

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fomicyt 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml der Infusionslösung enthält 40 mg Fosfomycin.

Jede Durchstechflasche mit 2,69 g Pulver enthält 2,64 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 2 g Fosfomycin und 0,64 g Natrium) zur Lösung in 50 ml Lösungsmittel.

Jede Durchstechflasche mit 5,38 g Pulver enthält 5,28 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 4 g Fosfomycin und 1,28 g Natrium) zur Lösung in 100 ml Lösungsmittel.

Jede Durchstechflasche mit 10,76 g Pulver enthält 10,56 g Fosfomycin-Dinatrium (entsprechend 8 g Fosfomycin und 2,56 g Natrium) zur Lösung in 200 ml Lösungsmittel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fomicyt ist in allen Altersgruppen für die Behandlung der folgenden Infektionen indiziert, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen antibakteriellen Mittel als ungeeignet erachtet wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- infektiöse Endokarditis
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie
- komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion
- bakterielle Meningitis
- komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die tägliche Dosis von Fosfomycin wird basierend auf der Indikation, dem Schweregrad und dem Ort der Infektion, der Empfindlichkeit des/der Erreger(s) für Fosfomycin und der Nierenfunktion bestimmt. Bei Kindern wird sie außerdem durch Alter und Körpergewicht bestimmt.

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre alt) (≥ 40 kg):

Die allgemeinen Dosierungsrichtlinien für Erwachsene und Jugendliche mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 80 ml/min sind wie folgt:

Tabelle 1 – Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit CrCl > 80 ml/min

Indikation	Tägliche Dosis
Komplizierte Harnwegsinfektion	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Infektiöse Endokarditis	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Infektionen der Knochen und Gelenke	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich Beatmungspneumonie	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Bakterielle Meningitis	16–24 g ^a in 3–4 Teildosen
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen
Bakteriämie, die in Verbindung mit einer der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der der Verdacht besteht, dass sie mit einer der oben genannten Infektionen in Verbindung steht	12–24 g ^a in 2–3 Teildosen

Die Einzeldosen dürfen 8 g nicht überschreiten.

^a Das Hochdosis-Schema in 3 Teildosen sollte bei schweren Infektionen eingesetzt werden, die voraussichtlich oder bekanntermaßen durch weniger empfindliche Bakterien verursacht werden.

Es gibt begrenzte Sicherheitsdaten, insbesondere für Dosen über 16 g/Tag. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn solche Dosen verschrieben werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte die Art der Infektion, die Schwere der Infektion sowie die klinische Reaktion des Patienten berücksichtigen.

Ältere Patienten

Die empfohlenen Dosen für Erwachsene sollten bei älteren Patienten angewendet werden. Wenn Dosen am oberen Ende des empfohlenen Bereichs erwogen werden, ist Vorsicht geboten (siehe auch Empfehlungen zur Dosierung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von 40–80 ml/min wird keine Dosisanpassung empfohlen. In diesen Fällen ist jedoch Vorsicht geboten, insbesondere wenn Dosen am oberen Ende des empfohlenen Bereichs erwogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis von Fosfomycin an den Grad der Niereninsuffizienz angepasst werden.

Die Dosistitration sollte auf der Grundlage von Kreatinin-Clearance-Werten erfolgen.

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen für Patienten mit einem CrCL-Wert von weniger als 40 ml/min:

Tabelle 2 – Dosisanpassungen für Patienten mit einem CrCL-Wert von weniger als 40 ml/min

CL _{CR} Patient	CL _{CR} Patient/CL _{CR} normal	Empfohlene tägliche Dosis ^a
40 ml/min	0,333	70 % (in 2–3 Teildosen)
30 ml/min	0,250	60 % (in 2–3 Teildosen)
20 ml/min	0,167	40 % (in 2–3 Teildosen)
10 ml/min	0,083	20 % (in 1–2 Teildosen)

^a Die Dosis wird als Anteil der Dosis ausgedrückt, die bei normaler Nierenfunktion des Patienten, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel, als angemessen erachtet worden wäre.

Die erste Dosis (Aufsättigungsdosis) sollte um 100 % erhöht werden, darf aber 8 g nicht überschreiten.

Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterziehen

Patienten, die sich einer chronisch-intermittierenden Dialyse (alle 48 Stunden) unterziehen, sollten am Ende jeder Dialysebehandlung 2 g Fosfomycin erhalten.

Bei der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (Postdilutions-CVVHF) wird Fosfomycin effektiv eliminiert. Patienten, die sich einer Postdilutions-CVVHF unterziehen, benötigen keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierungsempfehlungen basieren auf sehr begrenzten Daten.

Neugeborene, Säuglinge und Kinder unter 12 Jahren (< 40 kg)

Die Dosierung von Fosfomycin bei Kindern sollte auf Alter und Körpergewicht (KG) basieren:

Tabelle 3 – Dosierung bei Kindern und Neugeborenen

Alter/Gewicht	Tägliche Dosis
Frühgeborene (Alter ^a < 40 Wochen)	100 mg/kg KG in 2 Teildosen
Neugeborene (Alter ^a 40–44 Wochen)	200 mg/kg KG in 3 Teildosen

Säuglinge im Alter von 1–12 Monaten (bis zu 10 kg KG)	200–300 ^b mg/kg KG in 3 Teildosen
Säuglinge und Kinder im Alter von 1 ≤ 12 Jahren (10 ≤ 40 kg KG)	200–400 ^b mg/kg KG in 3–4 Teildosen

^a Summe aus Gestation und postnatalem Alter

^b Das Hochdosis-Schema kann für schwere Infektionen und/oder ernste Infektionen (wie Meningitis) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese von Organismen mit mäßiger Empfindlichkeit verursacht werden.

Es können keine Dosierungsempfehlungen für Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.

Art der Anwendung

Fomicyt ist bestimmt für die intravenöse Anwendung.

Die Dauer der Infusion sollte für die Packungsgröße 2 g mindestens 15 Minuten, für die Packungsgröße 4 g mindestens 30 Minuten und für die Packungsgröße 8 g mindestens 60 Minuten betragen.

Da durch die unbeabsichtigte intraarterielle Anwendung von Produkten, die nicht speziell für die intraarterielle Therapie empfohlen werden, schädliche Wirkungen entstehen können, ist es wichtig sicherzustellen, dass Fosfomycin nur in Venen gegeben wird.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Selektionsrisiko für Resistenzen und Notwendigkeit einer Kombinationstherapie

In vitro hat sich gezeigt, dass Fosfomycin schnell zu einer Selektion resistenter Mutanten führt. Auch die Verwendung von intravenösem Fosfomycin allein war in klinischen Studien mit der Selektion von Resistenzen verbunden. Wann immer möglich, wird empfohlen, Fosfomycin in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln anzuwenden, um das Risiko einer Selektion von Resistenzen zu reduzieren.

Grenzen der klinischen Daten

Die klinischen Daten zur Unterstützung der Verwendung von intravenösem Fosfomycin zur Behandlung einiger der aufgeführten Indikationen sind durch das Fehlen geeigneter randomisierter kontrollierter Studien begrenzt. Darüber hinaus wurden verschiedene Dosierungsschemata verwendet, und kein einzelnes intravenöses Dosierungsschema wurde durch Daten aus klinischen Studien stark unterstützt. Es wird empfohlen, dass Fosfomycin zur Behandlung der aufgeführten Indikationen nur dann ausgewählt wird, wenn der Einsatz der für die Erstbehandlung allgemein empfohlenen antibakteriellen Arzneimittel als ungeeignet erachtet wird

Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der Behandlung mit Fosfomycin können schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem Schock, 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.

Natrium- und Kaliumspiegel und Risiko einer Natriumüberladung

Die Natrium- und Kaliumspiegel sollten bei Patienten, die Fosfomycin erhalten, regelmäßig überwacht werden, insbesondere bei längerer Behandlung. Angesichts des hohen Natriumgehalts (0,32 Gramm) pro Gramm Fosfomycin sollte das Risiko einer Hypernatriämie und Flüssigkeitsüberladung vor Beginn der Behandlung bewertet werden, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von kongestiver Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Komorbiditäten wie nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose, Bluthochdruck, Hyperaldosteronismus, Lungenödem oder Hypoalbuminämie sowie bei Neugeborenen unter Natriumbeschränkung. Während der Behandlung wird eine natriumarme Ernährung empfohlen. Eine Verlängerung der Infusionsdauer und/oder eine Reduzierung auf die Einzeldosis (bei häufigerer Anwendung) könnte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Fosfomycin kann den Kaliumspiegel im Serum oder Plasma senken, daher sollte eine Kaliumergänzung immer in Betracht gezogen werden.

Hämatologische Reaktionen (einschließlich Agranulozytose)

Bei Patienten, die Fosfomycin intravenös erhalten, sind hämatologische Reaktionen einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte die Leukozytenzahl in regelmäßigen Abständen überwacht werden, und wenn solche Reaktionen auftreten, sollte eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis dem Grad der Niereninsuffizienz anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bestandteile

1 g Fosfomycin (entsprechend 1,32 g Fosfomycin-Dinatrium) enthält 14 mmol (320 mg) Natrium, entsprechend 16 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Eine Flasche mit 2 g Fosfomycin enthält 28 mmol (640 mg) Natrium, eine Flasche mit 4 g Fosfomycin enthält 56 mmol (1280 mg) Natrium und eine Flasche mit 8 g Fosfomycin enthält 112 mmol (2560 mg) Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Besondere Bedenken im Zusammenhang mit INR-Ungleichgewicht:

Zahlreiche Fälle einer verstärkten Wirkung oraler Antikoagulanzen wurden bei Patienten gemeldet, die eine Antibiotikatherapie erhielten. Die Schwere der Infektion oder Entzündung, das Alter des Patienten und der allgemeine Gesundheitszustand scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig festzustellen, inwieweit die Infektion selbst oder ihre Behandlung eine Rolle für das INR-Ungleichgewicht spielt. Bestimmte Klassen von Antibiotika sind jedoch stärker betroffen, insbesondere Fluorchinolone, Makrolide, Zykline, Cotrimoxazol und bestimmte Cephalosporine.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es gibt keine Daten zur Anwendung von intravenös angewendetem Fosfomycin bei schwangeren Frauen. Fosfomycin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Fosfomycin sollte daher schwangeren Frauen nicht verschrieben werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko.

Stillzeit:

Nach der Anwendung von Fosfomycin wurden geringe Mengen in der Muttermilch gefunden. Da nur wenige Informationen über den Einsatz von Fosfomycin während des Stillens verfügbar sind, wird diese Behandlung nicht als erste Wahl für eine stillende Frau empfohlen, insbesondere wenn sie ein frühgeborenes oder neugeborenes Baby stillt. Es wurde kein spezifisches Risiko für das gestillte Kind nachgewiesen, es sollte jedoch wie bei allen anderen Antibiotika ein potenzielles Risiko von Veränderungen der Darmflora des Säuglings in Betracht gezogen werden.

Fertilität:

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten beeinträchtigte die orale Anwendung von Fosfomycin bis zu 1.000 mg/kg/Tag die Fertilität nicht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, aber die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Verwirrtheit und Asthenie gemeldet wurden. Dies kann bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung sind erythematöse Hauteruptionen, Elektrolytungleichgewichte (siehe Abschnitt 4.4), Reaktionen an der Injektionsstelle, Dysgeusie und gastrointestinale Störungen. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind anaphylaktischer Schock, antibiotisch bedingte Kolitis und Abnahme der weißen Blutkörperchen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgelistet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Agranulozytose (vorübergehend), Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock und Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Dysgeusie
	Gelegentlich	Kopfschmerz
Untersuchungen	Häufig	Hypernatriämie, Hypokaliämie* (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	Nicht bekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (vorübergehend), Transaminasen erhöht (ALAT, ASAT), Gamma-GT erhöht
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Erythematöser Ausschlag
	Gelegentlich	Ausschlag
	Nicht bekannt	Angioödem, Pruritus, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Häufig	Venenentzündung an der Injektionsstelle

Verbreichungsort	Gelegentlich	Asthenie
-------------------------	--------------	----------

* siehe Abschnitt unten (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Hypokaliämie kann zu diffusen Symptomen wie Schwäche, Müdigkeit oder Ödem und/oder Muskelzucken führen. Schwere Formen können Hyporeflexie und Herzrhythmusstörungen verursachen. Hypernatriämie kann mit Durst, Bluthochdruck und Anzeichen einer Flüssigkeitsüberladung, wie einem Ödem, verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4). Schwere Formen können Verwirrtheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle und Koma verursachen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche sind nur begrenzte Sicherheitsinformationen verfügbar. Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar mit jenen bei Erwachsenen sind.

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

Die Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung von Fosfomycin sind begrenzt. Es wurden Fälle von Hypotonie, Somnolenz, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie und Hypoprothrombinämie bei parenteraler Anwendung 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 Wirkstoffs 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Andere Antibiotika

ATC-Code: J01XX01

Wirkmechanismus

Fosfomycin übt eine bakterizide Wirkung auf proliferierende Krankheitserreger aus, indem es die enzymatische Synthese der Bakterienzellwand verhindert. Fosfomycin hemmt 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 zeitabhängig wirkt.

Resistenzmechanismen

Der Hauptmechanismus einer 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 Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für intravenöses Fosfomycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit

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

Die unten stehenden Informationen stellen nur eine ungefähre Angabe zur Wahrscheinlichkeit bezüglich der Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber Fosfomycin dar.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Salmonella enterica

Anaerobe Mikroorganismen

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem sein könnte

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Enterobacter cloacae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen

Clostridium spp.

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

Bacteroides spp.

Sonstige Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Eine einzelne intravenöse Infusion von 4 g und 8 g Fosfomycin bei jungen gesunden Männern führte zu maximalen Serumkonzentrationen (C_{\max}) von etwa 200 bzw. 400 µg/ml. Die Serum-Halbwertszeit betrug etwa 2 Stunden. Bei älteren und/oder schwerkranken männlichen und weiblichen Probanden führten einzelne intravenöse Dosen von 8 g Fosfomycin zu einem mittleren C_{\max} und einer Halbwertszeit im Plasma von etwa 350-380 µg/ml bzw. 3,6–3,8 h.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Fosfomycin beträgt ca. 0,30 l/kg Körpergewicht. Fosfomycin wird gut in die Gewebe verteilt. Hohe Konzentrationen werden in Augen, Knochen, Wundsekret, Muskulatur, Cutis, Subcutis, Lunge und Galle erreicht. Bei Patienten mit entzündeten Meningen erreichen die Konzentrationen im Liquor etwa 20–50 % der entsprechenden Serumspiegel. Fosfomycin passiert die Plazentaschranke. Geringe Mengen wurden in der Muttermilch gefunden (etwa 8 % der Serumkonzentrationen). Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar.

Biotransformation

Fosfomycin wird von der Leber nicht metabolisiert und durchläuft keinen enterohepatischen Kreislauf. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist daher keine Kumulation zu erwarten.

Elimination

80-90% der Menge an Fosfomycin, die bei gesunden Erwachsenen angewendet wird, wird innerhalb von 12 Stunden nach einer einzelnen intravenösen Anwendung renal ausgeschieden. Eine kleine Menge des Antibiotikums findet sich im Stuhl (0,075 %). Fosfomycin wird nicht metabolisiert, d. h., der biologisch aktive Wirkstoff wird eliminiert. Bei Patienten mit normaler oder leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min) werden innerhalb der ersten 3-4 Stunden etwa 50-60 % der Gesamtdosis ausgeschieden.

Linearität

Fosfomycin zeigt lineares pharmakokinetisches Verhalten nach intravenöser Infusion therapeutisch verwendeter Dosen.

Besondere Patientengruppen

Für besondere Patientengruppen liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist allein aufgrund des Alters nicht erforderlich. Allerdings sollte die Nierenfunktion beurteilt und die Dosis reduziert werden, wenn es Anzeichen einer Niereninsuffizienz gibt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fosfomycin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-15 Jahren sowie bei Neugeborenen mit normaler Nierenfunktion ist im Allgemeinen vergleichbar mit der von gesunden Erwachsenen. Bei renal gesunden Neugeborenen und Säuglingen bis zu 12 Monaten ist die glomeruläre Filtrationsrate jedoch im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen physiologisch geringer. Dies ist mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Fosfomycin in Abhängigkeit vom Stadium der Nierenreifung verbunden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sich die Eliminationshalbwertszeit proportional zum Grad der Niereninsuffizienz. Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten von 40 ml/min oder weniger benötigen eine Dosisanpassung (siehe auch Abschnitt 4.2. „Niereninsuffizienz“ für weitere Details).

In einer Studie, die 12 Patienten unter CVVHF untersuchte, wurden übliche Polyethylensulfon-Hämofilter mit einer Membranfläche von 1,2 m² und einer mittleren Ultrafiltrationsrate von 25 ml/min eingesetzt. In diesem klinischen Setting betrug die Mittelwerte der Plasma-Clearance und der Eliminationshalbwertszeit im Plasma 100 ml/min bzw. 12 Stunden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Fosfomycin in dieser Patientengruppe nicht beeinträchtigt wird.

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

Bernsteinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Auch wenn keine chemischen/pharmazeutischen Inkompatibilitäten festgestellt wurden, dürfen Fomicyt-Lösungen, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen parenteralen Zubereitungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der unter aseptischen Bedingungen hergestellten final verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei lichtgeschützter Lagerung bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird das Arzneimittel nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Herstellung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen der Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Glasflaschen (Typ I) mit Gummistopfen (Brombutylgummi) und Bördelkappe mit

- 2 g (in einer Durchstechflasche zu 30 ml) Fomicyt, jeweils in Packungen zu 10 Durchflaschen
- 4 g (in einer Durchstechflasche zu 30 ml) Fomicyt, jeweils in Packungen zu 10 Durchflaschen
- 8 g (in einer Durchstechflasche zu 50 ml) Fomicyt, in Packungen zu 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

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

Zubereitung der Infusionslösung

Fomicyt muss vor der Verabreichung rekonstituiert und verdünnt werden.

Als Lösungsmittel bei der Rekonstitution und Verdünnung können Wasser für Injektionszwecke sowie Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Glucose-Infusionslösung 100 mg/ml (10 %) genutzt werden. Natriumchlorid-haltige Lösungsmittel dürfen nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rekonstitution

Die Durchstechflasche vor der Rekonstitution schütteln, um das Pulver aufzulockern. Durchstechflaschen zu 2 g oder 4 g mit 20 ml und die Durchstechflasche zu 8 g mit 40 ml Lösungsmittel rekonstituieren. Gut schütteln, um das Pulver aufzulösen. Beim Auflösen des Pulvers erfolgt eine leichte Erwärmung.

Achtung: Diese Zwischenlösung ist nicht zur Direktinfusion bestimmt. Die Lösung vollständig aus der ursprünglichen Durchstechflasche entnehmen. Die entnommene Lösung in einen Infusionsbeutel oder ein anderes geeignetes Infusionsbehältnis überführen und weiter verdünnen wie folgt.

Verdünnung

Den rekonstituierten Inhalt der **Durchstechflaschen zu 2 g** in ein Infusionsbehältnis mit zusätzlichen **30 ml** Lösungsmittel überführen.

Den rekonstituierten Inhalt der **Durchstechflaschen zu 4 g** in ein Infusionsbehältnis mit zusätzlichen **80 ml** Lösungsmittel überführen.

Den rekonstituierten Inhalt der **Durchstechflaschen zu 8 g** in ein Infusionsbehältnis mit zusätzlichen **160 ml** Lösungsmittel überführen.

Die resultierende Infusionslösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

Verdrängungsvolumen

Das Verdrängungsvolumen der Lösungen beträgt 1 ml für die Packungsgröße zu 2 g, 2 ml für die Packungsgröße zu 4 g und 4 ml für die Packungsgröße zu 8 g.

Diese Volumina entsprechen einer Volumenzunahme von 2 %. Dies ist zu berücksichtigen, wenn nicht das gesamte Volumen der endgültig verdünnten Lösung angewendet wird.

7 INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Telefon: +49 (0) 62 52/95 70 00
Telefax +49 (0) 62 52/95 88 44
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

Vertrieb: Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien

8 ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 139243

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6.12.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.06.2020

10 STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.