

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosfomycin Aristo 3000 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel mit 8 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 5.631 mg Fosfomycin-Trometamol (entsprechend 3.000 mg Fosfomycin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,3 g Sucrose / Beutel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Fosfomycin Aristo ist ein weißes bis fast weißes Pulver mit fruchtigem Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fosfomycin Aristo wird angewendet zur Behandlung akuter unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen ab 12 Jahre (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Heraufwachsende Frauen ab 12 Jahre und Erwachsene über 50 kg Körpergewicht nehmen 1 x 1 Beutel Fosfomycin Aristo als Einzeldosis.

Besondere Personengruppen Eingeschränkte Nierenfunktion:

Die Anwendung von Fosfomycin bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfomycin Aristo bei Kindern unter 12 Jahren wurden nicht untersucht. Deshalb sollte das Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Fosfomycin Aristo sollte ca. 2 Stunden vor bzw. nach der Mahlzeit eingenommen werden. Der Inhalt eines Beutels wird in einem Glas Wasser (ca. 150–200 ml) aufgelöst und soll sofort getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- starke Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe

Das Auftreten von, insbesondere schwerem, anhaltendem und/oder blutigem, Durchfall während oder nach einer Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol kann das Symptom

einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD) sein. Die Schwere einer CDAD kann von mild bis lebensbedrohlich reichen; die schwerwiegendste Form ist eine pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol eine schwere Diarrhoe entwickeln, in Betracht zu ziehen. Wenn der Verdacht auf CDAD besteht oder die Diagnose bestätigt ist, sollte die Behandlung sofort beendet und unverzüglich eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfomycin Aristo in Kindern unter 12 Jahren wurden nicht untersucht. Deshalb sollte das Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Jeder Beutel enthält ca. 2,3 g Sucrose, entsprechend ca 0,19 Broteinheiten (BE).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid und Fosfomycin-Trometamol wurden verringerte Fosfomycinkonzentrationen in Serum und Urin beobachtet. Aus diesem Grund wird eine zeitversetzte Einnahme (ca. 2 bis 3 Stunden) beider Wirkstoffe empfohlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine geeigneten und kontrollierten Studien mit Fosfomycin an Schwangeren vor. Fosfomycin passiert die Plazentarschranke. Tierversuche haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Fosfomycin sollte in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Stillzeit

Fosfomycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Diarrhoe und Pilzinfektionen der Schleimhäute sowie Sensibilisierung könnten beim gestillten Säugling auftreten.

Stillende Frauen sollten nur bei strenger Indikationsstellung behandelt werden.

Fertilität

In Ratten war die Fertilität durch Dosen von bis zu 1000 mg/kg täglich nicht beeinträchtigt.

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

Fosfomycin-Trometamol kann Schwindel verursachen und daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen beeinflussen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis bekannt ist, ob dieses Arzneimittel ihre Fähigkeit diesbezüglich beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde am häufigsten über die folgenden Nebenwirkungen berichtet: Diarrhoe, Kopfschmerzen, Vaginitis, Nausea, Rhinitis, Rückenschmerzen, Dysmenorrhoe, Pharyngitis, Schwindel, Bauchschmerzen, Schmerzen, Dyspepsie, Asthenie und Hautausschlag. Diese Nebenwirkungen traten bei > 1 % der Studienpopulation auf, unabhängig von einem Bezug zum Arzneimittel.

Innerhalb der Systemorganklassen werden unerwünschte Wirkungen unter den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

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	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 2

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

In Studien zur akuten Toxizität wurde die orale Gabe hoher Dosen von Fosfomycin von bis zu 5 g/kg Körpergewicht von Mäusen und Ratten gut vertragen. Bei Kaninchen führten sie selten zu vorübergehendem wässrigem Stuhl. Bei Hunden trat 2 bis 3 Tage nach einer Einzeldosis Durchfall mit Appetitlosigkeit auf. Diese Dosierungen entsprechen dem 50- bis 125-fachen der therapeutischen Dosen beim Menschen.

Die folgenden Symptome wurden bei Patienten nach der Einnahme einer Überdosis von Fosfomycin beobachtet: Vestibularis-ausfall, Hörverschlechterung, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Ein spezielles Antidot ist nicht vorhanden. Gegebenenfalls soll symptomatisch therapiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antibiotika zur systemischen Anwendung;
Andere Antibiotika

ATC-Code:

J01 XX 01

Fosfomycin Aristo 3000 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Vulvovaginitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Thrombocytose
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Kopfschmerzen, Schwindel Parästhesie optische Neuritis
Herzerkrankungen	Selten	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Diarrhoe, Nausea, Dyspepsie Erbrechen pseudomembranöse Colitis, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Gelegentlich	Transaminaseerhöhung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten Nicht bekannt	Hautausschlag, Pruritus toxischer Hautausschlag, Angioödem, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie

Wirkmechanismus

Fosfomycin ist ein Strukturanalogon 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 Peptidoglycan, 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 dieser 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	MHK Grenzwert (mg/l)	
	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 32	> 32

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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenz-

überwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol, ausgedrückt durch die Menge an Fosfomycin, die nach oraler Gabe im Urin wiedergefunden werden kann, variiert zwischen 32 und 54 %. Die Bioverfügbarkeit von Fosfomycin-Trometamol (p.o.) im Vergleich zu Fosfomycin-Natrium (i.v.) als Verhältnis AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.} für 50 mg/kg Fosfomycin beträgt 40,6 %.

Besondere Personengruppen

Ältere Menschen:

Klinische Studien von Fosfomycin-Trometamol schlossen keine ausreichende Zahl von Probanden über 65 Jahre ein, um zu bestimmen, ob sie anders ansprechen als jüngere Probanden. Andere veröffentlichte klinische Erfahrungsberichte haben keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten gezeigt. Beispielsweise wurden, basierend auf begrenzten Daten zur 24-Stunden-Wirkstoffkonzentration im Urin, keine Unterschiede in der Ausscheidung von Fosfomycin mit dem Urin bei älteren Personen beobachtet.

Geschlecht:

Es gibt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Fosfomycin.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

In fünf anurischen Dialysepatienten lag $t_{1/2}$ von Fosfomycin während der Hämodialyse bei 40 Stunden. In Patienten mit unterschiedlich starken Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance zwischen 54 ml/min und 7 ml/min) stieg $t_{1/2}$ von Fosfomycin von 11 Stunden auf 50 Stunden. Der Anteil von Fosfomycin, der im Urin wiedergefunden wurde, sank von 32 % auf 11 %. Dies zeigt, dass Nierenfunktionsstörungen die Exkretion von Fosfomycin signifikant herabsetzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Basis konventioneller Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Genotoxizität zeigen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen. Karzinogenitätsstudien mit Fosfomycin wurden nicht durchgeführt.

Embryotoxizitätsstudien in Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Embryotoxizität oder teratogene Wirkungen bis zu maximalen Dosen von 1000 mg/kg täglich. Die Fertilität sowie die perinatale und postnatale Entwicklung von Ratten wurden durch Dosen von bis zu 1000 mg/kg täglich nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
 Saccharin-Natrium
 Orangen-Aroma [ätherische Orangenöle; Ester; Aldehyde; Maltodextrin; Arabisches Gummi (E414); Ascorbinsäure (E300); Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) (E320)]

Mandarinen-Aroma [Aromazubereitungen, Aromastoffe, Maltodextrin (Mais); Stärke, modifiziert (Wachs) (E1450)]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Lösung sollte unmittelbar nach Zubereitung eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumbeutel aus Polyethylen/Aluminium/Papier-Verbundfolie (von innen nach außen) werden als Primärpackmittel für Fosfomycin Aristo benutzt.

Fosfomycin Aristo ist in einer Packungsgröße mit 1 Beutel zu 8 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Str. 8–10
 13435 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

84971.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt