

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Лечението на бактериални инфекции е възпрепятствано в световен мащаб от глобалното разпространение на мултирезистентни (MDR) или екстензивно резистентни (XDR) грам-положителни и грам-отрицателни патогени и липсата на разработване на нови антибиотици, активни срещу тези MDR и XDR бактерии. Поради това е необходимо внедряването на алтернативни стратегии за лечение, например преоценка на по-старите антибиотични средства, в отговор на развитието на антимикробна резистентност. В този контекст през последните години е нараснал интересът към фосфомицин с оглед на неговия уникален механизъм на действие и химична структура, която прави кръстосаната резистентност необичайна. Това позволява адитивни и синергични активности с други антибиотици. Освен това съществуват значителни разлики между продуктовата информация на фосфомицин-съдържащите продукти в държавите — членки на Европейския съюз, по-специално в одобрените показания и дозировка, които налагат хармонизиране.

Като цяло съществува необходимост от преоценка на съотношението полза/риск на одобрените показания предвид съвременните научни познания. Освен това е необходимо да се направи повторна оценка на подходящата доза и продължителност на лечението за пероралните, интравенозните и интрамускулните лекарствени форми, както и адекватността на информацията за безопасността и фармакологичните свойства.

На 7 декември 2018 г. Германският национален компетентен орган (Bfarm) започна процедура по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени влиянието на гореописаните елементи върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи фосфомицин, и да издаде становище относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Цялостно обобщение на научната оценка

След като преразгледа всички налични данни и като взема предвид настоящата клинична практика и настоящите препоръки за клиничните насоки, CHMP счита, че фосфомицин продължава да бъде важна терапевтична възможност. Съотношението полза/риск на съдържащите фосфомицин лекарствени продукти е детайлно посочено по-долу.

Фосфомицин на прах за инфузионен разтвор

За фосфомицин на прах за инфузионен разтвор, предназначен за интравенозно прилагане, съотношението полза/риск за следните показания във всички възрастови групи остава положително, когато се счита за неподходящо използването на антибактериални агенти, които обикновено се препоръчват за първоначалното им лечение:

- **Усложнени инфекции на пикочните пътища (сUTI)**

Въпреки че клиничните данни за употребата на интравенозния фосфомицин при сUTI са ограничени, CHMP заключава, че интравенозният фосфомицин има положително съотношение полза/риск при сUTI, когато разглежда тези клинични данни в комбинация с фармакокинетичните свойства на фосфомицин (по-специално разпространението му в бъбреците и пикочния мехур), добрата му *in vitro* активност срещу патогени в пикочните пътища (включително MDR) и приемливия му профил на безопасност.

- **Инфекциозен ендокардит (IE)**

Въпреки че данните за ефикасността от клиничните изпитвания са ограничени, CHMP заключи, че интравенозният фосфомицин има положително съотношение полза/риск при лечението на бактериален ендокардит, когато се разглеждат тези клинични данни в

комбинация с фармакокинетичните свойства на фосфомицин, добрата му *in vitro* активност срещу болестотворните патогени и приемливия му профил на безопасност.

- **Инфекции на костите и ставите**

Показанието инфекции на костите и ставите е подкрепено от достатъчно клинични данни. Освен това фосфомицин се разпространява добре в костната тъкан, като достига високи концентрации и демонстрира отлична активност срещу основните болестотворни патогени MSSA и MRSA и има приемлив профил на безопасност. Поради това CHMP заключи, че при това показание интравенозният фосфомицин има положително съотношение полза/риск.

- **Вътреболнична пневмония (HAP), включително вентилаторна пневмония (VAP)**

Нозокомиалните инфекции на долните дихателни пътища, инфекциите на дихателните пътища и белодробният абсцес присъстваха в показанията на интравенозния фосфомицин.

Съществува обща класификация за HAP, VAP и придобита в обществото пневмония (CAP), представляващи отделни единици.

Инфекциите на долните дихателни пътища (особено HAP/VAP) представляват животозастрашаващи състояния, изискващи бързо започване на антимикробна терапия.

Въпреки че наличните клинични данни в подкрепа на употребата на фосфомицин при HAP/VAP са от неконтролирани или ретроспективни проучвания, когато тези данни се разглеждат в съчетание с доброто му проникване в тъканите на белия дроб, микробиологичната активност срещу патогени в долните дихателни пътища и приемливия му профил на безопасност, CHMP счита съотношението полза/риск в това показание за положително.

За разлика от това няма достатъчно данни, за да се установи ефикасността на интравенозния фосфомицин при лечението на CAP. Поради това CHMP заключи, че съотношението полза/риск на интравенозния фосфомицин при това показание е отрицателно.

- **Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (сSSTI)**

Въпреки че данните за ефикасността от клиничните изпитвания са ограничени при лечението на сSSTI, CHMP заключи, че интравенозният фосфомицин има положително съотношение полза/риск при това показание, когато се разглеждат тези клинични данни в комбинация с фармакокинетичните свойства на фосфомицин (по-специално добро разпространение в интерстициалната течност на меките тъкани), добрата му *in vitro* активност срещу болестотворните причинители на сSSTI и неговия приемлив профил на безопасност.

- **Бактериален менингит**

Сред показанията, одобрени за интравенозния фосфомицин, присъстват инфекции на централната нервна система (ЦНС), като бактериален менингит, менингит, енцефалит и мозъчен абсцес.

Клиничните данни за употребата на фосфомицин при инфекции на ЦНС, са ограничени, но когато се разглеждат в комбинация с фармакокинетични (PK) данни (добро проникване през кръвно-мозъчната бариера) и фармакодинамични (PD) данни (антимикробна активност срещу съответните патогени), свойствата на фосфомицин и неговия приемлив профил на безопасност, CHMP счита, че съотношението полза/риск при това показание е положително.

- **Усложнени интраабдоминални инфекции (сIAI)**

Въпреки ограничените данни CHMP взе предвид ефикасността на интравенозния фосфомицин, установена при лечението на сIAI в комбинация с други антибактериални агенти, въз основа

на наличните клинични данни, антибактериалния спектър на фосфомицин и потенциалната му употреба за лечение на нелечими по хирургичен начин абдоминални абсцеси. Като взе предвид също така приемливия му профил на безопасност, СНМР заключи, че съотношението полза/риск на интравенозния фосфомицин при това показание е положително.

- **Бактериемия, която възниква във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе, или се подозира, че има връзка с някоя от тях**

Въпреки че има умерени клинични доказателства за ефикасността на интравенозния фосфомицин при лечение на бактериемия, като се има предвид сериозността на състоянието, това че фосфомицин е активен срещу по-голямата част от клинично значимите патогени, напр. *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* и т.н., и че достига високи серумни нива, както и че профилът на безопасност е приемлив, СНМР заключи, че съотношението полза/риск на интравенозния фосфомицин при това показание е положително.

Съотношението полза/риск се счита за отрицателно от СНМР за следните показания:

- **Инфекции на горните дихателни пътища и възпаление на средното ухо**

Инфекциите на горните дихателни пътища включват различен модел на заболяването, при който се засягат горните дихателни пътища, напр. бактериален синусит, фарингит, ларингит или възпаление на средното ухо.

Не са представени клинични данни, които позволяват да се установи в достатъчна степен ефикасността на интравенозния фосфомицин при показания за лечение на инфекции на горните дихателни пътища. Освен това тези инфекции не включват тежки или животозастрашаващи инфекции, при които възможностите за лечение са ограничени, и са самоограничаващи се или се подават на добро лечение с други антибиотици, както се препоръчва в съответните насоки.

Като цяло, като се взема под внимание ефикасността на интравенозния фосфомицин и характеристиките на въпросните състояния (леки и/или самоограничаващи се), СНМР счита съотношението полза/риск при лечението на ото-, рино-, ларингологични инфекции за отрицателно.

- **Офталмологични инфекции**

Офталмологичните инфекции, като бактериален конюнктивит, обикновено са самоограничаващи се заболявания, които стандартно се лекуват с локални антибиотици. Тъй като според съществуващите насоки тези инфекции се считат за леки инфекции, които могат да се лекуват с голям брой локални антибиотици, използването на фосфомицин при тези инфекции се счита за ненужно.

За употребата на интравенозния фосфомицин в контекста на офталмологични инфекции има само ограничени клинични доказателства. СНМР не счита ефикасността за достатъчно установена при тези показания.

Като цяло, като се вземат предвид наличните данни за интравенозния фосфомицин и характеристиките на въпросните заболявания (леки и/или самоограничаващи се), съотношението полза/риск при тези показания е отрицателно.

- **Периоперативни инфекции**

Терминът „периоперативни/постоперативни инфекции“ се счита за неспецифичен от медицинска гледна точка. Постоперативните инфекции зависят от вида на хирургичната

интервенция, основните патогени в съответната част на тялото и поради това могат да бъдат различни по характеристики. В това широко терапевтично показание ефикасността не е установена. Следователно, съотношението полза/риск се счита за отрицателно.

- **Показания, основани на антибактериалната активност и фармакокинетичните свойства на фосфомицин; Показания, ограничени до тежки инфекции, причинени от микроорганизми, дефинирани като чувствителни във фармакодинамиката и при метицилин-резистентния стафилококов менингит**

Що се отнася до тези три показания, СНМР счита, че не са описани конкретни показания, които да определят целевата болест в рамките на точка 4.1. Поради тази причина това се счита за много неясно описание на терапевтичните показания и не съответства на *Насоките относно КХП* (Редакция 2, 2009 г.), нито на *Насоките за оценка на лекарствените продукти, показани за лечение на бактериални инфекции* (СРМР/EWP/558/95, ред. 2).

При това неспецифично показание не е доказана клинична ефикасност и следователно СНМР заключава, че съотношението полза/риск за интравенозния фосфомицин при това показание е отрицателно.

- **Тежки инфекции на други системи от органи, дължащи се на грам-отрицателни патогени, чувствителни на фосфомицин (вж. точка 5.1) с ограничени терапевтични възможности**

Това показание обхваща само таргетната терапия, при която чувствителността към интравенозния фосфомицин е потвърдена преди приложението и ограничава нейното използване за инфекции, при които арсеналът от допустими варианти за антимикробно лечение е строго ограничен (напр. поради намалена фармакокинетична достъпност до тъканите при тежки инфекции на очите, УНГ, простатата или жлъчния мехур със или без образуване на абсцеси). Въпреки че това може да е приложимо в изолирани клинични ситуации с ограничени терапевтични възможности и интравенозния фосфомицин представлява потенциална клинична нужда, СНМР заключи, че това показание е твърде широко и са налични само ограничени клинични данни, които не са достатъчни, за да се установи ефикасността. Поради това съотношението полза/риск при това показание е отрицателно.

СНМР също така преразглежда дозовия режим за интравенозен фосфомицин за различните одобрени показания и субпопулации пациенти. Режим на дозиране от 12 (16)—24 g/ден е оправдан за всички предложени показания при възрастни пациенти и юноши на възраст над 12 години с нормална бъбречна функция и леко до умерено бъбречно увреждане, като се има предвид, че индивидуалната доза трябва да бъде подбрана в зависимост от сериозността и мястото на инфекцията, клиничната ситуация на пациента (органна функция, поносимост, коморбидности) и чувствителността на патогена, като същевременно се потвърждават съществуващите ефективни схеми за дозиране. Препоръката за дозиране при детското население е преразгледана допълнително въз основа на подходи за фармакокинетично моделиране и следва да се основава на възрастта и телесното тегло. Следва да се отбележи, че подходите за фармакокинетично моделиране (NAD/PBPK модели), използвани за фармакокинетично моделиране и симулация, показват някои ограничения, особено по отношение на изменчивостта. Поради тази причина се препоръчва оптимизация на моделите за фармакокинетично моделиране. Този актуализиран модел следва да се вземе предвид при преизчисляването на фармакокинетичните/фармакодинамичните анализи за детското население веднага след като са налични повече клинични PK данни (Проект за сътрудничество „GARDP“).

В точка 4.4 от КХП бяха добавени нови предупреждения относно необходимостта от комбинирана терапия, за да се намали рискът от селектиране на антимикробна резистентност, както и да се подчертае необходимостта от наблюдение на нивата на натрий и калий поради риска от претоварване с натрий, свързано с инфузията на интравенозния фосфомицин.

СНМР преразгледа и съществуващите данни за нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на интравенозен фосфомицин. СНМР се съгласи, че тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в продуктовата информация. И накрая бяха направени изменения в точки 5.1 и 5.2, за да се отразят текущите фармакокинетични и фармакодинамични данни, включително граничните стойности на изпитванията за чувствителност и равнище на разпространението на антимикробна резистентност.

В заключение, становището на СНМР е, че съотношението полза/риск на фосфомицин на прах за инфузионен разтвор остава положително, при условие че се въведат договорените промени в продуктовата информация, както е посочено в Приложение III към становището. Разрешенията за употреба следва да бъдат изменени по съответния начин.

Фосфомицин трометамол гранули за перорален разтвор (2 г и 3 г)

Съотношението полза/риск на фосфомицин трометамол се счита за положително при следните показания:

- **Неусложнен цистит при жени и подрастващи момичета**

Съотношението полза/риск за фосфомицин трометамол се счита за положително при показанието неусложнен цистит при жени и подрастващи момичета. Наличните данни показват, че ефикасността на фосфомицин е установена при лечението на цистит при жени, които не са бременни. Краткото лечение с еднократна доза е свързано с висока степен на комплайънс и профилът на безопасност е приемлив. Поради уникалния механизъм на действие на фосфомицин, рискът от кръстосана резистентност може да се счита за относително нисък. С оглед на наличните научни данни показанието за *лечение на неусложнени инфекции на пикочните пътища (остър цистит) при жени* е обосновано за еднократна доза фосфомицин.

По отношение на уместността на еднократна доза от 3 г фосфомицин трометамол при лечението на неусложнен цистит при жените в пременопауза, съвкупността от наличните данни, базирани на микробиологични и клинични доказателства, от рандомизирано контролирано изпитване (РКИ) и мета-анализ понастоящем показват, че една доза от 3 г доза фосфомицин трометамол е най-подходящата доза за лечение на остри неусложнени инфекции на пикочните пътища (UTI) при жени и подрастващи момичета. Въз основа на наличните данни е обосновано да не се определя долна граница на теглото от 50 kg в продуктовата информация за перорално прилаган фосфомицин.

- **Периоперативна антибиотична профилактика за трансректална биопсия на простатата (TRPB) при възрастен мъж**

СНМР заключи, че няма достатъчно доказателства, за да се установи ефикасността и безопасността на фосфомицин в общото показание „Перипроцедурна профилактика на уринарни инфекции преди хирургични и трансуретрални диагностични процедури“ (вж. по-долу обсъждането на показания с отрицателно съотношение полза/риск за фосфомицин трометамол).

Що се отнася обаче до стеснената индикация „Периоперативна антибиотична профилактика за трансректална биопсия на простатата“, СНМР счита, че има доказателства в подкрепа на положителното съотношение полза/риск при това показание.

Вследствие на TRPB могат да настъпят различни инфекциозни усложнения, вариращи от асимптоматична бактериурия или инфекция на пикочните пътища до простатит, понякога с непредвидена бактериемия и сепсис. За пациентите, подложени на TRPB, се препоръчва антимикробна профилактика, тъй като тя значително намалява броя на тези усложнения.

Представени са и са разгледани всички налични публикации на клинични изследвания при различни урологични маньоври, при които е използван фосфомицин. Във всички проучвания е доказано, че фосфомицин трометамол е ефикасен с двудозова схема за предотвратяване на инфекциозни усложнения след тези процедури. Разгледани са също така три провеждани независимо един от друг мета-анализи, които сравняват ефикасността на фосфомицин трометамол с ефикасността на флуорохинолони, когато се използват профилактично за TRPB. При всички се стига до заключението, че при пациентите, които са приемали фосфомицин трометамол (FT), е имало по-малка вероятност да развият инфекции.

Като се имат предвид ползите от употребата на химиопрофилактика при урологични маньоври, наличните клинични данни, проникването на фосфомицин в простатата и слабото равнище на разпространение на резистентност на *E. coli* (преобладаващият резистентен към антибиотици причинител на постоперативни инфекции, причинени от TRPB), фосфомицин се счита за ценна терапевтична алтернатива в периперативната антибиотична профилактика при трансректална биопсия на простатата, особено в светлината на нарастващата антимикробна резистентност към други агенти, по-специално флуорохинолони, използвани при TRPB.

Предложената схема за дозиране с първа доза, прилагана 3 часа преди началото на процедурата, е добре обоснована. Въпреки това, приложението на втората доза 24 часа след процедурата не е щателно проучено в представените фармакокинетични проучвания. Освен това нито едно от представените проучвания не сравнява ефикасността на схемата с една доза фосфомицин със схемата с две дози.

Схемата с две дози, т.е. саше от 3 g 3 ч. преди процедурата и едно саше от 3 g 24 часа след процедурата, в съответствие с настоящия одобрен режим на дозиране, остава приемлива. Въпреки това, за потвърждаване на настоящия режим се изискват допълнителни доказателства за сравнение на прилагането на една доза фосфомицин спрямо две дози.

В заключение се смята, че съотношението полза/риск при показанието „Периперативна антибиотична профилактика за трансректална биопсия на простатата“ се счита за положително, при условие че се предоставят допълнителни данни за по-добро характеризирание на пригодността на схемата за дозиране, по-специално проучване на фаза I при здрави доброволци, включително фармакокинетични — фармакодинамични анализи (вж. приложение IV към настоящото становище). Тези фармакокинетични — фармакодинамични анализи следва да се извършват с оглед на „Насоките за използване на фармакокинетика и фармакодинамика при разработването на антимикробни средства“ (EMA/CHMP/594085/2015).

За следните показания за фосфомицин трометамол се стигна до заключението, че имат отрицателно съотношение полза/риск:

- **Постоперативно лечение на инфекции на пикочните пътища (UTI)**

Няма налични съответни данни относно употребата на фосфомицин при постоперативни инфекции. Всички обсъждани публикации са ретроспективни прегледи на неконтролирани клинични изпитвания или обсервационни или кохортни проучвания. Те не предоставят никакви доказателства, които да оправдават използването на фосфомицин при постоперативни инфекции на пикочните пътища. Не са представени други съответни клинични данни, които биха позволили на CHMP да направи заключение за положително съотношение полза/риск при използването на фосфомицин при постоперативно лечение на

инфекции на пикочните пътища. Поради това ефикасността на това показание не е установена и следователно съотношението полза/риск е отрицателно.

- **Изобилна асимптоматична бактериурия**

Липсват данни от публикувани, контролирани или неконтролирани клинични проучвания или от публикувани прегледи, в които се изследва ползата от перорална терапия с фосфомицин и/или потенциалните рискове от лечението с фосфомицин при жени с асимптоматична бактериурия. Като цяло, като се има предвид липсата на данни за ефикасност при това показание, профилът на безопасност на фосфомицин и състоянието на заболяването, съотношението полза/риск на пероралната терапия с фосфомицин за лечение на асимптоматична бактериурия се счита за отрицателно.

- **Остър бактериален уретровезикален синдром**

Не са налични подходящи данни, които да подкрепят положително съотношение полза/риск за употребата на фосфомицин при това показание. Поради това ефикасността на това показание не е установена и следователно съотношението полза/риск е отрицателно.

- **Неспецифичен уретрит**

Поради липсата на налични данни в подкрепа на употребата на фосфомицин трометамол при неспецифични уретрити и предвид факта, че спектърът на причинителите на негонококовите уретрити (NGU) не е чувствителен към фосфомицин, CHMP заключава, че ефикасността на това показание не е установена и съотношението полза/риск е отрицателно.

- **Рецидивиращи инфекции на пикочните пътища (UTI)**

Въз основа на отговорите на ПРУ дългосрочната употреба (6—12 месеца) на фосфомицин за предотвратяване на рецидивиращи инфекции на долните пикочни пътища не се счита за обоснована. Не са идентифицирани убедителни данни за ефикасност или PK/PD данни в подкрепа на това многодозово показание. Поради това ефикасността на това показание не е установена и следователно съотношението полза/риск е отрицателно.

- **Перипроцедурна профилактика (общо показание)**

Цялостният поглед върху наличните научни данни показва, че няма достатъчно доказателства в подкрепа на широкото показание „Перипроцедурна профилактика на уринарните инфекции преди хирургични и трансуретрални диагностични процедури“ поради ограниченията на методологията и различните дозировки, използвани в съответните проучвания. Следователно ефикасността на това показание не е установена и съотношението полза/риск за пероралната употреба на фосфомицин, използвайки многодозови режими, е отрицателно.

- **Остри неусложнени инфекции на пикочните пътища при деца**

Понастоящем няма достатъчно данни от клинични изпитвания, проведени с приемливо методологично качество на проучването, които да са в състояние да обосноват лечението на остри инфекции на пикочните пътища при деца на възраст 6 — 12 години с еднократна доза от 2 g фосфомицин трометамол. Освен това не са изпълнени необходимите допускания за екстраполиране на наличните данни при възрастни за деца. Поради това ефикасността на това показание не е установена и съотношението полза/риск е отрицателно.

- **Асимптоматична бактериурия и остър цистит по време на бременност**

Доказателствата от клиничните проучвания във връзка с пероралния прием на фосфомицин при подпопулацията на бременните жени в момента са твърде ограничени, както по отношение на безопасността, така и по отношение на ефикасността, за да се установи положително съотношение между риска и ползите, което да обоснове етикетиранието в

точка 4.1. Освен това няма достатъчно налични доказателства, за да се определи подходяща доза и продължителност на лечението. Поради това ефикасността на това показание не е установена и съотношението полза/риск е отрицателно.

Вследствие на съществените различия в точка 4.3 на различните продукти, СМР преразгледа съществуващите данни и хармонизира противопоказанията, свързани с употребата на фосфомицин трометамол. СМР преразгледа и съществуващите данни за нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на фосфомицин трометамол. СМР се съгласи, че тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в продуктовата информация. И накрая бяха направени изменения в точки 5.1 и 5.2, за да се отразят текущите фармакокинетични и фармакодинамични данни, включително граничните стойности на изпитванията за чувствителност и равнище на разпространението на антимикробна резистентност.

В заключение, становището на СМР е, че съотношението полза/риск на фосфомицин трометамол 3 g гранули за перорален разтвор, остава положително при нормални условия на употреба, като се вземат предвид договорените промени на продуктовата информация, както е посочено в Приложение III към становището. Разрешенията за употреба следва да бъдат изменени по съответния начин.

СМР също така заключи, че поради заличаването на показанието за *остра неусложнена инфекция на пикочните пътища, при деца*, продуктите, съдържащи фосфомицин 2 g гранули, следва да бъдат временно спрени при условията за отмяна на временното спиране на разрешението за употреба, посочено в приложение V към становището.

Фосфомицин калций за перорална употреба

Фосфомицин калций е одобрен за лечение на инфекции на пикочните пътища, неусложнени гастроинтестинални инфекции и дерматологични инфекции. Съгласно кратката характеристика на продукта (SmPC) дозата за всичките три показания при възрастни е 500 mg: 1 g на всеки 8 часа (1—2 капсули или 2—4 супени лъжици 5 ml суспензия на всеки 8 часа).

Поради разликите във фармакокинетичните свойства обемът на съществуващите данни относно безопасността и ефикасността на фосфомицин трометамол, които могат да се екстраполират за фосфомицин калций, са ограничени. Данните за препоръчителната доза за фосфомицин трометамол не са приложими за фосфомицин калций поради различните РК. Освен това не са налични данни, които обосновават препоръката за етикетиранията доза за фосфомицин калций (множествена дозировка) за фосфомицин калций.

Представените данни относно концентрацията на фосфомицин калций в урината са екстраполирани от данните, публикувани за фосфомицин трометамол и следователно трябва да се интерпретират внимателно.

По отношение на представените данни за безопасността може да се приеме, че профилът на безопасност на фосфомицин трометамол и фосфомицин калций са подобни, вероятно с повече стомашно-чревни странични ефекти, дължащи се на по-слабата абсорбция на фосфомицин калций.

За показанията неусложнени гастроинтестинални инфекции и дерматологични инфекции не съществуват клинични данни за фосфомицин калций, които да са проучили ефикасността и безопасността и подходящ дозов режим. Тъй като фосфомицин трометамол не е одобрен за тези показания, не е възможно екстраполиране на данните за фосфомицин трометамол за фосфомицин калций. Като цяло трябва да се заключи, че към момента не съществуват данни, които биха

обосновавали употребата на фосфомицин калций за лечение на гастроинтестинална и дерматологична инфекция.

Предвид липсата на данни за ефикасността и безопасността за показанията за лечение на гастроинтестинални и дерматологични инфекции, СНМР заключи, че съотношението полза/риск за тези показания е отрицателно.

По отношение на показанието „Лечение на неусложнени инфекции на пикочните пътища (uUTI) при жени“, въпреки че са налице ограничени данни за РК и ефикасността на фосфомицин калций, СНМР заключи, че като се вземат предвид наличните данни и положителния профил на безопасност на CaFO, има достатъчно доказателства, за да се установи положително съотношение полза/риск за това показание. Поради ограниченията на наличните данни обаче разрешението за употреба на продукти, съдържащи фосфомицин калций за лечението на uUTI, подлежат на предоставяне на допълнителни данни, за да се характеризират по-добре РК профилите, включително потвърждение на подходящата доза и ефикасност на фосфомицин калций за лечението на uUTI при възрастни жени (вж. приложение IV към настоящото становище).

ПРУ на фосфомицин калций съдържащи лекарствени продукти, трябва да се ангажират:

- да предоставят резултати от планираното РК проучване и РК/PD/porPK анализ на националните компетентни органи в срок от 16 месеца след приключване на процедурата по сезиране и преди започване на неинфериорното изпитване,
- да предоставят окончателния протокол за неинфериорното изпитване при показанието uUTI при възрастни жени на националния компетентен орган в рамките на 18 месеца след приключване на процедурата по сезиране, като се вземат предвид резултатите от РК и РК/PD/porPK анализа. Окончателният протокол на проучването следва да бъде представен преди началото на неинфериорното изпитване.

За фосфомицин трометамол показанието за „остра неусложнена инфекция на пикочните пътища при деца“ е приключило с отрицателно съотношение полза/риск, тъй като няма достатъчно клинични доказателства в подкрепа на употребата при деца. Като се има предвид, че не са предоставени допълнителни данни за фосфомицин калций в тази популация, съотношението полза/риск за лечението на uUTI при деца с фосфомицин калций е отрицателно.

Фосфомицин за интрамускулно приложение

Този лекарствен продукт е показан за лечение на инфекции на урогениталния тракт, дихателните пътища и тъканите, причинени от микроорганизми, които са чувствителни към фосфомицин (КХП на Fosfocina).

При все това не са представени никакви клинични данни (включително РК, ефикасност и безопасност) в подкрепа на този начин на приложение на фосфомицин при сезирането и липсват доказателства относно интрамускулното приложение на фосфомицин. Наличните данни за интрамускулно приложение на фосфомицин са много оскъдни и поради това интрамускулното приложение на фосфомицин не е подкрепено в задоволителна степен от публикуваните до момента резултати.

Като се има предвид всичко, посочено по-горе, съотношението полза/риск при интрамускулния фосфомицин се счита за отрицателно. Поради това СНМР препоръчва преустановяване на продукти, съдържащи фосфомицин за интрамускулно приложение, при условие че са спазени условията за отмяна на временното спиране на разрешението за употреба, както е посочено в приложение V към становището.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи фосфомицин.
- CHMP взе предвид съвкупността от наличните данни, включително отговорите, подадени от притежателите на разрешения за употреба в писмена форма и по време на устно обяснение, както и резултатите от консултация с работната група по инфекциозни болести.

Фосфомицин на прах за инфузионен разтвор (интравенозен фосфомицин)

- Като се вземат предвид наличните клинични данни и приемливия профил на безопасност, съотношението полза/риск за фосфомицин на прах за инфузионен разтвор (интравенозен фосфомицин) остава положително за лечението на усложнени инфекции на пикочните пътища, инфекциозен ендокардит, инфекция на костите и ставите, вътреболнична пневмония, включително вентилатор-асоциирана пневмония, усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, бактериален менингит, усложнени интраабдоминални инфекции и бактериемия, които се появяват заедно с или се предполага, че са свързани с някоя от посочените по-горе инфекции, когато се счита за неподходящо използването на антибактериални агенти, които обикновено се препоръчват за първоначалното им лечение.
- CHMP счита, че наличните данни са достатъчни, за да се подкрепят преразглежданията на дозовия режим за интравенозен фосфомицин за различните одобрени показания и субпопулации пациенти, както и необходимостта от хармонизиране на точката относно специалните предупреждения, включително необходимостта от добавяне на нови предупреждения за комбинирана терапия и риск от претоварване с натрий. CHMP също така преразгледа съществуващите данни за нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на интравенозен фосфомицин, и стигна до заключението, че тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в продуктова информация. Беше сметнено още, че фармакокинетичните и фармакодинамичните данни в продуктова информация, трябва също да бъдат актуализирани.

Фосфомицин трометамол гранули за перорален разтвор (2 g и 3 g)

- По отношение на фосфомицин трометамол 3 g гранули за перорален разтвор, CHMP счита, че съотношението полза/риск остава положително за лечението на остър неусложнен цистит при жени и подрастващи момичета. CHMP също така стигна до заключението за уместността на еднократна доза от 3 g фосфомицин трометамол за това показание. Понастоящем няма достатъчно данни от клинични изпитвания, за да се установи положително съотношение полза/риск за лечението на остри инфекции на пикочните пътища при деца на възраст 6—12 години с еднократна доза от 2 g фосфомицин трометамол. Поради това CHMP заключи, че лекарствените продукти, съдържащи фосфомицин 2 g гранули, следва да бъдат временно спрени. За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да представи подходящи научни доказателства, за да демонстрира положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт за което и да е показание.
- CHMP заключи, че съотношението полза/риск на показанието „Периоперативна антибиотична профилактика за трансректална биопсия на простатата (TRPB) при възрастни мъже“ е положително, при условие че притежателят(ите) на разрешение(я) за

употреба характеризира(т) допълнително двудозовата дозировка чрез генериране на допълнителни доказателства за фармакокинетиката и фармакодинамиката на фосфомицин трометамол 3 g с този дозов режим при това показание.

- СНМР стигна до заключение за хармонизирането на противопоказанията, свързани с употребата на фосфомицин трометамол. СНМР също така преразгледа съществуващите данни за нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на фосфомицин трометамол гранули за перорален разтвор и стигна до заключението, че тези рискове могат да бъдат сведени до минимум чрез подходящи предупреждения и препоръки в продуктовата информация. Беше сметено още, че фармакокинетичните и фармакодинамичните данни в продуктовата информация, трябва също да бъдат актуализирани.

Фосфомицин калций за перорална употреба

- Що се отнася до фосфомицин калций за перорална употреба, СНМР заключи, че предвид всички налични данни не са установени ефикасността и безопасността на показанията „лечение на гастроинтестинални и дерматологични инфекции“ и следователно съотношението полза/риск за тези показания е отрицателно. Що се отнася до лечението на неусложнени инфекции на пикочните пътища при жени, съотношението полза/риск на това показание остава положително, при условие че се спазва условието към разрешението за употреба за допълнително характеризирани на фармакокинетичния профил и за потвърждаване на ефикасността на фосфомицин калций при лечението на неусложнени инфекции на пикочните пътища при възрастни жени.

Фосфомицин за интрамускулно приложение

- Като се имат предвид недостатъчните данни за определяне на ефикасността и безопасността, СНМР заключи, че съотношението полза/риск за интрамускулния фосфомицин е отрицателно, поради което лекарствените продукти следва да бъдат временно спрени. За да се отмени временното спиране, ПРУ трябва да представи подходящи научни доказателства, за да демонстрира положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт за което и да било показание.

Становище на СНМР

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск за фосфомицин на прах за инфузионен разтвор остава благоприятно, при условие че съгласуваните промени бъдат въведени в продуктовата информация.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск при фосфомицин 3 g гранули за перорален разтвор остава благоприятно, при условие че се спазват съгласуваните промени в продуктовата информация и се включи условие в разрешението за употреба. С цел допълнителна подкрепа на двудозовата дозировка, в показаниято „Периоперативна антибиотична профилактика за трансректална биопсия на простатата“, чрез генериране на допълнителни данни относно фармакокинетиката и фармакодинамиката на фосфомицин трометамол с тази дозова схема в това показание, ПРУ трябва да проведе(ат) и представи(ят) резултатите от проучване на етап I при здрави доброволци, включително фармакокинетично- фармакодинамични анализи.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за фосфомицин на прах за инфузионен разтвор и фосфомицин 3 g гранули за перорален разтвор.

Освен това, с оглед на горепосоченото, Комитетът счита, че съотношението полза/риск за фосфомицин калций за перорална употреба остава благоприятно, при условие че в разрешението

за употреба на показанието за лечение на uUTI при възрастните жени се включи условие. С цел допълнително характеризирание на фармакокинетичния профил и ефикасността на фосфомицин калций при лечението на неусложнени инфекции на пикочните пътища при жени ПРУ трябва да извърши(ат) и представи(ят) резултатите от фармакокинетично проучване, в това число фармакокинетичен и фармакокинетично-фармакодинамични анализ на популацията и неинфериорно изпитване при показанието за лечение на неусложнени инфекции на пикочните пътища при възрастни жени.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на фосфомицин калций за перорална употреба.

Освен това Комитетът счита още, че съотношението полза/риск за фосфомицин за интрамускулно приложение и фосфомицин 2 g гранули за перорален разтвор не е благоприятно.

Поради това в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО Комитетът препоръчва да се преустановят временно разрешенията за употреба на фосфомицин за интрамускулно приложение и на фосфомицин 2 g гранули за перорална употреба.

За да отмени временното спиране на фосфомицин за интрамускулно приложение, притежателят(ите) на разрешението за употреба трябва да представи(ят) подходящи научни доказателства, които да докажат положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт за което и да е показание.

За да се отмени временното спиране на лекарствени продукти, съдържащи фосфомицин 2 g гранули за перорален разтвор, ПРУ трябва да представи(ят) подходящи научни доказателства, за да докаже(ат) положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт за което и да е показание.