneumoniae*	12,5	> 64

- Escherichia coli	12,5	> 64
Inherent resistente organismen		
- Pseudomonas aeruginosa	100	> 128

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Injectie
Na toediening van 631 mg thiamfenicol glycinaat hydrochloride (equivalent met 500 mg thiamfenicol base) wordt het glycinaat ester snel *in vivo* gehydrolyseerd en worden maximum plasmawaarden van de vrije base thiamfenicol waargenomen 1 uur na intraveneuze en 2 uur na intramusculaire toediening, met gemiddelde plasmapiekconcentraties gaande van 6,9 tot 10,1 µg/ml.
Inhalatie
Toediening van thiamfenicol glycinaat via aërosol produceert een snelle absorptie en passage naar het bloed waarbij concentraties worden bereikt die vergelijkbaar zijn met deze na orale toediening.
Herhaling van toediening elke 6 tot 8 uur leidt tot plasmaconcentraties vergelijkbaar met deze bij de eerste dosis, zonder geneesmiddelaccumulatie.
Topisch gebruik
Topische toediening van thiamfenicol glycinaat hydrochloride (equivalent met 500 mg thiamfenicol base) leidt tot snelle absorptie en passage naar het plasmacompartiment. Na toediening via aërosol worden maximum plasmawaarden waargenomen na 1 uur, met een gemiddelde plasmapiekconcentratie van 3,9 µg/ml.

Distributie
Na absorptie is het percentage thiamfenicol gebonden aan plasmaproteïnen tussen 0 en 20%. Bij maximum plasmaconcentraties werd proteïnebinding, hoofdzakelijk aan albumine, van ongeveer 14% gerapporteerd.
De plasmaconcentraties blijven boven het antibacteriële niveau van > 1 µg/ml gedurende 17 tot 24 uur.
Weefselconcentraties van thiamfenicol in de longen en bronchiale secreties, in prostaat, testis en blindedarm appendix bereiken werkzame antibacteriële niveaus.
Bij dierstudies werd 16 uur na een éénmalige orale dosis een 1:1 verhouding tussen serum- en weefselconcentraties teruggevonden, met hogere weefselconcentraties in de lever en in de nieren.

Biotransformatie
Thiamfenicol wordt niet gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie
Thiamfenicol wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie (50-70%) en ook via de gal.
Bijgevolg is de eliminatie verminderd bij patiënten met nierfalen; de dosering dient verlaagd te worden overeenkomstig de waarden van de glomerulaire filtratie van deze patiënten.
Na intramusculaire toediening van thiamfenicol glycinaat hydrochloride was de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd uit het plasma voor thiamfenicol 2,8 uur.
Het thiamfenicol teruggevonden in de urine in de periode 0-24 uur na toediening van thiamfenicol glycinaat hydrochloride was 55% van de gegeven dosissen.

Lineariteit/non-lineariteit
De concentratie thiamfenicol is lineair en dosisafhankelijk.

Bijzondere populaties
Oudere patiënten (alle wijzen van toediening)
Bij oudere personen zonder klinische evidentie van nierziekte, maar met een verminderde creatinineklaring, is de eliminatiesnelheid van thiamfenicol lager dan bij jongere personen met een normale creatinineklaring. De eliminatie halfwaardetijd bij oudere en jongere personen is respectievelijk 5,4 en 2,1 uur.

Nierinsufficiëntie
Thiamfenicol wordt onveranderd uitgescheiden via glomerulaire filtratie. Bijgevolg is de eliminatie verminderd bij patiënten met nierfalen. De dosering dient aangepast te worden op basis van de glomerulaire filtratie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
De thiamfenicol farmacokinetiek wordt niet beïnvloed in geval van leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten
Gemiddelde serumpiekconcentraties van thiamfenicol bij premature en pasgeboren kinderen zijn veel hoger en blijven langer aan dan bij volwassenen en lijken dosisgerelateerd te zijn. Na intramusculaire toediening van 250 en 500 mg thiamfenicol werden de maximum serumconcentraties binnen 1 uur bereikt, met concentraties van respectievelijk 5,4 µg/ml en 8,1 µg/ml. Deze waarden zijn lichtjes hoger dan bij volwassen personen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Zie rubriek 4.2 en 5.1.

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 toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Vruchtbaarheid
Chronische toxiciteits- en vruchtbaarheidsstudies, in ratten, toonden een dosis-afhankelijke inhibitie van de spermatogenese aan. De vruchtbaarheid bleek echter volledig hersteld te zijn na het staken van de behandeling, afhankelijk van de duur van de behandeling (binnen de 50 dagen na stopzetting bij ratten die de dosis gedurende 2 maand kregen en binnen de 63 dagen bij ratten die de dosis gedurende 3 maand kregen).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit
Er werden geen teratogene effecten en geen effecten op postnatale parameters waargenomen gerelateerd aan de behandeling. Wel werden er aanwijzingen van maternale en embryo-foetale toxiciteit gezien binnen dierstudies.

Pediatrische populatie
Er zijn geen juveniele dierstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Flesje met poeder voor oplossing: geen hulpstoffen.
- Ampul met oplosmiddel: natriumchloride en fysiologisch water 5 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 3 flesjes poeder en 6 ampullen oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel dient vóór toediening gereconstitueerd te worden als volgt:

1. haal het centrale deel van het aluminium dopje van de poederflacon
2. trek met een spuit de vloeistof op uit de solvent ampul en breng dit over in de poederflacon via perforatie van de rubber stop
3. schud de flacon tot het lyofilisaat volledig is opgelost.

Reconstitutie van het geneesmiddel gebeurt verder als volgt:

- tot 5% oplossing: door 10 ml solvent (2 ampullen) toe te voegen aan de 500 mg lyofilisaat flacon
- tot 10% oplossing: door 5 ml solvent (1 ampul) toe te voegen aan de 500 mg lyofilisaat flacon
- tot 15% oplossing: door 5 ml solvent (1 ampul) toe te voegen aan de 750 mg lyofilisaat flacon
- tot 7,5% oplossing: door 10 ml solvent (2 ampullen) toe te voegen aan de 750 mg lyofilisaat flacon.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Zambon N.V.
Avenue Bourgmestre E. Demunter 3
1090 Brussel

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

Urfamycine 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE027824
Urfamcyine 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE027921

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- Urfamycine 500 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 02/07/1966
- Urfamycine 750 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 01/10/1970

Datum van laatste hernieuwing: 3/11/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026