

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosfuro 3000 mg,  
Granulat zur Herstellung einer Lösung zum  
Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 3.000 mg Fosfomycin,  
entsprechend 5.631 mg Fosfomycin-Trometamol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Beutel enthält 1.923 mg Sucrose.

Ein Beutel enthält 0,96 mg Gelborange S (E110) und etwa 48 mg Glucose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum  
Einnehmen.

Weißes bis gebrochen-weißes Granulat zur  
Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosfuro ist ein Breitbandantibiotikum, das  
bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen  
(durch Fosfomycin-empfindliche Erreger)  
bei Mädchen und Frauen ab 12 Jahren  
angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen nationalen Empfehlungen  
zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika  
sind zu beachten.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Weibliche Jugendliche ab 12 Jahren und  
erwachsene Frauen mit einem Körpergewicht  
von mehr als 50 kg nehmen  
1 × 1 Beutel Fosfuro als Einzeldosis.

#### Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung  
erforderlich. Bei einer starken Einschränkung  
der Nierenfunktion ist Fosfuro®  
kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfuro  
bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Daher sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe  
nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Fosfuro sollte ca. 2 Stunden vor oder nach  
einer Mahlzeit eingenommen werden. Den  
Inhalt des Beutels in einem Glas Wasser  
(etwa 150–200 ml) oder einem anderen  
nicht alkoholischen Getränk auflösen und  
sofort trinken.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,  
Gelborange S (E110) oder einen der in  
Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion  
(Kreatinin-Clearance < 20 ml/min).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung

Das Auftreten von Durchfall während oder  
nach einer Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol  
kann, insbesondere wenn es sich um schweren,  
persistierenden und/oder blutigen Durchfall  
handelt, Ausdruck einer *Clostridium-difficile*-  
assoziierten Erkrankung (CDAD) sein. Der  
Schweregrad von CDAD kann von leicht bis  
lebensbedrohlich variieren. Die schwerwiegendste  
Form ist die pseudomembranöse Kolitis  
(siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig  
bei Patienten, bei denen während oder  
nach einer Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol  
schwerer Durchfall auftritt, an diese Diagnose  
zu denken. Bei Nachweis oder Verdacht auf eine  
CDAD müssen sofort geeignete therapeutische  
Maßnahmen eingeleitet werden. Die Peristaltik  
hemmende Präparate sind in dieser Situation  
kontraindiziert.

#### Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfuro  
ist für Kinder unter 12 Jahren nicht erwiesen.  
Daher sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe  
nicht gegeben werden.

#### Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose und  
Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.).

Patienten mit der seltenen hereditären  
Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption  
oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Fosfuro  
nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff  
Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen  
hervorrufen kann.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid  
und Fosfomycin-Trometamol wurde eine Abnahme  
der Fosfomycin-Konzentrationen im Serum und  
Urin beobachtet. Daher wird empfohlen, die  
beiden Wirkstoffe in einem zeitlichen Abstand  
von 2–3 Stunden zu verabreichen. Bei anderen  
Wirkstoffen, die die gastrointestinale Motilität  
erhöhen, können vergleichbare Effekte auftreten.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte  
Erfahrungen mit der Anwendung von Fosfomycin-  
Trometamol bei Schwangeren vor. Fosfomycin  
passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien  
ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte  
gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf  
eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Fosfuro sollte während der Schwangerschaft  
nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine  
Behandlung mit Fosfomycin

cin-Trometamol aufgrund des klinischen  
Zustandes der Frau erforderlich ist.

#### Stillzeit

Fosfomycin und seine Metaboliten werden  
in niedrigen Konzentrationen in die Muttermilch  
ausgeschieden. Beim Säugling kann es zu  
Diarrhö, Pilzinfektionen der Schleimhäute und  
zu einer Sensibilisierung kommen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen  
werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist  
oder ob auf die Behandlung mit Fosfuro  
verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der  
Nutzen des Stillens für das Kind als auch der  
Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt  
werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fosfuro kann Schwindel hervorrufen und  
kann daher die Verkehrstüchtigkeit und die  
Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen  
beeinflussen. Patienten wird daher geraten,  
keine Fahrzeuge zu fahren und Maschinen  
zu bedienen bis bekannt ist, ob sich die  
Einnahme dieses Arzneimittels auf die  
Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten  
auswirkt.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse,  
die in klinischen Studien bei > 1 % der  
Studienpopulation (unabhängig von einem  
Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel)  
auftraten, waren Diarrhö, Kopfschmerz,  
Vaginitis, Übelkeit, Rhinitis, Rückenschmerzen,  
Dysmenorrhoe, Pharyngitis, Schwindel,  
abdominelle Schmerzen, Schmerzen,  
Dyspepsie, Asthenie und Hautausschlag.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen  
wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde  
gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)  
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)  
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)  
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)  
Sehr selten: (< 1/10.000)  
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage  
der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Vulvovaginitis

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Thrombozytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock,  
allergische Reaktionen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz, Schwindel  
Gelegentlich: Parästhesie

#### Herzkrankungen

Selten: Tachykardie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Nicht bekannt: Asthma

# Fosfuro 3000 mg Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen



## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie

Selten: Erbrechen

Nicht bekannt: Pseudomembranöse Colitis, Bauchschmerzen

## Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Transaminasen-Erhöhung

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Pruritus

Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Urtikaria

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

In klinischen Studien wurde ein einzelner Fall einer optischen Neuritis beschrieben.

Der Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei Patienten, die eine Überdosis Fosfomycin eingenommen hatten, wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse beobachtet: Vestibularisausfall, Beeinträchtigung des Hörvermögens, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung des Geschmacksempfindens. Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Fall einer Überdosis sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Antinfektiva zur systemischen Anwendung, Andere Antibiotika

#### ATC-Code

J01XX01

#### Wirkmechanismus

Fosfomycin ist ein Strukturanalagon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert. N-Acetylmuraminsäure wird für den Aufbau von Peptidoglykan, einem wesentlichen Bestandteil der bakteriellen Zellwand, benötigt. Fosfomycin wirkt vorwiegend bakterizid.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen davon ab, wie lange der Wirkstoffspiegel

oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Fosfomycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Die Aufnahme von Fosfomycin in die Bakterienzelle erfolgt aktiv über zwei unterschiedliche Transportsysteme (Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-Transportsystem). Bei *Enterobacteriaceae* kann das Glycerin-3-phosphat Transportsystem so verändert sein, dass Fosfomycin nicht mehr in die Zelle transportiert wird.
- Ein weiterer bei *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. vorkommender plasmidkodierter Mechanismus beruht auf der Anwesenheit eines spezifischen Proteins, unter dessen Wirkung Fosfomycin metabolisiert und an Glutathion (GSH) gebunden wird.
- Bei Staphylokokken kommt ebenfalls ein plasmidkodierter Fosfomycin-Resistenz vor. Der genaue Mechanismus der Resistenz ist bisher nicht aufgeklärt.

Eine Kreuzresistenz von Fosfomycin mit anderen Antibiotikaklassen ist nicht bekannt.

#### Grenzwerte

Die Testung von Fosfomycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Fosfomycin. Es wurden die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen für empfindliche und resistente Keime festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

#### Prävalenz von erworbenen Resistenzen in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Fosfomycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnostik mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin anzustreben.

Prävalenz von erworbenen Resistenzen in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2011):

#### Üblicherweise empfindliche Spezies

*Aerobe Gram-positive Mikroorganismen*

*Staphylococcus saprophyticus*<sup>o</sup>

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

#### Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis*

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird zunächst von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fosfomycin-Trometamol wird nach oraler Verabreichung mäßig resorbiert. Nach 2–3 Stunden werden maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffs Fosfomycin von ca. 30 mg/l erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 3–4 Stunden. Der Wirkstoff wird fast unverändert durch glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. 2–4 Stunden nach der Verabreichung werden maximale Harnkonzentrationen von über 2000 mg/l gemessen. Konzentrationen, die über der angenommenen minimalen Hemmkonzentration der für Harnwegsinfektionen relevanten Erreger liegen, bleiben über mindestens 36 Stunden erhalten. Bei Einschränkung der Nierenfunktion ist die Ausscheidung des Wirkstoffs über die Nieren dem Grad der Funktionseinschränkung entsprechend verzögert.

Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol, ausgedrückt als Anteil von Fosfomycin, der nach oraler Gabe im Urin nachweisbar ist, variiert zwischen 32–54 %. Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol (p.o.) im Vergleich zu Fosfomycin-Natrium (i.v.), ausgedrückt als Verhältnis  $AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}$ , beträgt für 50 mg/kg Fosfomycin 40,6 %.

#### Besondere Patientengruppen

**Geschlecht:** Die Pharmakokinetik von Fosfomycin zeigt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei 5 Patienten mit Anurie, die eine Hämodialyse durchführten, betrug die Eliminationshalbwertszeit von Fosfomycin während der Hämodialyse 40 Stunden. Bei Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Werte für die Kreatinin-Clearance zwischen 54 und 7 ml/min) nahm die Eliminationshalbwertszeit von Fosfomycin von 11 auf 50 Stunden zu. Der prozentuale Anteil der Fosfomycin-Dosis, der im Urin nachgewiesen wurde, nahm von 32 % auf 11 % ab. Dies weist darauf hin, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Ausscheidung von Fosfomycin in relevanter Weise verringert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur

Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Fosfurocin-Trometamol durchgeführt.

Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Kaninchen lieferten bis zu Höchstdosen von 1.000 mg/kg/Tag keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen. Bei Ratten wurden die Fertilität und die perinatale und postnatale Entwicklung durch Dosen von bis zu 1.000 mg/kg/Tag nicht beeinflusst.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose  
 Calciumhydroxid  
 Orangen-Aroma bestehend aus:  
 Maltodextrin, Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.),  
 Arabisches Gummi (E 414), Citronensäure  
 (E 330), Gelborange S (E 110), Butylhydro-  
 xyanisol (Ph. Eur.) (E 320), Aromazuberei-  
 tungen, Aromastoffe  
 Saccharin-Natrium

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.  
 Fosfuro soll unmittelbar nach der Rekon-  
 stitution eingenommen werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonde-  
 ren Lagerungsbedingungen erforderlich.  
 Aufbewahrungsbedingungen nach Rekon-  
 stitution des Arzneimittels siehe Ab-  
 schnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Papier/Polyethylen/Aluminium/  
 Polyethylen.

Packungsgröße: Faltschachtel mit 1 Beutel  
 zu 8 g Granulat zur Herstellung einer Lö-  
 sung zum Einnehmen

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH  
 Kyffhäuserstr. 27  
 01309 Dresden  
 Tel.: 03 51/3 36 33  
 Fax: 03 51/ 3 36 34 40  
 info@apogepha.de  
 www.apogepha.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

83688.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.02.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt