

## 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: Sucrose  
 1 Beutel enthält 2,3 g Sucrose.

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 ist ein Breitbandantibiotikum, das bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen (durch Fosfomycin-empfindliche Erreger) bei Frauen ab dem 12. Lebensjahr angewendet wird.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Frauen über 50 kg Körpergewicht nehmen 1 × 1 Beutel Fosfomycin Aristo als Einzeldosis.

#### Ältere Patienten

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

#### Art der Anwendung

Fosfomycin Aristo sollte ca. 2 Std. vor bzw. 2 Std. nach der Mahlzeit eingenommen werden. Der Inhalt eines Beutels wird in einem Glas Wasser (ca. 150–200 ml) oder in einem anderen nicht alkoholischen Getränk 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).

Das Arzneimittel darf nicht an Kinder unter 12 Jahren verabreicht werden, da noch zu wenige Erfahrungen vorliegen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock können während der Behandlung mit Fosfomycin auftreten und möglicherweise lebensgefährlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solch eine Reaktion auf-

tritt, darf Fosfomycin nicht nochmals verabreicht werden und eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten.

Über Antibiotika-assoziierten Durchfall wurde bei der Anwendung von beinahe allen Antibiotika, einschließlich Fosfomycin-Trometamol berichtet und kann im Schweregrad von milden Verlaufsformen einer Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis reichen. Besonders schwerer, lang anhaltender und/oder blutiger, Durchfall während der Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlung, kann Symptom einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD) sein. Es ist daher sehr wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die schweren Durchfall während oder nach der Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol entwickeln, in Betracht zu ziehen. Sollte der Verdacht auf eine CDAD bestehen oder dieser bestätigt sein, muss unverzüglich eine angemessene Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8). Präparate, die die Peristaltik hemmen sind in dieser klinischen Situation kontraindiziert.

#### 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.

#### 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid und Fosfomycin-Trometamol kommt es zu einer Verringerung der Fosfomycin-Konzentrationen in Serum und Urin. Aus diesem Grund ist eine zeitversetzte Einnahme beider Wirkstoffe (ca. 2 bis 3 Std.) zu empfehlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

Nahrung kann die Aufnahme des Wirkstoffes Fosfomycin-Trometamol verzögern und dadurch geringfügig niedrigere Plasma- und Urinkonzentrationen verursachen. Daher ist zu empfehlen, das Arzneimittel auf nüchternen Magen oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

#### Veränderung der INR während der Behandlung mit Antibiotika

In zahlreichen Fällen wurde über eine erhöhte Aktivität von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten, die gleichzeitig Antibiotika einnehmen, berichtet. Zusätzliche Risikofaktoren stellen schwere Infektionen oder Entzündungen, das Alter und ein schlechter Allgemeinzustand dar. In diesen Fällen ist es schwierig zu erkennen, welchen Anteil die infektiöse Erkrankung und deren Behandlung an einer INR-Veränderung haben. Einige Antibiotikaklassen sind häufiger von dieser Wechselwirkung betroffen; dazu gehören insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Tetracykline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 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-Trometamol geht in die Plazenta über.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fosfomycin Aristo während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

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

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

#### Fertilität

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

Es liegen keine Daten am Menschen vor.

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

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, aber die Patienten sollten darüber informiert werden, dass von Schwindel berichtet wurde. Das kann die Fähigkeit des Patienten ein Fahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Nach der Einnahme einer Einzeldosis Fosfomycin-Trometamol betreffen die häufigsten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt, wobei Durchfälle am häufigsten auftreten. Diese Ereignisse sind gewöhnlich selbstlimitierend in der Dauer und beheben sich spontan.

Die folgende Tabelle auf Seite 2 zeigt die Nebenwirkungen auf, von denen bei der Anwendung mit Fosfomycin entweder in klinischen Studien oder nach der Zulassung, berichtet wurde.

Die angezeigten Häufigkeitskategorien verwenden die folgende Konvention:

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).

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Thrombocytose		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Parästhesie		optische Neuritis
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Nausea, Dyspepsie	Erbrechen, Bauchschmerzen		Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber und Gallenerkrankungen		Transaminaseerhöhung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus		Angioödem, toxischer Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Ermüdung		

Innerhalb der Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer absteigenden Schweregrade aufgeführt.

#### 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 Erfahrung hinsichtlich der Überdosierung von oralem Fosfomycin ist begrenzt. Die folgenden Symptome wurden bei Patienten nach der Einnahme einer Überdosis von Fosfomycin beobachtet: Vestibularisausfall, Hörverschlechterung, metallischer Geschmack und allgemeine Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung. Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie wurden berichtet bei der parenteralen Verabreichung von Fosfomycin.

Ein spezielles Antidot ist nicht vorhanden. Im Fall einer Überdosierung soll symptomatisch und supportiv therapiert werden. Rehydratation wird empfohlen, um die Aus-

scheidung des Wirkstoffes über den Urin zu beschleunigen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika  
ATC-Code: J01XX01

##### Wirkmechanismus

Fosfomycin-Trometamol ist ein oral applizierbares Salz des Wirkstoffs Fosfomycin, einem Fosfonsäure-Epoxid. Fosfomycin ist ein Strukturanalogen 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 *Enterobacterales* kann das Glycerin-3-phosphat-Transportsystem so verändert sein, dass Fosfomycin nicht mehr in die Zelle transportiert wird.
- Ein weiterer bei *Enterobacterales*, *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	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacterales</i> <sup>1)</sup>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

<sup>1)</sup> Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.

##### 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 Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018)

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fosfomycin-Trometamol wird nach oraler Gabe 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 2–4 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 Medikaments 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 %–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 %.

### 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 (E 414); Ascorbinsäure (E 300); Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.) (E 320)]  
 Mandarinen-Aroma [Aromazubereitungen, Aromastoffe, Maltodextrin (Mais); Stärke, modifiziert (Wachs) (E 1450)]

### 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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

84971.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 28.03.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 09. November 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin