

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fosfomycin AL 3 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Einmaldosis-Beutel enthält 3 g Fosfomycin als 5,631 g Fosfomycin-Trometamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Einmaldosis-Beutel enthält 2,213 g Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis fast weißes Granulat ohne Klümpchen oder Partikel in einem Einzeldosis-Beutel.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Fosfomycin AL ist indiziert für (siehe Abschnitt 5.1):

- die Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen.

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Verwendung antibakterieller Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akute, unkomplizierte Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen (> 12 Jahre): 3 g Fosfomycin als Einmalgabe

Die Einmalgabe Fosfomycin AL kann nicht aufgeteilt oder reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Fosfomycin AL wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min, siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patientinnen (über 65 Jahre)

Da Harnwegsinfektionen bei älteren Patientinnen (ab 65 Jahre) in der Regel als kompliziert anzusehen sind, sollte Fosfomycin hier nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfomycin AL bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Daher sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Für die Indikation einer akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen sollte Fosfomycin AL auf leeren Magen eingenommen werden (etwa 2–3 Stunden vor oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit), vorzugsweise vor dem Zu-

bettgehen und nach Entleeren der Harnblase.

Die Dosis sollte aufgelöst in einem Glas Wasser und sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6. Die zubereitete Lösung ist eine leicht weißliche, trübe Lösung mit Fruchtaroma (Orange-Mandarine).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min),
- Fosfomycin AL soll nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit einer Einmaldosis von Fosfomycin wird nicht empfohlen bei:

- wiederholt auftretenden Harnwegsinfektionen,
- Harnwegsinfektionen bei schwangeren Frauen (siehe Abschnitt 4.6), Diabeticerinnen und Patientinnen mit Immunschwäche,
- Harnwegsinfektionen bei Männern,
- Harnwegsinfektionen bei älteren Patientinnen (> 65 Jahre).

Vor und nach der Behandlung sollten Urinproben für bakteriologische Untersuchungen genommen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock, können während der Behandlung mit Fosfomycin auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Treten solche Reaktionen auf, muss die Behandlung mit Fosfomycin sofort abgebrochen und angemessene Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö

Clostridioides difficile-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden bei Fosfomycin berichtet und können in ihrer Schwere von leicht bis lebensbedrohlich reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Fosfomycin an Diarrhö leiden. Der Abbruch der Therapie mit Fosfomycin und die Anwendung einer spezifischen Behandlung für *Clostridioides difficile* sollte erwogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht gegeben werden.

Persistierende Infektionen und männliche Patienten

Bei persistierenden Infektionen wird eine gründliche Untersuchung und Neubewertung der Diagnose empfohlen, da dies oft auf komplizierte Harnwegsinfektionen oder die Prävalenz resistenter Erreger (z. B. *Staphylococcus saprophyticus*, siehe Abschnitt 5.1) zurückzuführen ist. Im Allgemeinen sind Harnwegsinfektionen bei männlichen Patienten als komplizierte Harnwegs-

infektionen anzusehen, für die dieses Arzneimittel nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 4.1).

Niereninsuffizienz

Die Fosfomycin-Konzentration im Urin bleibt nach Einnahme der empfohlenen Dosis für 48 Stunden im wirksamen Bereich, wenn die Kreatinin-Clearance mehr als 10 ml/min beträgt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfomycin AL bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Daher sollte dieses Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Sonstige Bestandteile

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

Fosfomycin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metoclopramid

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid hat zu niedrigeren Serum- und Harnkonzentrationen von Fosfomycin geführt und sollte vermieden werden.

Andere Arzneimittel, die die Motilität des Magen-Darm-Traktes erhöhen, können ähnliche Wirkungen haben.

Calciumsalze

Die gleichzeitige Anwendung von Fosfomycin mit Calciumsalzen führt sowohl zu einer Verringerung der Konzentrationen des Wirkstoffs in Serum und Urin als auch zu einer verzögerten Resorption. Calciumcarbonat verringert die Resorption von Fosfomycin.

Spezifische Probleme hinsichtlich der Veränderung des INR-Wertes

Zahlreiche Fälle einer verstärkten Wirkung oraler Antikoagulanzen wurden bei Patienten gemeldet, die eine Antibiotikatherapie erhielten. Risikofaktoren umfassen schwere Infektion oder Entzündung, Alter und schlechten allgemeinen Gesundheitszustand. Unter diesen Umständen ist es schwierig festzustellen, ob die Veränderung des INR-Wertes auf die Infektionskrankheit oder deren Behandlung zurückzuführen ist. Allerdings sind bestimmte Klassen von Antibiotika häufiger beteiligt, insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Tetracykline, Cotrimoxazol und bestimmte Cephalosporine.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel können die Aufnahme von Fosfomycin verzögern, was zu einem leichten Rückgang der Plasmaspitzenwerte und der Harnkonzentrationen führen kann. Es ist daher vorzuziehen, das Arzneimittel auf nüchternen Magen oder etwa 2–3 Stunden nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit der Fosfomycin-Behandlung im 1. Schwangerschaftstrimenon liegen nur begrenzte Daten (n=152) vor. Diese Daten liefern bisher kein Sicherheits-signal für die Teratogenität. Fosfomycin pas-siert die Plazenta.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte ge-sundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Ab-schnitt 5.3).

Fosfomycin AL sollte während der Schwan-gerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig notwendig ist.

Stillzeit

Fosfomycin geht in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Wenn es eindeutig notwendig ist, kann eine Einzel-dosis orales Fosfomycin während der Still-zeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten be-inträchtigte die orale Anwendung von Fos-fomycin bis zu 1000 mg/kg/Tag die Fertilität nicht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, aber Patienten sollten darüber informiert werden, dass über Schwindel be-richtet wurde. Dies kann bei einigen Pa-tienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-higkeit zum Bedienen von Maschinen be-inträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten wird daher geraten, keine Fahr-zeuge zu fahren und keine Maschinen zu bedienen bis bekannt ist, ob sich die Ein-nahme dieses Arzneimittels auf die Fä-higkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten aus-wirkt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen nach einer Einzeldosis von Fosfomycin-Trometamol betreffen den Magen-Darm-Trakt, haupt-sächlich Diarrhö. Diese Ereignisse sind nor-malerweise selbstbegrenzend und klingen spontan ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkun-gen

Die Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Fosfomycin-Trometamol aus klinischen Studien oder nach dem In-verkehrbringen berichtet wurden.

Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit unter Verwendung der fol-genden Konvention aufgelistet:

Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ab-schätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmen-dem Schweregrade angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-hältnisses 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von oral angewendetem Fosfomycin sind begrenzt. Es wurden Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie bei parenteraler An-wendung von Fosfomycin berichtet.

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient überwacht werden (insbesondere die Plasma-/Serum-Elektrolytwerte), und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Eine Rehydrierung wird empfohlen, um die Ausscheidung des Wirk-stoffs über den Harn zu fördern. Fosfomycin wird durch Hämodialyse mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von ca. 4 Stunden effektiv aus dem Körper entfernt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibioti-ka zur systemischen Anwendung, Andere Antibiotika

ATC Code: J01XX01

Wirkmechanismus

Fosfomycin übt eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Krankheitserreger aus, indem es die enzymatische Synthese der Bakte-rienzellwand verhindert. Fosfomycin hemmt

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Thrombozytose		
Erkrankungen des Immun-systems				Anaphylaktische Reaktionen ein-schließlich anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopfschmerzen, Schwindel	Parästhesie		Optische Neuritis
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Dyspep-sie, Bauchschmerzen	Erbrechen		Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Leber und Gallenblase		Transaminasenerhöhung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Pruri-tus		Angioödem, toxischer Hautaus-schlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie			

die erste Stufe der intrazellulären bakteriellen Zellwandsynthese, indem es die Peptidoglykansynthese blockiert.

Fosfomycin wird über zwei verschiedene Transportsysteme (sn-Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-Transportsystem) aktiv in die Bakterienzelle transportiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Fosfomycin sehr wahrscheinlich zeitabhängig wirkt.

Resistenzmechanismen

Der Hauptmechanismus der Resistenz ist eine chromosomale Mutation, die eine Veränderung des bakteriellen Fosfomycin-Transportsystems verursacht. Weitere Resistenzmechanismen, die plasmid- oder transposonbedingt sind, bewirken eine enzymatische Inaktivierung von Fosfomycin durch Bindung des Moleküls an Glutathion bzw. durch Spaltung der Kohlenstoff-Phosphorbindung im Fosfomycin-Molekül.

Kreuzresistenz

Eine Kreuzresistenz zwischen Fosfomycin und anderen Antibiotika-Klassen ist nicht bekannt.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung

Die vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen festgelegten Grenzwerte sind wie folgt (EUCAST Grenzwerttabelle Version 10):

Spezies	empfindlich	resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤32 mg/l	> 32 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen einzelner Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über die Resistenzsituation sind daher notwendig, insbesondere um eine angemessene Behandlung schwerer Infektionen zu gewährleisten.

Die folgende Tabelle basiert auf Daten aus Überwachungsprogrammen und Studien. Sie umfasst Organismen, die für die zugelassene Indikation relevant sind:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem sein könnte
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger Einnahme hat Fosfomycin-Trometamol eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 33–53 %. Rate und Umfang der Resorption werden durch die Nahrung reduziert, aber die Gesamtmenge des über den Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf ist die gleiche. Die mittleren Fosfomycinkonzentrationen im Harn bleiben nach 3 g oraler Dosis sowohl im nüchternen Zustand als auch nach einer Mahlzeit für mindestens 24 Stunden über einem MHK-Schwellenwert von 128 µg/ml, aber die Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentrationen im Urin wird um 4 Stunden verzögert. Fosfomycin-Trometamol unterliegt einer enterohepatischen Rezirkulation.

Verteilung

Fosfomycin scheint nicht metabolisiert zu werden. Fosfomycin wird in die Gewebe einschließlich der Nieren und der Blasenwand verteilt. Fosfomycin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und passiert die Plazentaschranke.

Elimination

Fosfomycin wird unverändert hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration (40–50 % der Dosis finden sich im Urin) mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 Stunden nach dem Einnehmen und in geringerem Maße im Stuhl (18–28 % der Dosis) ausgeschieden. Auch wenn Nahrung die Medikamentenaufnahme verzögert, ist die Gesamtmenge des im Urin ausgeschiedenen Medikaments im zeitlichen Verlauf gleich.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sich die Eliminationshalbwertszeit proportional zum Grad der Niereninsuffizienz. Die Harnkonzentrationen von Fosfomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bleiben nach einer üblichen Dosis 48 Stunden lang wirksam, wenn die Kreatinin-Clearance über 10 ml/min liegt.

Bei älteren Menschen ist die Fosfomycin-Clearance entsprechend der altersbedingten Verringerung der Nierenfunktion reduziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Fosfomycin liegen keine Daten zur Karzinogenität vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Saccharin-Natrium, Mandarinen-Aroma (Maltodextrin, Arabisches Gummi, Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.)), Orangen-Aroma (Maltodextrin, Arabisches Gummi).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Beutel: 3 Jahre.

Nach Rekonstitution: Die rekonstituierte Lösung sollte sofort eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Einmaldosis-Beutel aus Surlyn/Polyethylen/Aluminium/Papier.
Originalpackung mit 1 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweise für die Rekonstitution

Der Inhalt eines Beutels wird in einem Glas Wasser aufgelöst, um eine homogene, schillernde Lösung zu erhalten. Heißes Wasser darf nicht zur Herstellung der Lösung verwendet werden. Wenn nötig, kann die Lösung umgerührt werden.

Die Lösung soll sofort nach Zubereitung getrunken werden.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

98269.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

16. August 2017

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin