

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosfomycin Astro 3 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel Fosfomycin Astro 3 g Granulat enthält 5,631 g Fosfomycin-Trometamol (entsprechend 3 g Fosfomycin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,923 g Saccharose.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.  
Ein Beutel enthält ein weißes bis leicht gelbliches Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen mit Orangengeschmack.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosfomycin Astro ist indiziert für:

- Die Behandlung von akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen (Erwachsene und Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr) über 50 kg Körpergewicht, verursacht durch Fosfomycin-empfindliche Erreger.
- Die Prophylaxe von Harnwegsinfekten bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung:

Frauen (Erwachsene und Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr) über 50 kg Körpergewicht:

- Unkomplizierte Harnwegsinfekte: einen Beutel Fosfomycin Astro 3 g Granulat als Einmaldosis.
- Prophylaxe von Harnwegsinfekten bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen: einen Beutel Fosfomycin Astro 3 g Granulat 3 Stunden vor dem Eingriff und einen Beutel Fosfomycin Astro 3 g Granulat 24 Stunden nach dem Eingriff.

##### Patienten unter 50 kg Körpergewicht und Kinder unter 12 Jahren:

Eine Dosis Fosfomycin Astro 3 g kann nicht aufgeteilt, bzw. reduziert werden, daher ist Fosfomycin Astro bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht nicht anzuwenden. Dies gilt auch für Kinder unter 12 Jahren.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance <80 ml/min):

Fosfomycin-Trometamol wird hauptsächlich renal ausgeschieden und sollte daher bei

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Männliche und ältere Patienten (über 65 Jahren):

Da Harnwegsinfektionen bei Männern und älteren Patienten (ab 65 Jahren) in der Regel als kompliziert anzusehen sind, sollte Fosfomycin Astro nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung:

Fosfomycin Astro 3 g Granulat sollte auf leeren Magen eingenommen werden (am besten ca. 2 Stunden nach dem Abendessen und nach dem Entleeren der Blase). Der Inhalt eines Beutels wird in einem Glas Wasser aufgelöst und soll sofort nach der Herstellung getrunken werden. Kein heißes Wasser verwenden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Fosfomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-clearance <80 ml/min)
- Fosfomycin Astro soll Kindern unter 12 Jahren nicht verabreicht werden.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock, können während einer Behandlung mit Fosfomycin auftreten und möglicherweise lebensbedrohend sein (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solch eine Reaktion auftritt, darf Fosfomycin nicht nochmals verabreicht werden und eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten.

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

- wiederholt auftretenden Harnwegsinfektionen
- Harnwegsinfektionen bei Schwangeren (siehe Abschnitt 4.6), Diabetikern oder Patienten mit Immundefekt
- Harnwegsinfektionen bei Männern
- Harnwegsinfektionen bei älteren Patienten (>65 Jahre)

Bei persistierenden oder wiederholt auftretenden Harnwegsinfektionen wird eine Re-evaluierung der Diagnose empfohlen.

Urinproben für bakteriologische Untersuchungen sollten vor und nach der Therapie eingeholt werden.

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 bei schwerem, lang anhaltendem und/oder blutigem Durchfall während der Behandlung mit Fosfomycin-Trometamol (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlung), können Symptome 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.

Renale Insuffizienz: die Konzentration von Fosfomycin im Harn bleibt für 48 Stunden nach einer üblichen Dosis effektiv, wenn die Kreatininclearance über 10 ml/min liegt.

Dieses Medikament enthält Saccharose. Die Anwendung bei Patienten mit hereditärer Fructose- Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel wird nicht empfohlen.

Patienten mit Diabetes oder mit einer kohlenhydratarmen Diät sollten den Zuckergehalt dieses Medikamentes berücksichtigen.

Jeder Beutel Fosfomycin Astro 3g Granulat enthält 1,923 g Saccharose.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosfomycin Astro bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht. Deshalb soll das Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Metoclopramid: 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 (2 bis 3 Stunden) empfohlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können vergleichbare Effekte auftreten.

Die Einnahme vom Fosfomycin Astro während einer Mahlzeit kann die Absorption des Wirkstoffes verzögern und geringfügig niedrigere Fosfomycinplasma- und -urinspiegel verursachen. Fosfomycin Astro soll daher auf leeren Magen (2-3 Stunden nach einer Mahlzeit), möglichst abends, nach Entleerung der Blase, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kalziumsalze: Gleichzeitige Verabreichung mit Kalziumsalzen zeigte eine Verringerung der Serum-, und Urinkonzentration des Wirkstoffes sowie eine verzögerte Absorption. Kalziumkarbonat reduziert die Absorption von Fosfomycin.

#### 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 einnahmen, 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 welchen Anteil deren Behandlung an einer INR-Veränderung haben. Einige Antibiotikaklassen sind häufiger von dieser Wechselwirkung betroffen; dazu gehören insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline, Cotrimoxazol und einige Cephalosporine.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind antibakterielle Behandlungen als Einzeldosis nicht geeignet, um Harnwegsinfektionen bei Schwangeren zu behandeln.

Jedoch ergaben tierexperimentelle Untersuchungen keine Hinweise auf eine durch Fosfomycin- Trometamol bedingte embryotoxische/teratogene Schädigung des Feten. Wirksamkeitsdaten zur Anwendung in der Schwangerschaft sind in großer Menge

verfügbar. Sicherheitsdaten sind nur in moderater Menge verfügbar und deuten auf keine Missbildungen oder feto/neonatale Toxizität durch Fosfomycin hin.

Die Substanz erreicht im Feten ca. 50% der maximalen mütterlichen Blutkonzentration. Dennoch sollte Fosfomycin Astro während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

#### 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 von Fosfomycin-Trometamol auf die Fertilität. Es liegen keine Daten am Menschen vor.

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

Fosfomycin Astro kann Schwindel hervorrufen und kann einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Nach der oralen Anwendung einer Einmaldosis von Fosfomycin-Trometamol betreffen die häufigsten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt, wobei Durchfälle am häufigsten auftreten. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich von kurzer Dauer und klingen spontan ab.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Organsystemklasse	Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvo-vaginitis			
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen inkl. anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Parästhesie		
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen				Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Nausea, Dyspepsie	Erbrechen, Schmerzen im Bauchraum		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria		Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung			

### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Überdosierungen mit oralem Fosfomycin. Folgende Ereignisse wurden bei Patienten nach einer Fosfomycin Überdosierung beobachtet:

Vestibularisausfall, gemindertes Hörvermögen, metallischer Geschmack und generell vermindertes Geschmacksempfinden.

Es wurden Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Veränderungen im Elektrolythaushalt, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie bei parenteraler Anwendung von Fosfomycin berichtet.

### *Behandlung einer Überdosierung:*

Im Falle einer Überdosierung mit Fosfomycin ist eine symptomatische und unterstützende Behandlung angezeigt. Rehydrierung wird empfohlen, um die Ausscheidung des Wirkstoffes zu fördern.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Fosfomycin-Trometamol ist ein oral applizierbares Salz des Wirkstoffs Fosfomycin, einem Fosfonsäure-Epoxid.

ATC-Code: J01XX01

#### Wirkungsweise

Fosfomycin ist ein Struktur analogon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym 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 andern 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)

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

### Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2009):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<b><i>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</i></b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>

° 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 2-3 Stunden werden maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffes Fosfomycin von ca. 30 mg/l erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 3-4 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 Medikamentes 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 50mg/kg Fosfomycin beträgt 40,6%.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der LD<sub>50</sub> Wert in Mäusen und Ratten ist höher als 10.000 mg/kg. Fosfomycin in oralen Dosen bis zu 1.000 mg/kg verursachte keine Therapie bezogenen Nebenwirkungen in Ratten und Hunden während Studien zur subakuten und chronischen Toxizität. Fosfomycin hat kein teratogenes Potential. In embryo-fetalen Studien (Ratten und Kaninchen), Fertilitätsstudien (Ratten) und in perinatalen und postnatalen Studien (Ratten) wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktion beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, Saccharin, Orangen-Aroma, Kalziumhydroxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Einzeldosis Fosfomycin Astro 3g ist in einem Beutel aus Papier/Polyethylen/Aluminium/Polyethylen versiegelt und enthält 8 g Granulat.

Packungsgrößen: 1 Beutel

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Fosfomycin Astro 3 g Lösung soll unmittelbar nach der Herstellung eingenommen werden.

### **7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DEN VERTRIEB IM PARALLELIMPORT**

Astro-Pharma GmbH  
Allerheiligenplatz 4  
1200 Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-20352-P1

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

17.11.2015

### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2015

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.