



Datum: 18. 6. 2020
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-13207138-A-200618-EUIM
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Fosfomycin

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2020) 3966 vom 9.6.20 betreffend Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff "Fosfomycin" hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, die Produktinformation der Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Fosfomycin“ zu ändern und Bedingungen für die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen ausgesprochen (siehe Anhang).

Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho27090.htm>

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, bis spätestens 13. Juli 2020 eine Variation gemäß "Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures." beim Institut LCM einzureichen.

Betroffene Arzneyspezialitäten:

- xxx

Sollten die Änderungen bereits aufgenommen worden sein, benachrichtigen Sie uns bitte per E-Mail (pv-implementation@basg.gv.at).



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

In der Begründung ist „**PHV-Issue: „Fosfomycin“– Durchführungsbeschluss der Kommission**“
sowie die **Geschäftszahl (PHV-13207138-A-200618-EUIM)** anzugeben.

Mit freundlichen Grüßen
Für das Bundesamt

Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger

Anhang III

Änderungen zu den entsprechenden Abschnitten der Produktinformation

Hinweis:

Diese Änderungen zu den entsprechenden Abschnitten der Produktinformation sind das Ergebnis des Referralverfahrens.

Die Produktinformation kann durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat entsprechend der in Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Verfahren nachfolgend aktualisiert werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte den unten angegebenen Wortlaut enthalten. Indikationen sollten nur dann aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel bereits für die Erkrankung zugelassen wurde.]

<Phantasiebezeichnung> 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

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

[Dieser Abschnitt sollte den unten angegebenen Wortlaut enthalten. Die untenstehende Tabelle sollte nur die Dosierungsinformationen zugelassener Indikationen gemäß Abschnitt 4.1. oben enthalten.]

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 ^a g 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 Weichgewebeeinfektion	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.

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

<Phantasiebezeichnung> ist bestimmt für die intravenöse Anwendung.

Die Dauer der Infusion sollte für die Packungsgröße 2 g mindestens 15 Minuten, für die Packungsgrößen 3, 4 und 5 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.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

[Ein Warnhinweis zu allen sonstigen Bestandteilen, die bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption und Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) oder Allergien (z. B. gegen den Farbstoff Sunset Yellow (E110)) zu ungewollten Nebenwirkungen führen würden, sollte diesem Abschnitt hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und diesbezügliche Warnhinweise zu ihrer Formulierung erwähnen.]

Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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).

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

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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).

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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 Verabreichungsort	Häufig	Venenentzündung an der Injektionsstelle
	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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Abschnitt 4.9 Überdosierung

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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 Empfindlichkeitsprüfung

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

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

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.

Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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 Nierenreife 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 betrugen 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.

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

Fosfomycin-Trometamol Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (3 g)

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten. Indikationen sollten nur dann aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel bereits für die Erkrankung zugelassen wurde.]

<Phantasiebezeichnung> ist indiziert für (siehe Abschnitt 5.1):

- die Behandlung der akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen
- eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie bei erwachsenen Männern

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Dosierung

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

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei transrektaler Prostatabiopsie: 3 g Fosfomycin 3 Stunden vor dem Eingriff und 3 g Fosfomycin 24 Stunden nach dem Eingriff

Niereninsuffizienz:

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Phantasiebezeichnung> bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Für die Indikation einer akuten, unkomplizierten Zystitis bei Frauen und weiblichen Jugendlichen sollte <Phantasiebezeichnung> auf leeren Magen eingenommen werden (etwa 2–3 Stunden vor oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit), vorzugsweise vor dem Zubettgehen und nach Entleeren der Harnblase.

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

4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktischem 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Phantasiebezeichnung> bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Daher sollte dieses Arzneimittel in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bestandteile

[Ein Warnhinweis zu allen sonstigen Bestandteilen, die bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption und Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) oder Allergien (z. B. gegen den Farbstoff Sunset Yellow (E110)) zu ungewollten Nebenwirkungen führen würden, sollte diesem Abschnitt hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und diesbezügliche Warnhinweise zu ihrer Formulierung erwähnen.]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

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.

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, Cycline, Cotrimoxazol und bestimmte Cephalosporine.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Schwangerschaft:

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

<Phantasiebezeichnung> sollte während der Schwangerschaft 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 Einzeldosis orales Fosfomycin während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität:

Es liegen keine Daten beim Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten beeinträchtigte die orale Anwendung von Fosfomycin bis zu 1000 mg/kg/Tag die Fertilität nicht.

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

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

4.8 Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen nach einer Einzeldosis von Fosfomycin-Trometamol betreffen den Magen-Darm-Trakt, hauptsächlich Diarrhö. Diese Ereignisse sind normalerweise selbstbegrenzend und klingen spontan ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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 der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Erbrechen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Pruritus	Angioödem

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Die Erfahrungen zur Überdosierung von oral angewendetem 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.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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 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 zugelassenen Indikationen relevant sind:

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli

Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem sein könnte

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus saprophyticus

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

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.

Fosfomycin-Calcium zum Einnehmen

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

<(Phantasiebezeichnung)> wird angewendet zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei Frauen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

[Abschnitt 4.2 sollte nur die für die Anwendung von Fosfomycin-Calcium bei Erwachsenen relevanten Dosierungsinformationen enthalten.]

PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Die bereits bestehende Packungsbeilage ist entsprechend dem untenstehenden Wortlaut zu ändern.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?

[Dieser Abschnitt sollte den unten angegebenen Wortlaut enthalten. Indikationen sollten nur dann aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel bereits für die Erkrankung zugelassen wurde.]

<Phantasiebezeichnung> enthält den Wirkstoff Fosfomycin. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antibiotika bezeichnet werden. Es wirkt, indem es bestimmte Arten von Keimen (Bakterien) abtötet, die schwere Infektionskrankheiten verursachen. Ihr Arzt hat entschieden, Sie mit <Phantasiebezeichnung> zu behandeln, um Ihrem Körper zu helfen, eine Infektion zu bekämpfen. Es ist wichtig, dass Sie eine wirksame Behandlung für diese Erkrankung erhalten.

<Phantasiebezeichnung> wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Behandlung von bakteriellen Infektionen:

- der Harnwege
- des Herzens - manchmal als „Endokarditis“ bezeichnet
- der Knochen und Gelenke
- der Lunge, einer „Lungenentzündung“
- der Haut und Gewebe unter der Haut
- des zentralen Nervensystems
- des Abdomens
- des Blutes, wenn eine der oben genannten Erkrankungen die Ursache ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> beachten?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

<Phantasiebezeichnung> darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Fosfomycin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie <Phantasiebezeichnung> anwenden, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- Herzproblemen (Herzinsuffizienz), insbesondere bei Einnahme von Digitalis-Arzneimitteln (wegen eines möglichen zu geringen Kaliumgehaltes im Blut (Hypokaliämie))
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- einer bestimmten Erkrankung des Hormonsystems (Hyperaldosteronismus)
- hohem Natriumspiegel im Blut (Hypernatriämie)

- Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge (Lungenödem)
- Nierenproblemen. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis Ihres Arzneimittels ändern (siehe Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage).
- früheren Episoden von Durchfall nach der Einnahme oder Anwendung eines anderen Antibiotikums

Erkrankungen, auf die Sie achten müssen

<Phantasiebezeichnung> kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Dazu gehören allergische Reaktionen, Entzündung des Dickdarms und eine Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Sie müssen auf bestimmte Symptome achten, während Sie dieses Arzneimittel nehmen, um das Risiko jeglicher Probleme zu reduzieren. Siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Anwendung von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

- Antikoagulanzen, da ihre blutgerinnungshemmende Wirkung durch Fosfomycin und andere Antibiotika verändert werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Fosfomycin kann in der Gebärmutter oder über die Muttermilch auf das Baby übergehen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel nur dann geben, wenn es dringend erforderlich ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn <Phantasiebezeichnung> angewendet wird, kann es zu Nebenwirkungen wie Verwirrtheit und Schwäche kommen. Wenn diese Symptome auftreten, sollten Sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> anzuwenden?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

<Phantasiebezeichnung> wird Ihnen durch einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal in eine Vene gegeben (Tropfinfusion).

Dosierung

Die Dosis, die Sie erhalten, und die Häufigkeit der Dosis hängen ab von:

- der Art und Schwere Ihrer Infektion
- Ihrer Nierenfunktion.

Bei Kindern hängen sie auch ab von

- dem Gewicht des Kindes
- dem Alter des Kindes

Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder eine Dialyse benötigen, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis dieses Arzneimittels reduzieren.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

<Phantasiebezeichnung> wird Ihnen durch einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal in eine Vene gegeben (Tropfinfusion). Die Infusion dauert in der Regel 15 bis 60 Minuten, je nach Dosierung. Normalerweise wird dieses Arzneimittel 2, 3 oder 4 Mal täglich angewendet.

Dauer der Behandlung

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Ihre Behandlung dauern soll, je nachdem, wie schnell sich Ihr Zustand verbessert. Bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen ist die Anwendung bis zum Abschluss der Behandlung wichtig. Auch wenn das Fieber vorbei ist und die Symptome nachgelassen haben, sollte die Behandlung noch einige Tage fortgesetzt werden.

Bestimmte Infektionen, wie Knocheninfektionen, können eine noch längere Behandlungszeit nach Abklingen der Symptome erfordern.

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> erhalten, als Sie sollten

Es ist unwahrscheinlich, dass Ihr Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal Ihnen zu viel Arzneimittel gibt. Fragen Sie sie sofort nach, wenn Sie denken, dass Sie zu viel von diesem Arzneimittel bekommen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt – Sie benötigen eventuell dringend medizinische Behandlung:

Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen). Dazu können gehören: Atem- oder Schluckbeschwerden, plötzliches Keuchen, Schwindel, Schwellungen der Augenlider, des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Ausschlag oder Juckreiz.

- Schwerer und anhaltender Durchfall, der mit Bauchschmerzen oder Fieber verbunden sein kann (die Häufigkeit ist nicht bekannt). Dies kann ein Anzeichen für eine schwere Darmentzündung sein. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen Durchfall, die den Stuhlgang hemmen (Antiperistaltika).
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen (Gelbsucht, die Häufigkeit ist nicht bekannt). Dies kann ein frühes Anzeichen von Leberproblemen sein.
- Verwirrtheit, Muskelzuckungen oder anormaler Herzrhythmus. Dies kann durch einen hohen Natriumspiegel im Blut oder einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut verursacht werden (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Bitte verständigen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal möglichst bald, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schmerzen, Brennen, Rötung oder Schwellung entlang der Vene, die während der Infusion dieses Arzneimittels verwendet wird (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Sie bluten oder bekommen leichter Blutergüsse oder mehr Infektionen als sonst. Dies könnte daran liegen, dass Sie eine geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen haben (die Häufigkeit ist nicht bekannt).

Sonstige Nebenwirkungen umfassen:

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Geschmacksstörungen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen oder leichter Durchfall
- Kopfschmerzen
- Hohe Leberenzymwerte im Blut, möglicherweise in Verbindung mit Leberproblemen.
- Ausschlag
- Schwächegefühl

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Leberprobleme (Hepatitis)
- Juckreiz, Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Fosfomycin-Trometamol Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

<Phantasiebezeichnung> enthält den Wirkstoff Fosfomycin (in Form von Fosfomycin-Trometamol). Es ist ein Antibiotikum, das Bakterien tötet, die Infektionen verursachen können.

<Phantasiebezeichnung> wird zur Behandlung von unkomplizierten Infektionen der Harnblase bei Frauen und weiblichen Jugendlichen verwendet.

<Phantasiebezeichnung> wird als Antibiotikaprophylaxe bei einer Probeentnahme aus der Prostata (transrektale Prostatabiopsie) bei erwachsenen Männern verwendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> beachten?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

<Phantasiebezeichnung> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fosfomycin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie <Phantasiebezeichnung> einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- anhaltende Infektionen der Harnblase,
- zuvor Durchfall nach der Einnahme von anderen Antibiotika hatten.

Erkrankungen, auf die Sie achten müssen

<Phantasiebezeichnung> kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Dazu gehören allergische Reaktionen und eine Entzündung des Dickdarms. Sie müssen auf bestimmte Symptome achten, während Sie dieses Arzneimittel nehmen, um das Risiko jeglicher Probleme zu reduzieren. Siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 12 Jahren, da seine Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen ist.

Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie:

- Metoclopramid oder andere Arzneimittel einnehmen, die die Bewegung der Nahrung durch Magen und Darm beschleunigen, da sie die Aufnahme von Fosfomycin durch Ihren Körper reduzieren können,
- Antikoagulanzen einnehmen, da ihre blutgerinnungshemmende Wirkung durch Fosfomycin und andere Antibiotika verändert werden kann.

Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit Nahrungsmitteln

Nahrung kann die Aufnahme von Fosfomycin verzögern. Daher sollte dieses Arzneimittel auf nüchternen Magen eingenommen werden (2–3 Stunden vor oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, wird Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel nur dann geben, wenn es dringend notwendig ist.

Stillende Mütter können eine einzelne Dosis dieses Arzneimittels einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. Schwindel, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> einzunehmen?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Für die Behandlung unkomplizierter Infektionen der Harnblase bei Frauen und weiblichen Jugendlichen beträgt die empfohlene Dosis 1 Beutel <Phantasiebezeichnung> (3 g Fosfomycin).

Für die Anwendung als Antibiotikaprophylaxe bei einer transrektalen Prostatabiopsie beträgt die empfohlene Dosis 1 Beutel <Phantasiebezeichnung> (3 g Fosfomycin) 3 Stunden vor dem Eingriff und 1 Beutel <Phantasiebezeichnung> (3 g Fosfomycin) 24 Stunden nach dem Eingriff.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) eingesetzt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel, auf nüchternen Magen ein (2–3 Stunden vor oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit), vorzugsweise vor dem Schlafengehen nach dem Entleeren der Blase.

Lösen Sie den Inhalt eines Beutels in einem Glas Wasser auf und trinken Sie es sofort.

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr als die Ihnen verordnete Dosis nehmen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Abschnitt sollte folgenden Wortlaut enthalten:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie während der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> eines der folgenden Symptome entwickeln, sollten Sie die Einnahme des Arzneimittels einstellen und sofort Ihren Arzt kontaktieren:

- Anaphylaktischer Schock, eine lebensbedrohliche allergische Reaktion (die Häufigkeit ist nicht bekannt). Zu den Symptomen gehören ein plötzliches Auftreten von Ausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut und/oder Kurzatmigkeit, Keuchen oder Atemnot,
- Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Halses mit Atembeschwerden (Angioödem) (die Häufigkeit ist nicht bekannt),
- Mäßiger bis schwerer Durchfall, Bauchkrämpfe, blutiger Stuhl und/oder Fieber können bedeuten, dass Sie eine Infektion des Dickdarms haben (antibiotika-assoziierte Kolitis) (die Häufigkeit ist nicht bekannt). Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen Durchfall, die den Stuhlgang hemmen (Antiperistaltika).

Sonstige Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Übelkeit
- Verdauungsstörung
- Bauchschmerzen
- Infektion der weiblichen Geschlechtsorgane mit Symptomen wie Entzündung, Reizung, Juckreiz (Vulvovaginitis).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erbrechen
- Ausschlag
- Nesselsucht
- Juckreiz

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Allergische Reaktionen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Fosfomycin-Calcium zum Einnehmen

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?

[Die Formulierung der Anwendungsgebiete ist folgendermaßen zu aktualisieren:]

<Phantasiebezeichnung> wird zur Behandlung von unkomplizierten Infektionen der Harnblase bei Frauen verwendet.

3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> einzunehmen?

[Für Fosfomycin-Calcium-Kapseln sind die Dosierungsinformationen folgendermaßen zu aktualisieren:]

Für die Behandlung unkomplizierter Infektionen der Harnblase bei Frauen beträgt die empfohlene Dosis 500 mg bis 1 g (1 oder 2 Kapseln) alle 8 Stunden.

[Für Fosfomycin-Calcium als Suspension zum Einnehmen sind die Dosierungsinformationen folgendermaßen zu aktualisieren:]

Für die Behandlung unkomplizierter Infektionen der Blase bei Frauen beträgt die empfohlene Dosis 2 Messlöffel mit 5 ml (500 mg Fosfomycin) oder 4 Messlöffel mit 5 ml (1 g Fosfomycin) alle 8 Stunden.

Anhang IV

**Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für
Fosfomycin-Calcium und Fosfomycin-Trometamol enthaltende Arzneimittel**

Bedingungen für die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Fosfomycin-Calcium enthaltende Arzneimittel müssen innerhalb der angegebenen Frist die nachstehenden Bedingungen erfüllen, und die zuständigen Behörden müssen sicherstellen, dass diese Bedingungen erfüllt werden:

<p>Um das pharmakokinetische Profil weiter zu charakterisieren und die Wirksamkeit von Fosfomycin-Calcium bei der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Frauen zu bestätigen, sollte(n) der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Studien durchführen und ihre Ergebnisse vorlegen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine pharmakokinetische Studie mit populationspharmakokinetischen und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Analysen zur weiteren Charakterisierung des Dosierungsschemas. Die vollständigen Prüfpläne sind den relevanten zuständigen nationalen Behörden zur Zustimmung vorzulegen: Der abschließende Studienbericht ist den relevanten zuständigen nationalen Behörden vorzulegen: • Eine Nichtunterlegenheitsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation „unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Frauen“. Die vollständigen Prüfpläne sind den relevanten zuständigen nationalen Behörden zur Zustimmung vorzulegen: Der abschließende Studienbericht ist den relevanten zuständigen nationalen Behörden vorzulegen:	<p>Innerhalb von 1 Monat nach der Entscheidung der Kommission</p> <p>Innerhalb von 16 Monaten nach der Entscheidung der Kommission</p> <p>Innerhalb von 18 Monaten nach der Entscheidung der Kommission</p> <p>Innerhalb von 30 Monaten nach der Entscheidung der Kommission</p>
---	--

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Fosfomycin-Trometamol enthaltende Arzneimittel für die Indikation „Perioperative Antibiotikaprophylaxe für die transrektale Prostatabiopsie“ müssen innerhalb der angegebenen Frist die nachstehenden Bedingungen erfüllen, und die zuständigen Behörden müssen sicherstellen, dass die nachstehenden Bedingungen erfüllt werden:

<p>Um die Dosierung mit zweifacher Dosisgabe in der Indikation „Perioperative Antibiotikaprophylaxe für die transrektale Prostatabiopsie“ zu stützen, sollte(n) der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Phase-I-Studie an gesunden Probanden, einschließlich pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Analysen, durchführen und deren Ergebnisse einreichen.</p> <p>Die vollständigen Prüfpläne sind den relevanten zuständigen nationalen Behörden zur Zustimmung vorzulegen:</p> <p>Der abschließende Studienbericht ist den relevanten zuständigen nationalen Behörden vorzulegen:</p>	<p>Innerhalb von 1 Monat nach der Entscheidung der Kommission</p> <p>Innerhalb von 16 Monaten nach der Entscheidung der Kommission</p>
--	--

Anhang V

**Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für
das Inverkehrbringen für intramuskuläres Fosfomycin und Fosfomycin-
Trometamol (2 g) enthaltende Arzneimittel**

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Fosfomycin enthaltende Arzneimittel zur intramuskulären Anwendung

Um die Aussetzungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für intramuskuläres Fosfomycin enthaltende Arzneimittel aufzuheben, müssen die zuständigen Behörden sicherstellen, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die nachfolgenden Bedingungen erfüllt haben:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten angemessene wissenschaftliche Evidenz einreichen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel in den jeweiligen Indikationen nachzuweisen.

Fosfomycin-Trometamol 2 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Um die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Fosfomycin 2 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthaltende Arzneimittel aufzuheben, müssen die zuständigen Behörden sicherstellen, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die nachfolgenden Bedingungen erfüllt haben:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten angemessene wissenschaftliche Evidenz einreichen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel in den jeweiligen Indikationen nachzuweisen.