

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosfomycin medicamentum 4 g i.v. -Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält: 5,28 g Fosfomycin Dinatrium entsprechend 4 g Fosfomycin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (weißes bis cremestichiges Pulver).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fosfomycin medicamentum ist nur angezeigt zur gezielten Therapie von Infektionen bei nachgewiesener Fosfomycin-Empfindlichkeit der Erreger, insbesondere

- bei Vorliegen einer Allergie gegen Penicilline und Cephalosporine,
- bei multiresistenten Keimen, speziell bei multiresistenten Staphylokokken, Escherichia coli sowie bei einigen Stämmen von Pseudomonas aeruginosa und Serratia marcescens. Bei schweren Verläufen ist eine Kombination mit einem β -Laktam-Antibiotikum oder einem Aminoglykosid angezeigt.

Es ergeben sich folgende klinische Anwendungsgebiete:

- Im Bereich des zentralen Nervensystems: Meningitis, Meningoencephalitis, Hirnabszess, Subduralempyem.
- In der Chirurgie: postoperative Infektionen, Begleitinfektionen bei Nephrolithiasis, Hydronephrosen, Tumoren sowie Prostatitis.
- In der Orthopädie und Traumatologie: postoperative Knocheninfektionen (infizierte Osteosynthese, Endoprothese), Osteomyelitis, purulente Arthritis, Abszesse, Phlegmone.
- In der Dermatologie: Pyodermien, Verbrennungen.
- Im Bereich des Respirationtraktes: Bronchopneumonie, Lungenabszess, Nasennebenhöhlenentzündung.
- Fosfomycin medicamentum kann zur Behandlung bei bakterieller Blutvergiftung eingesetzt werden, wenn diese mit einer der obigen Infektionen zusammenhängen könnte.

Weitere mögliche Indikationsgebiete sind Gallenwegsinfekte, Endokarditis, Infektionen im HNO-Bereich, am Auge, in der Gynäkologie und Geburtshilfe.

Banale Infektionen sind keine Indikationen für eine Therapie mit Fosfomycin.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tagesdosis richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und Schwere der Infektion. Sie wird auf 2 – 3 gleiche Gaben aufgeteilt, die alle 8 – 12 Stunden verabreicht werden.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Alter/Gewicht	Durchschnittliche Tagesdosis Fosfomycin medicamentum
Frühgeborene und Säuglinge bis 1 Jahr (bis 10 kg)	100 – 200 (-400) mg/kg Körpergewicht/Tag
Kinder 1 – 12 Jahre (10 bis 38 kg)	4 – 8 g/Tag
Erwachsene und Jugendliche	8 – 16 g/Tag. Bei schweren Infektionen ist eine kurzfristige Erhöhung möglich.

Die Dauer der Behandlung richtet sich individuell nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Auch nach der Entfieberung und dem Abklingen der Symptome sollte die Therapie noch einige Tage fortgesetzt werden.

Dosierungsrichtlinien für niereninsuffiziente Patienten:

Bei einer Kreatinin-Clearance bis 60 ml/min ist keine Anpassung erforderlich. Bei einer Reduktion der GFR* auf 40 ml/min und darunter ist eine Dosisreduktion wie folgt angezeigt:

GFR 40–20 ml/min	80–60% der Normdosis
GFR 20–10 ml/min	60–40% der Normdosis
GFR unter 10 ml/min	40–10% der Normdosis

GFR* Glomerular filtration rate

Art der Anwendung

Fosfomycin wird intravenös als Kurzinfusion über ca. 30 Minuten verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fosfomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und/oder bestehende Hybernatriämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Anwendung von Fosfomycin-Infusionslösung bei Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hyperaldosteronismus und Lungenödem ist Vorsicht geboten.

Es ist auf den Gehalt von 14,5 mmol Natrium pro Gramm Fosfomycin medicamentum zu achten. Die mit Fosfomycin medicamentum verbundene Natriumzufuhr kann über Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen. Eine kochsalzarme Diät wird während der Behandlung empfohlen. Eventuell ist eine Substitution von Kalium erforderlich. Kontrollen des Serumionogramms und der Wasserbilanz sind erforderlich.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensgefährlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Fosfomycin sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie einzuleiten (z.B. 250 mg Vancomycin 4mal täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fosfomycin medicamentum kann mit bakteriziden Antibiotika kombiniert werden, wie z.B. mit allen Penicillinen, Cephalosporinen und Aminoglykosiden, wobei im Allgemeinen ein additiver oder synergistischer Effekt erwartet werden kann. Es besteht keine Kreuzresistenz von Fosfomycin medicamentum mit anderen Antibiotika.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien beim Menschen vor. Da eine teratogene Wirkung einer Substanz nie auszuschließen ist, soll Fosfomycin in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation verabreicht werden (strenge Indikationsstellung, Nutzen-Risiko-Abwägung).

Stillzeit

Nach Verabreichung von Fosfomycin wurden geringe Mengen in der Muttermilch gefunden. Fosfomycin soll daher während der Stillzeit nicht gegeben werden.

Fertilität

Alle bisher durchgeführten Studien zur Beeinträchtigung der Fertilität bei Versuchstieren haben keine sicherheitsrelevanten Befunde ergeben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihre Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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 abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: aplastische Anämie, Eosinophilie.

Nicht bekannt: Agranulozytose, Granulozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen in Form von Hautausschlägen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock).

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Verwirrtheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thrombophlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe.

Nicht bekannt: Asthmaanfall.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Geschmacksirritationen, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Falls schwere und anhaltende Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden (siehe auch „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). In diesem Fall ist die Behandlung abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Leber-, und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Vorübergehender Enzymanstieg (GOT, GPT, alkalische Phosphatase).

Sehr selten: Fettleber (vollständige Rückbildung nach Absetzen).

Nicht bekannt: Hepatitis, cholestatische Hepatitis, Ikterus.

Untersuchungen

Gelegentlich: Hyponatriämie, Hypokaliämie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exantheme.

Nicht bekannt: Angioödem, Pruritus, Urtikaria.

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

Fälle von akzidenteller Überdosierung mit klinisch relevanten Unverträglichkeitserscheinungen sind bisher nicht bekannt geworden. Bei Hochdosis-Behandlungen bis zu 24 g/Tag bei Erwachsenen bzw. 250 mg/kg Körpergewicht bei Kindern wurden keine toxischen Effekte oder Symptome beobachtet. Falls eine Überdosierung erfolgt sein sollte, ist der Patient zu überwachen (Elektrolyte!) und symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fosfomycin

ATC-Code: J01 XX01

Wirkungsweise

Fosfomycin ist ein Strukturanalogon 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 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
Enterobacteriaceae	$\leq 32 \text{ mg/l}$	$> 32 \text{ mg/l}$

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: Dezember 2010):

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

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eine intravenöse Infusion von 3 g Fosfomycin führt zu einer maximalen Serumkonzentration von ca. 220 µg/ml. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Verteilung

Fosfomycin weist eine besonders gute Gewebegängigkeit auf. Hohe Konzentrationen werden im Liquor, Auge, Knochen, Wundsekret, in der Muskulatur, Lunge und Galle erreicht. Fosfomycin passiert die Plazentaschranke und geringe Mengen wurden in der Muttermilch gefunden. Fosfomycin wird nicht an Serumeiweiß gebunden.

Metabolisation

Fosfomycin wird durch die Leber nicht metabolisiert und besitzt keinen enterohepatischen Kreislauf. Deshalb ist bei Leberinsuffizienz keine Kumulation zu erwarten.

Elimination

Über 90% der verabreichten Menge werden bei Erwachsenen nach einmaliger intravenöser Gabe innerhalb von 10 Stunden unverändert, also in biologisch aktiver Form, renal eliminiert, wobei 50 – 60% davon innerhalb der ersten drei bis vier Stunden ausgeschieden werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Fosfomycin dem Grad der Funktionseinschränkung entsprechend verzögert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle bisher durchgeführten Studien zur Kanzerogenität, Mutagenität und Beeinträchtigung der Fertilität bei Versuchstieren haben keine sicherheitsrelevanten Befunde ergeben. Bei Dosen von 1000 mg/kg KG wurde bei Ratten eine reversible Nieren-Tubulusschädigung festgestellt. Langzeitstudien liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fosfomycin medicamentum 4 g i.v. – Trockensubstanz zur Infusionsbereitung:

58 mmol Natrium (1,33 g) und 0,1 g Bernsteinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Obwohl bisher keine chemisch-pharmazeutischen Inkompatibilitäten bekannt geworden sind, sollten Fosfomycin-Lösungen nicht gemeinsam mit anderen parenteralen Zubereitungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

3 Jahre.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung mit Wasser für Injektion bzw. 5%iger oder 10%iger Glukoselösung wurde für 24 Stunden bei 25°C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Außenverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verwendet werden. Wenn die Lösungen nicht sofort nach der Zubereitung verbraucht werden, unterliegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 25°C betragen, es sei denn, das Auflösen bzw. Verdünnen der gebrauchsfertigen Lösung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche 20 ml, klar, Glastyp I, mit Gummistopfen und Flip-off-Bördeklappenverschluss, 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

Hinweise für die Handhabung:

Lösung zur intravenösen Applikation:

Der Inhalt der Durchstechflasche Fosfomycin medicamentum 4 g i.v. wird mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke oder 5 %iger Glukose-bzw. 10 %iger Glukoselösung aufgelöst. Die Lösung wird auf 100 ml mit Wasser oder Glukoselösung in einer Infusionsflasche verdünnt und als Infusion über 30 - 60 Minuten verabreicht.

Der Lösungsvorgang ist mit Wärmeentwicklung verbunden, daher Lösungsmittel auf einmal zugeben.

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nur frisch zubereitete klare Lösung verwenden.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DEN PARALLELIMPORT

medicamentum pharma GmbH
Allerheiligen 51
8643 Allerheiligen im Mürital

8. ZULASSUNGSNUMMER

17308-P02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DEN PARALLELIMPORT / VERLÄNGERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DEN PARALLELIMPORT

April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

REZEPT-UND APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.