

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosfomycin Aristo® 3000 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fosfomycin-Trometamol

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 Fosfomycinempfindliche 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 x 1 Beutel Fosfomycin Aristo® als Einzeldosis.

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.

Ältere Patienten

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

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 Präparat soll 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 auftritt, 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® 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.

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 von Fosfomycin Aristo® 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. Ein-

ge Antibiotikaklassen sind häufiger von dieser Wechselwirkung betroffen; dazu gehören insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Tetracykline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine durch Fosfomycin-Trometamol bedingte embryotoxische/teratogene Schädigung des Feten. Wirksamkeitsdaten zur Anwendung in der Schwangerschaft sind in großer Menge verfügbar, wohingegen Sicherheitsdaten nur in moderater Menge verfügbar sind und auf keine fetotoxikale Toxizität durch Fosfomycin hindeuten.

Die Anwendung von Fosfomycin Aristo® kann wenn nötig, während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Die Substanz erreicht im Feten ca. 50 % der maximalen mütterlichen Blutkonzentration.

Stillzeit

Untersuchungen haben ergeben, dass Fosfomycin nach einer einzelnen Injektion in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht (Milch/Blut-Konzentrations-Verhältnis 0,07 : 1). Eine orale Gabe einer Einzeldosis während der Stillzeit ist möglich.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität. 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 oralen Anwendung 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 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)
Erkrankungen der Leber und Gallenblase		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: Vestibularis-ausfall, 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 ist ein Struktur analogon 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	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹⁾	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

¹⁾ 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: Januar 2016):

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

^o 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 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 % 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 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität nach oraler Applikation wurde an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Untersuchungen mit wiederholter Gabe wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Aus diesen Tierversuchen ergaben

sich die folgenden Dosen bei oraler Verabreichung als toxikologisch sicher in Bezug auf Laborparameter, Organgewicht, histologische Veränderungen usw.:

5000 mg/kg bei Mäusen und Ratten nach Einmalgabe

2000 mg/kg bei Hunden nach Einmalgabe

200 mg/kg/d bei Ratten über 4 Wochen

100 mg/kg/d bei Hunden über 4 Wochen.

Die LD₅₀-Werte für Fosfomycin-Trometamol nach oraler Applikation betragen für Mäuse und Ratten mehr als 10 000 mg/kg Körpergewicht.

Daneben wurde in einer 15-tägigen Nierenfunktionsstudie an Ratten nach oraler Applikation von 250, 500 und 1000 mg/kg/Tag kein Einfluss auf Nierenstruktur, -gewicht und -funktion festgestellt.

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen und unter Berücksichtigung des Substanzprofils können folgende toxikologische Zielorgane sowie mögliche pathologische Veränderungen beschrieben werden:

Gastrointestinaltrakt

Diarrhoe und Reizungen der Darmmukosa nach hohen Einmaldosen sowie nach wiederholter Gabe.

Niere

Nierenfunktionsstörungen und damit verbundene pathologische Laborwerte (z.B. Harnstoff, Ketone) nach hohen Einmaldosen sowie nach wiederholter Gabe.

Leber

Transaminasenanstieg nach wiederholter Gabe von hohen Dosen.

Embryotoxizitätsstudien in Ratten und Kaninchen ergaben bis zu Höchstdosen von 1000 mg/kg/Tag bzw. 400 mg/kg/Tag keine Hinweise auf embryotoxische, insbesondere teratogene Wirkungen. Die Fertilität und die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten wurden durch Dosen von bis zu 1000 mg/kg täglich nicht beeinträchtigt.

Tierexperimentelle Daten zum Übergang von Fosfomycin auf den Feten und in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ergaben sich auch keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Fosfomycin in den durchgeführten Mutagenitätsstudien (in vivo und in vitro). Kanzerogenitätsstudien mit Fosfomycin-Trometamol wurden bisher nicht durchgeführt, da nur eine Einmaldosis eingenommen wird.

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

84971.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin