

INFECTOPHARM

INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOFOS® 2 g
 INFECTOFOS® 3 g
 INFECTOFOS® 5 g
 INFECTOFOS® 8 g
 Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fosfomycin

Eine Flasche INFECTOFOS 2 g enthält 2,69 g Pulver mit 2,64 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 2,0 g Fosfomycin).
 Eine Flasche INFECTOFOS 3 g enthält 4,04 g Pulver mit 3,96 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 3,0 g Fosfomycin).
 Eine Flasche INFECTOFOS 5 g enthält 6,73 g Pulver mit 6,6 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 5,0 g Fosfomycin).
 Eine Flasche INFECTOFOS 8 g enthält 10,76 g Pulver mit 10,56 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 8,0 g Fosfomycin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis cremefarbiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INFECTOFOS ist zur Behandlung der folgenden akuten und chronischen Infektionen indiziert, wenn diese durch Fosfomycin-empfindliche Erreger verursacht werden (s. Abschnitt 5.1). INFECTOFOS ist insbesondere dann indiziert, wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit auf Grund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht. INFECTOFOS wird in der Regel im Rahmen einer Kombinations-therapie, insbesondere bei der Behandlung multiresistenter Keime, verabreicht (s. Abschnitt 4.5).

- Osteomyelitis
- Infektionen des Zentralen Nervensystems (Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess)

weiterhin bei

- Infektionen der Harnwege
- Infektionen der Atemwege
- Lungenabszess
- perioperativen Infektionen
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Infektionen nach Verbrennungen
- Infektionen der Gallenwege
- Sepsis
- Endocarditis
- oto-, rhino-, laryngologischen Infektionen
- ophthalmologischen Infektionen

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Substanzen sind bei der Anwendung von INFECTOFOS zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tagesdosis richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und dem Schweregrad der Infektion.

Sie wird auf 2 bis 3 gleiche Gaben aufgeteilt, die alle 8 bis 12 Stunden verabreicht werden.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Alter/Gewicht	Durchschnittliche Tagesdosis Fosfomycin
Früh- und Neugeborene (bis 4 Wochen)	100 mg/ kg KG in 2 Einzeldosen
Säuglinge bis 1 Jahr (bis 10 kg KG)	200 bis 250 mg/kg KG in 3 Einzeldosen
Kinder 1 bis 12 Jahre (10–40 kg KG)	100 bis 200 (– 300) mg/kg KG in 3 Einzeldosen
Jugendliche und Erwachsene	6–16 g in 2–3 Einzeldosen Bei schweren Infektionen kann die Tagesdosis bis auf 20 g erhöht werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung von Fosfomycin dem Grad der Einschränkung angepasst werden (s. Dosierungstabelle bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Hinweis:

Insbesondere bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden.

Bei Erwachsenen kann die Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung des Serumkreatinins, des Körpergewichts und des Alters nach folgender Gleichung (Cockcroft und Gault) berechnet werden:

$$\text{Kreatinin-Clearance bei Männern [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance bei Frauen wird der anhand der Formel nach Cockcroft und Gault ermittelte Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

Dosierungstabelle für Erwachsene (~ 70 kg) mit eingeschränkter Nierenfunktion

Jede angegebene Fosfomycin-Dosis ist die Höchstdosis, die bei dem entsprechenden Plasmakreatinin-Wert bzw. der Kreatinin-Clearance nicht überschritten werden sollte. Die Initialdosis soll jedoch 2 g Fosfomycin nicht unterschreiten.

Siehe Tabelle unten

Bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance bestimmt werden. Chronisch dialysepflichtige Patienten erhalten 2 g Fosfomycin am Ende jeder Dialyse.

Art der Anwendung

INFECTOFOS 2 g/ 3 g/ 5 g/ 8 g sind für die intravenöse Anwendung bestimmt. Die Dauer der Infusion sollte mindestens 15 Minuten (INFECTOFOS 2 g), 30 Minuten (INFECTOFOS 3 g/5 g) bzw. 60 Minuten (INFECTOFOS 8 g) betragen (Richtwert ca. 70 Tropfen = 3,5 ml pro Minute).

Nur klare Lösungen infundieren!

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die intravenöse Anwendung von INFECTOFOS gewährleistet sein muss.

Hinweise zur Herstellung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich individuell nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Auch nach der

Cl _{kr} [ml/min]	45	18	8	2	0,5
Plasma-Kreatinin [mg/dl]	2,0	3,5	6,0	15,5	> 15,5
Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 2 × 8 g					
Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:					
DOS/DI	3 g/6 h	3 g/8 h	3 g/12 h	1,5 g/12 h (3 g/24 h)	1,5 g/24 h
% der Normdosis	75	56,3	37,5	18,8	9,4
Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 × 5 g					
Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:					
DOS/DI	3 g/6 h	3 g/8 h	3 g/12 h	1,5 g/12 h (3 g/24 h)	1,5 g/24 h
% der Normdosis	80	60	40	20	10
Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 × 3 g					
Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:					
DOS/DI	3 g/12 h	1,5 g/8 h	1,5 g/12 h	1,5 g/24 h	1 g/24 h
% der Normdosis	66,6	50	33,3	16,6	11,1
Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 × 2 g					
Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:					
DOS/DI	2 g/12 h	1 g/8 h	1 g/12 h	1 g/24 h	1 g/36 h
% der Normdosis	66,6	50	33,3	16,6	11,1

DOS = höchste empfohlene Dosis (in g), DI = Dosierungsintervall (in h), Cl_{kr} = Kreatinin-Clearance (in ml/min).

Beispiel: Beabsichtigte Normdosis 3 × 3 g Fosfomycin bei Plasmakreatinin von 6,0 mg/dl = Initialdosis 2 g Fosfomycin, dann 1,5 g alle 12 Stunden.

INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g

INFECTOPHARM

Entfieberung und dem Abklingen der Symptome sollte die Therapie noch einige Tage fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Fosfomycin oder Bernsteinsäure darf INFECTOFOS nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dem Organismus werden mit 1 g Fosfomycin (entsprechend 1,32 g Fosfomycin-Natrium) etwa 14 mmol Na⁺ zugeführt. Daher sind bei den empfohlenen Dosierungen die Serumelektrolyte zu kontrollieren. Dies ist besonders zu beachten z. B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus. Die mit der Fosfomycin-Anwendung verbundene Natriumzufuhr kann über eine Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen. Gegebenenfalls ist daher die Substitution von Kalium erforderlich, um eine Hypokaliämie zu vermeiden. Des Weiteren kann wegen des Gehalts an Natrium die Anwendung bei Personen, die sich natriumarm ernähren sollen, schädlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Fosfomycin mit anderen Stoffen (Arznei-, Genuss-, Lebensmittel) sind bisher nicht beobachtet worden.

Kombination mit anderen Antibiotika

Besteht die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika, wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass eine Kombination von Fosfomycin mit β -Lactam-Antibiotika, z. B. Penicillin, Ampicillin, Cefazolin, Carbapeneme, in der Regel eine additive bis synergistische Wirkung ergibt. Gleiches gilt für die Kombination mit Staphylokokken-wirksamen Substanzen (Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin, Moxifloxacin) gegenüber Staphylokokken.

Mit Aminoglykosid-Antibiotika, z. B. Gentamicin, zeigt Fosfomycin meist indifferente bis additive Effekte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tiereperimentellen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes oder fetotoxisches Potential von Fosfomycin. Da mit tiereperimentellen Methoden jedoch nicht mit Sicherheit zu ermitteln ist, ob ein Medikament beim Menschen teratogen oder fetotoxisch wirkt, wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von INFECTOFOS während der Schwangerschaft kritisch abgewogen werden muss.

Stillzeit

Geringe Mengen von Fosfomycin finden sich in der Muttermilch (siehe auch Abschnitt 5.2).

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat INFECTOFOS im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Gelegentlich können allerdings auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch Nebenwirkungen zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	(Diese Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Akute, evtl. lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock) können in Einzelfällen auftreten. Bei ersten Anzeichen (Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose u. a.) muss die Infusion von INFECTOFOS sofort abgebrochen werden. Der intravenöse Zugang ist zu belassen. Der klinischen Situation entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Bei Überdosierung ist in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik zu verfahren. Ein Antidot steht nicht zur Verfügung.

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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen durch Fosfomycin sind bisher nicht bekannt geworden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fosfomycin ist ein Fosfonsäure-Epoxid
ATC-Code: J01 XX 01

Wirkungsweise

Fosfomycin ist ein Strukturanalogon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das En-

zym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglukosamin 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 von der Zeitdauer ab, während der 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 eine plasmidkodierte 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. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz 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 Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin anzustreben.

INFECTOPHARM

INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g

Organklasse	Sehr häufig ≥ 1/100	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Aplastische An- ämie, Eosinophilie		Agranulozytose, Granulozytopenie, Leukopenie, Pancytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock (siehe „Notfallmaßnah- men, Symptome und Gegenmittel“)	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Appetitlosigkeit, Hypernatriämie bzw. Hypokaliämie (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaß- nahmen für die Anwendung“)			
Psychiatrische Erkrankungen						Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems			Geschmacks- irritationen, Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen					Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Laby- rinths			Schwindel			
Herzkrankungen						Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe			Asthmaanfall
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Brechreiz, Magendrücken	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö			
Leber- und Gallen- erkrankungen			passagere Erhö- hung der alkali- schen Phospha- tase, der GOT und der GPT		Fettleber (voll- ständige Rück- bildung nach Ab- setzen)	Hepatitis, choles- tatische Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Exantheme			Angioödem, Gesichtsödem, Pruritus, Urtikaria
Allgemeine Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verabreichungsort		Phlebitis	Müdigkeit			

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>

<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> °
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)°
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Fusobacterium</i> spp.°
<i>Peptococcus</i> spp.°
<i>Peptostreptococcus</i> spp.°

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> §
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g

INFECTOPHARM

<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Clostridium</i> spp. ^o
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus</i> spp
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹⁾
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

¹⁾ Einzelberichte deuten darauf hin, dass bei Infektionen durch Erreger mit einer MHK ≤ 128 mg/l eine Therapie in Kombination mit einem anderen Antibiotikum erfolgreich sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach i. v. Infusion von Fosfomycin werden rasch hohe und langanhaltende Wirkstoffkonzentrationen im Serum erreicht. Fosfomycin diffundiert gut in Lunge, Galle, Liquor, Muskulatur, Faszie, Kutis, Subkutis und Wundsekret. Außerdem ist die Knochengängigkeit der Substanz ausgezeichnet. Fosfomycin wird nicht an Eiweiß gebunden. Fosfomycin passiert die Plazentaschranke und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentration in der Muttermilch entspricht 8 % der Serum-Konzentration.

Metabolismus und Ausscheidung

Über 90 % der verabreichten Menge werden unverändert, also in aktiver Form, renal eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration ohne tubuläre Beteiligung. Fosfomycin-Metaboliten konnten weder im Urin, Blut, Speichel noch im Pleuraexsudat nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit von Fosfomycin im Serum beträgt ca. 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subakute und chronische Toxizität

Die Toxizität bei wiederholter Gabe wurde mit unterschiedlich langen Laufzeiten (3 Wochen bis 6 Monaten) und Applikationsformen geprüft. Die Untersuchungen erfolgten an Ratten, Hunden, Kaninchen und Affen. Die Toxizität der Substanz ist wenig ausgeprägt. In hohen toxischen Dosen kommt es bei Ratten (über 500 mg/kg KG/Tag in-

traperitoneal) zu Atemstillstand, tetanischen Krämpfen, Ausbildung einer Anämie, einer Abnahme des Eiweißgehaltes im Blut und zu einer Erhöhung des Serumcholesterins sowie einer Senkung der Blutglucose. Außerdem zeigen vorwiegend Hunde (über 250 mg/kg KG/Tag, intravenös) und Affen (500 mg/kg KG/Tag, intravenös) infolge einer Änderung der Darmflora durch das Antibiotikum Durchfälle. Kaninchen vertrugen die intravenöse Applikation von 400 mg/kg KG/Tag über 1 Monat ohne nachweisbare Schädigung.

Reproduktionstoxikologie

– Fertilität

An männlichen und weiblichen Ratten wurden per Schlundsonde max. 1400 mg/kg KG/Tag geprüft. Die höchste untersuchte Dosis war fertilitätsmindernd.

– Teratogenität

Fosfomycin wurde per Schlundsonde an Mäusen, Ratten und Kaninchen geprüft (Maus max. 2 × 120 mg, Ratte max. 1400 mg und Kaninchen max. 420 mg/kg KG/Tag). An Mäusen und Kaninchen wurde Fosfomycin auch intravenös geprüft (Maus 55,3 mg, Kaninchen max. 250 mg/kg KG/Tag). Es fanden sich keine Hinweise für Embryotoxizität und Teratogenität.

– Peri- und postnatale Toxizität

An Ratten wurden per Schlundsonde max. 2800 mg/kg KG/Tag geprüft.

Es fanden sich keine Hinweise für eine Störung der fetalen Entwicklung, des Geburtsverlaufes oder der Jungtierentwicklung.

Mutagenität

In *In-vitro*-Tests wurden die Alkylierungsfähigkeit und die mutagene Wirkung von Fosfomycin geprüft.

Alkylierungsfähigkeit: Fosfomycin zeigt keine alkylierende Wirkung.

Ames-Test: Fosfomycin wurde in Konzentrationen von 0,13 bis 1600 µg/ml im Ames-Test mit den Teststämmen *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowohl mit als auch ohne Zugabe von Rattenleber-Homogenat geprüft. Die Substanz zeigte keine mutagene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität mit anderen als den im Punkt „Herstellung der Infusionslösung“ angegebenen Lösungen ist nicht gewährleistet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die gebrauchsfertige Lösung ist nicht länger als 12 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C) lichtgeschützt aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

INFECTOFOS 2 g/ 3 g/ 5 g ist erhältlich in Packungen zu 10 Durchstechflaschen (100 ml, farbloses Glas Typ II mit Hohlstopfen und Bördelkapsel).

INFECTOFOS 8 g ist erhältlich in Packungen zu 10 Durchstechflaschen (50 ml, farbloses Glas Typ II mit Hohlstopfen und Bördelkapsel).

Die Flaschen enthalten ein weißes bis cremefarbiges Pulver.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eventuelle Reste in Infusionsflaschen sind zu entsorgen und dürfen nicht weiterverwendet werden.

Herstellung der Infusionslösung

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zur Herstellung der Infusionslösung wird INFECTOFOS 2 g in der Durchstechflasche mit 40 ml bis 60 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

INFECTOFOS 3 g bzw. 5 g werden mit jeweils 100 ml Wasser gelöst.

INFECTOFOS 8 g muss aufgelöst und vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Rekonstitution:

Der Inhalt einer Durchstechflasche INFECTOFOS 8 g wird mit 40 ml Wasser für Infusionszwecke gelöst.

Verdünnung:

Die Lösung ist unmittelbar nach der Rekonstitution auf ein Volumen von 200 ml weiter zu verdünnen.

Anstelle von Wasser für Injektionszwecke kann auch eine entsprechende Menge 5 %iger oder 10 %iger Glucose-Lösung verwendet werden. Dabei sind die Anwendungshinweise des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Beim Lösen der Substanz tritt eine leichte Erwärmung auf.

Hinweise zur Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung beachten!

INFECTOPHARM

INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und
Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim,
Telefon (0 62 52) 95 70 00
Telefax (0 62 52) 95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

INFECTOFOS 2 g: 817.00.00
INFECTOFOS 3 g: 817.01.00
INFECTOFOS 5 g: 817.02.00
INFECTOFOS 8 g: 53316.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

INFECTOFOS 8 g: 28. Dezember 2006
INFECTOFOS 2 g/ 3 g/ 5 g: 18. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

10/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt