

INFECTOFOS[®]

2g/3g/5g/8g

Gebrauchsinformation und Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOFOS 2 g

INFECTOFOS 3 g

INFECTOFOS 5 g

INFECTOFOS 8 g

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fosfomycin

Eine Flasche INFECTOFOS 2 g enthält 2,69 g Pulver mit 2,64 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 2,0 g Fosfomycin).

Eine Flasche INFECTOFOS 3 g enthält 4,04 g Pulver mit 3,96 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 3,0 g Fosfomycin).

Eine Flasche INFECTOFOS 5 g enthält 6,73 g Pulver mit 6,6 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 5,0 g Fosfomycin).

Eine Flasche INFECTOFOS 8 g enthält 10,76 g Pulver mit 10,56 g Fosfomycin-Natrium (entsprechend 8,0 g Fosfomycin).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INFECTOFOS ist zur Behandlung der folgenden akuten und chronischen Infektionen indiziert, wenn diese durch Fosfomycin-empfindliche Erreger verursacht werden (s. Abschnitt 5.1). INFECTOFOS ist insbesondere dann indiziert, wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit auf Grund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht. INFECTOFOS wird in der Regel im Rahmen einer Kombinationstherapie, insbesondere bei der Behandlung multiresistenter Keime, verabreicht (s. Abschnitt 4.5).

- Osteomyelitis

- Infektionen des Zentralen Nervensystems (Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess)

weiterhin bei

- Infektionen der Harnwege

- Infektionen der Atemwege

- Lungenabszess

- perioperativen Infektionen
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Infektionen nach Verbrennungen
- Infektionen der Gallenwege
- Sepsis
- Endocarditis
- oto-, rhino-, laryngologischen Infektionen
- ophthalmologischen Infektionen

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Substanzen sind bei der Anwendung von INFECTOFOS zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

| Alter/Gewicht | Durchschnittliche Tagesdosis Fosfomycin |
|--------------------------------------|---|
| Früh- und Neugeborene (bis 4 Wochen) | 100 mg/kg KG in 2 Einzeldosen |
| Säuglinge bis 1 Jahr (bis 10 kg KG) | 200 bis 250 mg/kg KG in 3 Einzeldosen |
| Kinder 1 bis 12 Jahre (10–40 kg KG) | 100 bis 200 (-300) mg/kg KG in 3 Einzeldosen |
| Jugendliche und Erwachsene | 6-16 g in 2-3 Einzeldosen Bei schweren Infektionen kann die Tagesdosis bis auf 20 g erhöht werden. |

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung von Fosfomycin dem Grad der Einschränkung angepasst werden (s. Dosierungstabelle bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Hinweis:

Insbesondere bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden. Bei Erwachsenen kann die Kreatinin-Clearance unter Berücksichtigung des Serumkreatinins, des Körpergewichts und des Alters nach folgender Gleichung (Cockroft und Gault) berechnet werden:

Kreatinin-Clearance bei Männern [ml/min]:

$$\frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance bei Frauen wird der anhand der Formel nach Cockroft und Gault ermittelte Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

Dosierungstabelle für Erwachsene (~ 70 kg) mit eingeschränkter Nierenfunktion

Jede angegebene Fosfomycin-Dosis ist die Höchstdosis, die bei dem entsprechenden Plasmakreatinin-Wert bzw. der Kreatinin-Clearance nicht überschritten werden sollte. Die Initialdosis soll jedoch 2 g Fosfomycin nicht unterschreiten.

| | | | | | |
|--|------------|-------------|--------------|------------------------------|-----------------|
| Cl_{Kr} [ml/min] | 45 | 18 | 8 | 2 | 0,5 |
| Plasma-Kreatinin [mg/dl] | 2,0 | 3,5 | 6,0 | 15,5 | >15,5 |
| Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 2 x 8 g Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: | | | | | |
| DOS / DI | 3 g / 6 h | 3 g / 8 h | 3 g / 12 h | 1,5 g / 12 h (3 g / 24 h) | 1,5 g / 24 h |
| % der Normdosis | 75 | 56,3 | 37,5 | 18,8 | 9,4 |
| Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 x 5 g Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: | | | | | |
| DOS / DI | 3 g / 6 h | 3 g / 8 h | 3 g / 12 h | 1,5 g / 12 h (3 g / 24 h) | 1,5 g / 24 h |
| % der Normdosis | 80 | 60 | 40 | 20 | 10 |
| Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 x 3 g Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: | | | | | |
| DOS / DI | 3 g / 12 h | 1,5 g / 8 h | 1,5 g / 12 h | 1,5 g / 24 h | 1 g / 24 h |
| % der Normdosis | 66,6 | 50 | 33,3 | 16,6 | 11,11 |
| Beabsichtigte Normdosis bei normaler Nierenfunktion: 3 x 2 g Entsprechende Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: | | | | | |
| DOS / DI | 2 g / 12 h | 1 g / 8 h | 1 g / 12 h | 1 g / 24 h | 1 g / 36 h |
| % der Normdosis | 66,6 | 50 | 33,3 | 16,6 | 11,11 |

DOS = höchste empfohlene Dosis (in g), DI = Dosierungsintervall (in h), Cl_{Kr} = Kreatinin-Clearance (in ml/min).

Beispiel: Beabsichtigte Normdosis 3 x 3 g Fosfomycin bei Plasmakreatinin von 6,0 mg/dl = Initialdosis 2 g Fosfomycin, dann 1,5 g alle 12 Stunden.

Bei älteren Patienten sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance bestimmt werden. Chronisch dialysepflichtige Patienten erhalten 2 g Fosfomycin am Ende jeder Dialyse.

Art der Anwendung

INFECTOFOS 2 g / 3 g / 5 g / 8 g sind für die intravenöse Anwendung bestimmt. Die Dauer der Infusion sollte jeweils 30 Minuten betragen (ca. 70 Tropfen = 3,5 ml pro Minute).

Nur klare Lösungen infundieren!

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, zu Schäden führen kann, weisen wir vorsorglich darauf hin, dass die intravenöse Anwendung von INFECTOFOS gewährleistet sein muss.

Herstellung der Infusionslösung

Zur Herstellung der Infusionslösung wird INFECTOFOS 2 g in der Durchstechflasche mit 40 ml bis 60 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst. INFECTOFOS 3 g bzw. 5 g werden mit jeweils 100 ml Wasser, INFECTOFOS 8 g mit 200 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Anstelle von Wasser für Injektionszwecke kann auch eine entsprechende Menge 5 %iger oder

10 %iger Glucose-Lösung verwendet werden. Dabei sind die Anwendungshinweise des jeweiligen Herstellers zu beachten.

Beim Lösen der Substanz tritt eine leichte Erwärmung auf.

Hinweise zur Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung beachten!

Dauer der Anwendung

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.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Fosfomycin oder Bernsteinsäure darf INFECTOFOS nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dem Organismus werden mit 1 g Fosfomycin (entsprechend 1,32 g Fosfomycin-Natrium) 14,5 mmol Na⁺ zugeführt. Daher sind bei den empfohlenen Dosierungen die Serumelektrolyte zu kontrollieren. Dies ist besonders zu beachten z. B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus. Die mit der Fosfomycin-Anwendung verbundene Natriumzufuhr kann über eine Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen. Gegebenenfalls ist daher die Substitution von Kalium erforderlich, um eine Hypokaliämie zu vermeiden. Des Weiteren kann wegen des Gehalts an Natrium die Anwendung bei Personen, die sich natriumarm ernähren sollen, schädlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Fosfomycin mit anderen Stoffen (Arznei-, Genuss-, Lebensmittel) sind bisher nicht beobachtet worden.

Kombination mit anderen Antibiotika

Besteht die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Antibiotika, wird die Verwendung mit einem anderen bakterizid wirkenden Antibiotikum empfohlen.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass eine Kombination von Fosfomycin mit β -Lactam-Antibiotika, z. B. Penicillin, Ampicillin, Cefazolin, Carbapeneme, in der Regel eine additive bis synergistische Wirkung ergibt. Gleiches gilt für die Kombination mit Staphylokokken-wirksamen Substanzen (Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin, Moxifloxacin) gegenüber Staphylokokken.

Mit Aminoglykosid-Antibiotika, z. B. Gentamicin, zeigt Fosfomycin meist indifferente bis additive Effekte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes oder fetotoxisches Potential von Fosfomycin.

Da mit tierexperimentellen Methoden jedoch nicht mit Sicherheit zu ermitteln ist, ob ein Medikament beim Menschen teratogen oder fetotoxisch wirkt, wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von INFECTOFOS während der Schwangerschaft kritisch abgewogen werden muss. Geringe Mengen von Fosfomycin finden sich in der Muttermilch.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat INFECTOFOS im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Gelegentlich können allerdings auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch Nebenwirkungen zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 ($< 1/10.000$)

Unbekannte Häufigkeit (Diese Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beobachtet. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Herzerkrankungen

Unbekannte Häufigkeit: Tachykardie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Aplastische Anämie, Eosinophilie

Unbekannte Häufigkeit: Agranulozytose, Granulozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Geschmacksirritationen, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Unbekannte Häufigkeit: Asthmaanfall

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Brechreiz, Magendrücken

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exantheme

Unbekannte Häufigkeit: Angioödem, Gesichtsödem, Pruritus, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hypernatriämie bzw. Hypokaliämie (siehe "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Phlebitis

Gelegentlich: Müdigkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock (siehe "Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel")

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: passagere Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der GOT und der GPT

Sehr selten: Fettleber (vollständige Rückbildung nach Absetzen)

Unbekannte Häufigkeit: Hepatitis, cholestatische Hepatitis, Ikterus

Psychiatrische Erkrankungen

Unbekannte Häufigkeit: Verwirrtheit

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Akute, evtl. lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock) können in Einzelfällen auftreten. Bei ersten Anzeichen (Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose u.a.) muss die Infusion von INFECTOFOS sofort abgebrochen werden. Der intravenöse Zugang ist zu belassen. Der klinischen Situation entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden. Bei Überdosierung ist in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik zu verfahren. Ein Antidot steht nicht zur Verfügung.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen durch Fosfomycin sind bisher nicht bekannt geworden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Breitspektrum-Antibiotikum; Epoxid ohne chemische Verwandtschaft mit anderen Antibiotika

ATC-Code: J01XX01

Wirkungsweise

Fosfomycin wirkt bakterizid auf proliferierende Erreger. Es verhindert den enzymatischen Aufbau der Bakterienzellwand wie die β -Lactam-Antibiotika, aber auf einer früheren Stufe der Biosynthese. Im Gegensatz zu Penicillinen und Cephalosporinen hemmt Fosfomycin den ersten Schritt des Zellwandaufbaus der Bakterien im Zellinneren durch Blockierung der Peptidoglycansynthese.

Die Aufnahme von Fosfomycin in die Bakterienzelle erfolgt aktiv über zwei unterschiedliche Transportsysteme (sn-Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-Transportsystem).

Da sich die Struktur von Fosfomycin von allen anderen klinisch verwendeten Antibiotika bzw. Chemotherapeutika unterscheidet, ist eine Parallelallergie mit diesen Substanzen nicht zu erwarten.

PK/PD-Beziehung

Die bakterizide Wirkung von Fosfomycin ist zeitabhängig. Als aussagekräftigster Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)-Parameter gilt $T_{>MHK}$. Die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Erfolgs steigt demnach, je höher der Zeitanteil ist, in welchem der Serumspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers liegt.

Resistenzmechanismus

Der Resistenz liegt meist eine chromosomale Mutation zugrunde, welche zu einer Veränderung der Transportsysteme führt, mit denen Fosfomycin in die Bakterienzelle gelangt. Das Risiko des Auftretens resistenter Mutanten wird durch eine Kombination mit anderen Antibiotika wirkungsvoll reduziert.

Kreuzresistenz

Der Wirkungsmechanismus von Fosfomycin unterscheidet sich von dem aller anderen Antibiotikaklassen. *In vitro*-Untersuchungen mit klinischen Isolaten, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Vancomycin-resistenter Enterokokken und Penicillin- und Erythromycin-resistenter Streptokokken und multiresistenter Pseudomonaden zeigen, dass Fosfomycin im Allgemeinen auch gegen Organismen wirkt, die gegenüber einer oder mehrerer anderer Antibiotikaklassen resistent sind.

Grenzwerte (Breakpoints)

Für die Bewertung der Empfindlichkeit sind zwei Modelle von Bedeutung:

1. MHK–Breakpoints gemäß CASFM:
 - ≤ 32 µg/ml = empfindlich
 - > 32 µg/ml = resistent.
2. MHK–Breakpoints gemäß Arbeitsgruppe Andrews et al.:
 - ≤ 16 µg/ml = empfindlich
 - > 16 µg/ml bis ≤ 64 µg/ml = mäßig empfindlich
 - > 64 µg/ml = resistent.

Hinweis:

Die existierenden Grenzwerte (Breakpoints) der NCCLS sind für INFECTOFOS nicht geeignet, weil diese sich auf die orale Darreichungsform Fosfomycin-Tromethamol beziehen und ausschließlich für unkomplizierte Harnwegsinfektionen durch *E. coli* und *E. faecalis* gelten.

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 wünschenswert. Sollte aufgrund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Fosfomycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung 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.

Für die nachfolgende Tabelle wurden die Breakpoints nach CASFM zugrunde gelegt.

| Üblicherweise empfindliche Spezies | Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können | Von Natur aus resistente Spezies |
|---|---|--|
| Gram-positive Aerobier <i>Dermabacter hominis</i> <i>Listeria ivanovii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Gram-negative Aerobier <i>Citrobacter spp.</i> <i>Edwardsiella spp.</i> | Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria gravi</i> <i>Listeria seeligeri</i> <i>Listeria welshimeri</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Gram-negative Mikroorganismen <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella ornithinolytica</i> | Gram-positive Mikroorganismen <i>Brevibacterium casei</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Turicella otitidis</i> Gram-negative Mikroorganismen <i>Enterobacter amnigenus</i> <i>Enterobacter gergoviae</i> |

| | | |
|--|------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Enterobacter cancerogenus</i> | <i>Klebsiella ozeanae</i> | <i>Enterobacter sakazakii</i> |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Klebsiella planticola</i> | <i>Klebsiella terrigena</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> | <i>Salmonella paratyphi A</i> |
| <i>Moellerella wisconsensis</i> | <i>Proteus inconstans</i> | <i>Salmonella typhi</i> |
| <i>Neisseria spp.</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Serratia liquefaciens</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> | <i>Serratia fonticola</i> | |
| <i>Proteus penneri</i> | <i>Serratia grimesii</i> | |
| <i>Providencia rettgeri</i> | <i>Serratia marcescens</i> | |
| <i>Salmonella enterica non-typhoid</i> | <i>Serratia odorifera</i> | |
| <i>Serratia ficaria</i> | <i>Serratia plymuthica</i> | |
| <i>Sphaerophorus</i> ¹ | <i>Serratia proteomaculans</i> | |
| <i>Yersinia spp.</i> | <i>Serratia rubidaea</i> | |
| <i>Yokenella regensburgei</i> | | |
| Anaerobier | Anaerobier | Anaerobier |
| <i>Fusobacterium</i> ¹ | <i>Clostridium</i> ² | <i>Bacteroides</i> -Arten |
| <i>Peptococcus</i> | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> | | |

¹ Einige Stämme sind resistent

² Clostridien zeigen variable Empfindlichkeit, wobei ein Teil der Stämme resistent ist. Vor allem *Clostridium perfringens* ist durch hohe MHK-Werte charakterisiert.

Die physiologisch wichtigen apathogenen Anaerobierarten *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* werden von Fosfomycin nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach i. v. Infusion von Fosfomycin werden rasch hohe und langanhaltende Wirkstoffkonzentrationen im Serum erreicht. Fosfomycin diffundiert gut in Lunge, Galle, Liquor, Muskulatur, Faszie, Kutis, Subkutis und Wundsekret. Außerdem ist die Knochengängigkeit der Substanz ausgezeichnet. Fosfomycin wird nicht an Eiweiß gebunden.

Fosfomycin passiert die Plazentaschranke und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentration in der Muttermilch entspricht 8 % der Serum-Konzentration.

Metabolismus und Ausscheidung

Über 90 % der verabreichten Menge werden unverändert, also in aktiver Form, renal eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration ohne tubuläre Beteiligung.

Fosfomycin-Metaboliten konnten weder im Urin, Blut, Speichel noch im Pleuraexsudat nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit von Fosfomycin im Serum beträgt ca. 2 Stunden.

Bioverfügbarkeit

Parenterale Anwendung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subakute und chronische Toxizität

Die Toxizität bei wiederholter Gabe wurde mit unterschiedlich langen Laufzeiten (3 Wochen bis 6 Monaten) und Applikationsformen geprüft. Die Untersuchungen erfolgten an Ratten, Hunden, Kaninchen und Affen.

Die Toxizität der Substanz ist wenig ausgeprägt. In hohen toxischen Dosen kommt es bei Ratten (über 500 mg/kg KG/Tag intraperitoneal) zu Atemstillstand, tetanischen Krämpfen, Ausbildung einer Anämie, einer Abnahme des Eiweißgehaltes im Blut und zu einer Erhöhung des Serumcholesterins sowie einer Senkung der Blutglucose. Außerdem zeigen vorwiegend Hunde (über 250 mg/kg KG/Tag, intravenös) und Affen (500 mg/kg KG/Tag, intravenös) infolge einer Änderung der Darmflora durch das Antibiotikum Durchfälle. Kaninchen vertrugen die intravenöse Applikation von 400 mg/kg KG/Tag über 1 Monat ohne nachweisbare Schädigung.

Reproduktionstoxikologie

- Fertilität

An männlichen und weiblichen Ratten wurden per Schlundsonde max. 1400 mg/kg KG/Tag geprüft. Die höchste untersuchte Dosis war fertilitätsmindernd.

- Teratogenität

Fosfomycin wurde per Schlundsonde an Mäusen, Ratten und Kaninchen geprüft (Maus max. 2 x 120 mg, Ratte max. 1400 mg und Kaninchen max. 420 mg/kg KG/Tag). An Mäusen und Kaninchen wurde Fosfomycin auch intravenös geprüft (Maus 55,3 mg, Kaninchen max. 250 mg/kg KG/Tag). Es fanden sich keine Hinweise für Embryotoxizität und Teratogenität.

- Peri- und postnatale Toxizität

An Ratten wurden per Schlundsonde max. 2800 mg/kg KG/Tag geprüft. Es fanden sich keine Hinweise für eine Störung der fetalen Entwicklung, des Geburtsverlaufes oder der Jungtierentwicklung.

Mutagenität

In In-vitro-Tests wurden die Alkylierungsfähigkeit und die mutagene Wirkung von Fosfomycin geprüft. Alkylierungsfähigkeit: Fosfomycin zeigt keine alkylierende Wirkung.

Ames-Test: Fosfomycin wurde in Konzentrationen von 0,13 bis 1600 µg/ml im Ames-Test mit den Teststämmen *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 sowohl mit als auch ohne Zugabe von Rattenleber-Homogenat geprüft. Die Substanz zeigte keine mutagene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bernsteinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität mit anderen als den im Punkt "Herstellung der Infusionslösung" angegebenen Lösungen ist nicht gewährleistet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Haltbarkeit des Pulvers im unversehrten Behältnis beträgt vier Jahre.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden. Dieses finden Sie auf dem Etikett und der Faltschachtel nach "Verwendbar bis". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Arzneimittel sind für Kinder unzugänglich aufzubewahren!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die zubereitete Infusionslösung sofort verwenden oder lichtgeschützt im Kühlschrank (2-8 °C) lagern und innerhalb von 12 Stunden verbrauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

INFECTOFOS 2g/ 3g/ 5g/ 8g ist erhältlich in Packungen zu 10 Durchstechflaschen.

Die Flaschen enthalten ein weißes bis cremefarbiges Pulver.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Eventuelle Reste in Infusionsflaschen sind zu entsorgen und dürfen nicht weiterverwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1, 64646 Heppenheim,

Telefon (0 62 52) 95-70 00, Telefax (0 62 52) 95-88 44

Internet: www.infectopharm.com, E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

INFECTOFOS 2 g: 817.00.00

INFECTOFOS 3 g: 817.01.00

INFECTOFOS 5 g: 817.02.00

INFECTOFOS 8 g: 53316.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

INFECTOFOS 8 g: 28. Dezember 2006

INFECTOFOS 2 g/ 3 g/ 5 g: 18. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

06/2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig