

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčba bakteriálních infekcí je celosvětově ztížena díky globálnímu šíření multirezistentních (*multidrug-resistant*, MDR) nebo extenzivně rezistentních (*extensively drug-resistant*, XDR) grampozitivních a gramnegativních patogenů a nedostatečnému vývoji nových antibiotik působících proti těmto MDR a XDR bakteriím. V reakci na rozvoj antimikrobiální rezistence je proto zapotřebí zavést alternativní strategie léčby, jako je přehodnocení starších antibiotických látek. V tomto kontextu v posledních letech vzrostl zájem o fosfomycin vzhledem k jeho jedinečnému způsobu účinku a chemické struktuře, díky nimž je zkřížená rezistence vzácná. To umožňuje využít aditivního a synergického působení spolu s dalšími antibiotiky. Mimoto existují významné rozdíly mezi informacemi o přípravku u přípravků obsahujících fosfomycin v rámci členských států Evropské unie, zejména pokud jde o schválené indikace a dávkování, které si zasluhují sjednocení.

Celkově existuje potřeba znovu vyhodnotit poměr přínosů a rizik schválených indikací s přihlédnutím ke stávajícím vědeckým poznatkům. Dále je zapotřebí přehodnotit vhodnou dávku a délku léčby u perorálních, intravenózních a intramuskulárních lékových forem a rovněž přiměřenost informací o bezpečnosti a farmakologických vlastnostech.

Dne 7. prosince 2018 zahájil příslušný vnitrostátní orgán Německa (Bfarm) postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o hodnocení dopadu výše uvedených informací na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fosfomycin a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Po přezkoumání všech dostupných údajů a při zohlednění stávající klinické praxe a stávajících klinických doporučení výbor CHMP celkově usoudil, že fosfomycin zůstává i nadále důležitou léčebnou alternativou. Poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fosfomycin je podrobně popsán níže.

Fosfomycin prášek pro infuzní roztok

U fosfomycinu ve formě prášku pro infuzní roztok určeného k intravenóznímu podání zůstává poměr přínosů a rizik u následujících indikací ve všech věkových skupinách příznivý, pokud se považuje za nevhodné použití antibakteriálních léčiv, která jsou běžně doporučována pro jejich úvodní léčbu:

- **komplikované infekce močových cest (IMC)**

Třebaže klinické údaje o používání i.v. fosfomycinu u komplikovaných IMC jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má příznivý poměr přínosů a rizik u komplikovaných IMC, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu (zejména jeho distribuce do ledvin a močového měchýře), jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči močovým patogenům (včetně MDR) a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **infekční endokarditida (IE)**

Třebaže údaje o účinnosti z klinických hodnocení jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má příznivý poměr přínosů a rizik při léčbě bakteriální endokarditidy, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu, jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči kauzativním patogenům a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **infekce kostí a kloubů**

Indikace infekce kostí a kloubů je podpořena dostatečnými klinickými údaji. Fosfomycin navíc dobře proniká do kostní tkáně, kde dosahuje vysokých koncentrací, a vykazuje vynikající působení

proti hlavním kauzativním patogenům MSSA a MRSA a má přijatelný bezpečnostní profil. Výbor CHMP proto usoudil, že i.v. fosfomycin má v této indikaci příznivý poměr přínosů a rizik.

- **nozokomiální pneumonie (*hospital-acquired pneumonia, HAP*), včetně ventilátorové pneumonie (*ventilator-associated pneumonia, VAP*)**

Mezi indikacemi i.v. fosfomycinu se nacházely nozokomiální infekce dolních cest dýchacích, infekce dýchacích cest a plicní absces. Pneumonie se obecně rozděluje na HAP, VAP a komunitní pneumonii (*community acquired pneumonia, CAP*), které představují samostatné kategorie.

Infekce dolních cest dýchacích (zejména HAP/VAP) představují život ohrožující stav vyžadující rychlé zahájení antimikrobiální léčby.

Ačkoli dostupné klinické údaje podporující použití fosfomycinu u HAP/VAP pocházejí z nekontrovaných nebo retrospektivních studií, posoudí-li se tyto údaje ve spojení s jeho dobrým průnikem do plicní tkáně, mikrobiologickou aktivitou vůči patogenům dolních cest dýchacích a jeho přijatelným bezpečnostním profilem, považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik v této indikaci za příznivý.

Naproti tomu nejsou k dispozici dostatečné údaje k prokázání účinnosti i.v. fosfomycinu při léčbě CAP. Výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci nepříznivý.

- **komplikované infekce kůže a měkkých tkání (*complicated soft skin and tissue infections, cSSTI*)**

Třebaže údaje o účinnosti léčby cSSTI z klinických hodnocení jsou omezené, dospěl výbor CHMP k závěru, že i.v. fosfomycin má v této indikaci příznivý poměr přínosů a rizik, když tyto klinické údaje posoudil ve spojení s farmakokinetickými vlastnostmi fosfomycinu (zejména s jeho dobrou distribucí do intersticiální tekutiny měkkých tkání), jeho dobrou aktivitou *in vitro* vůči kauzativním patogenům cSSTI a jeho přijatelným bezpečnostním profilem.

- **bakteriální meningitida**

Mezi indikacemi schválenými pro i.v. fosfomycin byly infekce CNS, jako je bakteriální meningitida, meningitida, encefalitida a absces mozku.

Klinické údaje o používání fosfomycinu u infekcí CNS jsou omezené, avšak vezmou-li se v úvahu ve spojení s FK údaji (dobrý průnik přes hematoencefalickou bariéru) a FD vlastnostmi (antimikrobiální aktivita vůči příslušným patogenům) fosfomycinu a jeho přijatelným bezpečnostním profilem, usoudil výbor CHMP, že poměr přínosů a rizik je v této indikaci příznivý.

- **komplikované intraabdominální infekce (IAI)**

Navzdory omezeným důkazům považoval výbor CHMP účinnost i.v. fosfomycinu za prokázanou při léčbě komplikovaných IAI v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky, a sice na základě dostupných klinických údajů, antibakteriálního spektra fosfomycinu a jeho potenciálního použití k léčbě chirurgicky neřešitelných nitrobřišních abscesů. Poté, co vzal v úvahu rovněž jeho přijatelný bezpečnostní profil, dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci příznivý.

- **bakteriemie, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí či u níž existuje podezření, že by s takovou infekcí mohla souviset**

Třebaže klinické důkazy o účinnosti i.v. fosfomycinu při léčbě bakteriemie jsou nevelké, poté, co vzal v úvahu závažnost tohoto stavu, skutečnost, že fosfomycin je aktivní vůči většině klinicky relevantních patogenů, jako je *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. atd., a že jeho bezpečnostní profil

je přijatelný, výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci příznivý.

U následujících indikací považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik za nepříznivý:

- **Infekce horních cest dýchacích a zánět středního ucha**

Infekce horních cest dýchacích zahrnují různé vzorce onemocnění postihující horní cesty dýchací, jako je bakteriální sinusitida, faryngitida, laryngitida nebo zánět středního ucha.

Nebyly předloženy žádné klinické údaje, které by dostatečně prokázaly účinnost i.v. fosfomycinu v indikacích infekcí horních cest dýchacích. Navíc se tyto infekce nepočítají mezi závažné nebo život ohrožující infekce s omezenými možnostmi léčby, buď odezní spontánně, nebo jsou dobře léčitelné jinými antibiotiky, jak se doporučuje v příslušných pokynech.

S přihlédnutím k účinnosti i.v. fosfomycinu a charakteristikám dotčených onemocnění (mírná a/nebo se spontánní úzdravou) celkově považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik při léčbě otorinolaryngologických infekcí za nepříznivý.

- **Oční infekce**

Oční infekce, jako je bakteriální konjunktivitida, jsou obvykle onemocnění se spontánní úzdravou, která se typicky léčí topickými antibiotiky. Protože se tyto infekce považují za méně závažné infekce léčitelné širokou škálou topických antibiotik v souladu se stávajícími pokyny, považuje se použití fosfomycinu u těchto infekcí za neadekvátní.

Jsou k dispozici pouze nedostatečné klinické důkazy pro použití i.v. fosfomycinu v rámci očních infekcí. Výbor CHMP nepovažoval účinnost u těchto indikací za dostatečně prokázanou.

S přihlédnutím k dostupným údajům o i.v. fosfomycinu a charakteristikám dotčených onemocnění (mírná a/nebo se spontánní úzdravou), se celkově považuje poměr přínosů a rizik za nepříznivý.

- **Perioperační infekce**

Výraz perioperační/pooperační infekce se považuje za lékařsky nesespecifický. Pooperační infekce závisejí na typu chirurgického výkonu, hlavních patogenech příslušné části těla, a mohou se tak ve svých charakteristikách lišit. Účinnost v této široké terapeutické indikaci není prokázána. Poměr přínosů a rizik se proto považuje za nepříznivý.

- **Indikace založené na antibakteriální aktivitě a farmakokinetických vlastnostech fosfomycinu; indikace omezené na závažné infekce způsobené mikroorganismy definovanými ve farmakodynamice jako citlivé a methicilin-rezistentní stafylokoková meningitida**

Pokud jde o tyto tři indikace, usoudil výbor CHMP, že v bodě 4.1 nebyly popsány žádné specifické indikace, které by definovaly cílové onemocnění. Jako takový byl tento text považován za velmi nesespecifický popis terapeutických indikací a není v souladu s *Pokyny pro souhrn informací o přípravku* (revize 2, 2009) ani s *Pokyny pro hodnocení léčivých přípravků určených k léčbě bakteriálních infekcí* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

V této nesespecifické indikaci není prokázána klinická účinnost, a výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik i.v. fosfomycinu je v této indikaci negativní.

- **Závažné infekce jiných orgánových systémů způsobené gramnegativními patogeny citlivými na fosfomycin (viz bod 5.1) s omezenými možnostmi léčby**

Tato indikace zahrnuje pouze cílenou léčbu, kdy byla před podáním potvrzena citlivost na i.v. fosfomycin, a omezuje jeho použití na infekce, u nichž je arzenál vhodných možností antimikrobiální léčby ze své podstaty omezen (např. kvůli omezené farmakokinetické přístupnosti tkáně u závažných infekcí očí, ORL infekcí, infekcí prostaty nebo žlučového systému vznikem abscesu nebo bez něj). Třebaže se tato skutečnost může týkat ojedinělých klinických situací s omezenými možnostmi léčby a představovat potenciální klinickou potřebu i.v. fosfomycinu, dospěl výbor CHMP k závěru, že tato indikace je příliš široká a že jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje, které nestačí k prokázání účinnosti. Poměr přínosů a rizik v této indikaci je proto nepříznivý.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal režim dávkování intravenózního fosfomycinu u různých schválených indikací a podskupin pacientů. Režim dávkování 12(16) – 24 g/den je odůvodněný u všech navrhovaných indikací u dospělých pacientů a dospívajících starších 12 let s normální funkcí ledvin a mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin při zohlednění skutečnosti, že individuální dávka se musí zvolit v závislosti na závažnosti a místě infekce, klinické situaci pacienta (funkce orgánů, snášenlivost, komorbidita) a citlivosti patogenu, při současném potvrzení stávajících účinných režimů dávkování. Doporučení pro dávkování u pediatrické populace bylo dále přezkoumáno na základě přístupů FK modelování a mělo by se zakládat na věku a tělesné hmotnosti. Je třeba poznamenat, že přístupy FK modelování (model NAD/PBPK) použité pro FK modelování a simulaci, vykazují určitá omezení zejména s ohledem na variabilitu. Doporučuje se proto optimalizace FK modelů. Použití tohoto aktualizovaného modelu by se mělo zvážit pro opětovnou kalkulaci FK/FD analýz u pediatrické populace, jakmile bude k dispozici více klinických FK údajů (projekt spolupráce GARDP).

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku byla doplněna nová upozornění ohledně nutnosti kombinované léčby ke snížení rizika selekce vedoucí k rezistenci a rovněž za účelem zdůraznění nutnosti sledovat hladinu sodíku a draslíku vzhledem k riziku předávkování sodíkem spojenému s infuzí i.v. fosfomycinu.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání intravenózního fosfomycinu. Výbor CHMP souhlasil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. A nakonec byly provedeny revize bodů 5.1 a 5.2, aby odrážely stávající farmakokinetické a farmakodynamické údaje, včetně hraničních koncentrací (*breakpoints*) z testování citlivosti a prevalence získané rezistence.

Závěrem je výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik fosfomycinu ve formě prášku pro infuzní roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III stanoviska. Registrace by měly být odpovídajícím způsobem pozměněny.

Fosfomycin-trometamol granule pro perorální roztok (2 g a 3 g)

Poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu se považuje za příznivý v těchto indikacích:

- **Nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek**

Poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu se považuje za příznivý v indikaci nekomplikovaná cystitida u žen a dospívajících dívek. Dostupné údaje ukazují, že účinnost fosfomycinu je prokázána při léčbě cystitidy u netěhotných žen. Krátkodobá léčba jednorázovou dávkou je spojena s vysokou mírou dodržování léčby (*compliance*) a bezpečnostní profil je přijatelný. Vzhledem k jedinečnému mechanismu účinku fosfomycinu je možné považovat riziko zkřížených rezistencí za relativně nízké. Ve světle dostupných vědeckých údajů je indikace *léčba nekomplikovaných infekcí močových cest (akutní cystitidy) u žen* odůvodněná pro jednorázovou dávku fosfomycinu.

Pokud jde o vhodnost podání jednorázové dávky 3 g fosfomycin-trometamolu k léčbě nekomplikované cystitidy u premenopauzálních žen, veškeré dostupné mikrobiologické údaje a údaje založené na klinických důkazech z randomizovaných KH a metaanalýz v současnosti svědčí o tom, že jednorázová dávka 3 g fosfomycin-trometamolu je nejvhodnější dávkou k léčbě akutních nekomplikovaných IMC u žen a dospívajících. Na základě dostupných údajů je odůvodněné nespecifikovat spodní limit hmotnosti 50 kg v informacích o přípravku pro perorálně podávaný fosfomycin.

- **Perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (*transrectal prostate biopsy*, TRPB) u dospělých mužů**

Výbor CHMP usoudil, že nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro prokázání účinnosti a bezpečnosti fosfomycinu v široké indikaci „periprocedurální profylaxe močových infekcí před chirurgickými a transuretrálními diagnostickými postupy“ (viz níže diskuse o indikacích s nepříznivým poměrem přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu).

Nicméně pokud jde o zúženou indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“, výbor CHMP usoudil, že existují důkazy na podporu příznivého poměru přínosů a rizik u této indikace.

Po TRPB se mohou vyskytnout různé infekční komplikace od asymptomatické bakteriurie nebo IMC až k prostatitidě, někdy s podmíněnou bakteriemií a sepsí. U pacientů podstupujících TRPB se doporučuje antimikrobiální profylaxe, neboť významně snižuje incidenci těchto komplikací.

Byly předloženy a přezkoumány veškeré dostupné publikace klinických studií u různých urologických zákroků, při kterých byl použit fosfomycin. Ve všech studiích byla prokázána účinnost fosfomycin-trometamolu v dvoudávkovém režimu při prevenci infekčních komplikací po těchto zákrocích. Dále byly přezkoumány tři nezávisle provedené metaanalýzy, které porovnávaly účinnost fosfomycin-trometamolu s účinností fluorochinolonů při profylaktickém použití u TRPB. Všechny dospěly k závěru, že u pacientů, kterým byl podán fosfomycin, byla menší pravděpodobnost rozvoje infekcí.

Vzhledem k přínosům používání chemoprofylaxe při urologických zákrocích, dostupným klinickým údajům, průniku fosfomycinu do prostaty a nízké prevalenci rezistence u *E. coli* (nejvíce převládající kauzativní patogen u infekcí po TRPB) se fosfomycin považuje za hodnotnou léčebnou alternativu v perioperační antibiotické profylaxi při transrektální biopsii prostaty, zejména ve světle narůstající rezistence vůči jiným látkám, zejména fluorochinolonům běžně používaným při TRPB.

Navrhované schéma dávkování, ve kterém se první dávka podává 3 hodiny před zahájením zákroku, je dobře odůvodněno. Nicméně podání druhé dávky 24 hodin po zákroku nebylo v předložených FK studiích důkladně prozkoumáno. Navíc žádná z předložených studií nesrovnávala účinnost režimu dávkování zahrnujícího jednu dávku fosfomycinu s dvoudávkovým režimem.

Dvoudávkové schéma, tj. 3g sáček 3 h před zákrokem a jeden 3g sáček 24 h po zákroku, v souladu se stávajícím schváleným režimem dávkování zůstává přijatelné. Za účelem potvrzení stávajícího režimu se však vyžadují další důkazy porovnávající podávání fosfomycinu v režimu s jednou dávkou oproti dvoudávkovému režimu.

Závěrem lze uvést, že poměr přínosů a rizik indikace „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ se považuje za příznivý pod podmínkou předložení dalších údajů za účelem lepší charakterizace vhodnosti schématu dávkování, konkrétně studie fáze I u zdravých dobrovolníků včetně farmakokinetických-farmakodynamických analýz (viz příloha IV tohoto stanoviska). Tyto farmakokinetické-farmakodynamické analýzy by měly být provedeny se zřetelem na „Pokyny pro využití farmakokinetiky a farmakodynamiky při vývoji antimikrobiálních léčivých přípravků“ (EMA/CHMP/594085/2015).

U následujících indikací fosfomycinu se dospělo k závěru, že mají nepříznivý poměr přínosů a rizik:

- **Pooperační léčba IMC**

Nejsou k dispozici žádné relevantní údaje týkající se použití fosfomycinu u pooperačních infekcí. Všechny diskutované publikace jsou retrospektivní přehledy nekontrolovaných klinických hodnocení nebo observačních či kohortových studií. Neposkytují žádné důkazy opodstatňující používání fosfomycinu u pooperačních infekcí močových cest. Nebyly předloženy žádné jiné relevantní klinické údaje, které by výboru CHMP umožnily učinit závěr ohledně příznivého poměru přínosů a rizik pro používání fosfomycinu při pooperační léčbě IMC. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Abundantní asymptomatická bakteriurie**

Nejsou k dispozici žádné údaje z publikovaných, kontrolovaných či nekontrolovaných klinických studií ani z publikovaných přehledů zkoumajících přínos perorální léčby fosfomycinem a/nebo potenciální rizika léčby fosfomycinem u pacientek ženského pohlaví z asymptomatickou bakteriurií. Celkově se při zohlednění chybějících údajů o účinnosti v této indikaci, bezpečnostního profilu fosfomycinu a příslušného patologického stavu považuje poměr přínosů a rizik perorálně podávaného fosfomycinu k léčbě asymptomatické bakteriurie za nepříznivý.

- **Akutní bakteriální uretrovezikální syndrom**

Nejsou k dispozici žádné údaje na podporu příznivého poměru přínosů a rizik pro použití fosfomycinu v této indikaci. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Nespecifická uretritida**

Vzhledem k chybějícím údajům na podporu použití fosfomycin-trometamolu u nespecifické uretritidy a s ohledem na skutečnost, že spektrum patogenů negonokokové uretritidy (NGU) není citlivé k fosfomycinu, dospěl výbor CHMP k závěru, že účinnost v této indikaci není prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

- **Rekurentní IMC**

Na základě odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci se dlouhodobé používání (6–12 měsíců) fosfomycinu při prevenci rekurentních infekcí dolních cest močových nepovažuje za opodstatněné. Nebyly zjištěny žádné přesvědčivé údaje o účinnosti či FK/FD údaje na podporu této indikace podávání opakovaných dávek. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána, a poměr přínosů a rizik je proto nepříznivý.

- **Periprocedurální profylaxe (široká indikace)**

Celkový přehled dostupných vědeckých údajů svědčí o tom, že nejsou k dispozici dostatečné důkazy na podporu široké indikace „periprocedurální profylaxe močových infekcí před chirurgickými a transuretrálními diagnostickými postupy“ vzhledem k metodologickým omezením a rozdílným dávkováním použitým v příslušných studiích. Účinnost v této indikaci proto není prokázána a poměr přínosů a rizik perorálního podávání fosfomycinu za použití režimů dávkování spočívajících v podávání opakovaných dávek je nepříznivý.

- **Akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí**

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje z klinických hodnocení provedených s přijatelnou kvalitou metodiky studie pro odůvodnění léčby akutních nekomplikovaných infekcí močových cest u dětí ve věku 6–12 let jednorázovou dávkou 2 g fosfomycin-trometamolu. Navíc nejsou splněny nezbytné předpoklady pro extrapolaci dostupných údajů o dospělých na děti. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

- **Asymptomatická bakteriurie a akutní cystitida během těhotenství**

Důkazy o bezpečnosti i účinnosti z klinických studií týkající se podávání perorálního fosfomycinu podskupině těhotných žen jsou v současnosti příliš omezené na to, aby bylo možné prokázat příznivý poměr přínosů a rizik, který by odůvodnil označení v bodě 4.1. Kromě toho nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro stanovení vhodné délky trvání léčby a dávky. Jako taková není účinnost v této indikaci prokázána a poměr přínosů a rizik je nepříznivý.

Vzhledem k podstatným rozdílům v bodě 4.3 různých přípravků přezkoumal výbor CHMO stávající dostupné údaje a harmonizoval kontraindikace spojené s použitím fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP souhlasil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. A nakonec byly provedeny revize bodů 5.1 a 5.2, aby odrážely stávající farmakokinetické a farmakodynamické údaje, včetně hraničních koncentrací (*breakpoints*) z testování citlivosti a prevalence získané rezistence.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik fosfomycin-trometamolu 3 g granulí pro perorální roztok zůstává příznivý za běžných podmínek používání při zohlednění schválených změn v informacích o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III stanoviska. Registrace by měly být odpovídajícím způsobem pozměněny.

Výbor CHMP rovněž usoudil, že vzhledem k odstranění indikace *akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí*, by měly být registrace přípravků obsahující fosfomycin 2 g granule pozastaveny, přičemž podmínky pro zrušení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze V stanoviska.

Fosfomycin calcium pro perorální podání

Fosfomycin calcium je schválen k léčbě infekcí močových cest, nekomplikovaných gastrointestinálních infekcí a kožních infekcí. Podle souhrnu údajů o přípravku činí dávka u všech tří indikací u dospělých 500 mg – 1 g každých 8 hodin (1–2 tobolky nebo 2–4 polévkové lžičky 5 ml suspenze každých 8 hodin).

Vzhledem k rozdílům ve farmakokinetických vlastnostech je rozsah stávajících údajů o bezpečnosti a účinnosti fosfomycin-trometamolu, které lze extrapolovat na fosfomycin calcium, omezený. Údaje o doporučené dávce fosfomycin-trometamolu nelze aplikovat na fosfomycin calcium kvůli odlišné FK. Navíc nejsou k dispozici údaje, které odůvodňují doporučení pro dávkování v informacích o přípravku pro fosfomycin calcium (opakované dávky).

Předložené údaje týkající se koncentrace přípravku fosfomycin calcium v moči jsou extrapolované z údajů publikovaných pro fosfomycin trometamol, a proto je nutné je interpretovat s obezřetností.

Co se týká předložených údajů o bezpečnosti, lze předpokládat, že bezpečnostní profily přípravků fosfomycin-trometamol a fosfomycin calcium jsou podobné, eventuálně s více gastrointestinálními nežádoucími účinky u přípravku fosfomycin calcium díky jeho horšímu vstřebávání.

U indikací nekomplikované gastrointestinální infekce a kožní infekce nejsou k dispozici žádné klinické údaje o přípravku fosfomycin calcium, které zkoumaly účinnost a bezpečnost a vhodný režim dávkování. Protože fosfomycin-trometamol není u těchto indikací schválen, nelze provést extrapolaci údajů o fosfomycin-trometamolu na fosfomycin calcium. Úhrnem je nutné učinit závěr, že v současnosti nejsou k dispozici údaje, které by odůvodňovaly použití přípravku fosfomycin calcium k léčbě gastrointestinální a kožní infekce.

Vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti a bezpečnosti u indikací léčba gastrointestinálních a kožních infekcí výbor CHMP usuzuje, že poměr přínosů a rizik je u těchto indikací nepříznivý.

Pokud jde o indikaci „léčba nekomplikovaných infekcí močových cest (IMC) u žen“, ačkoli měl výbor CHMP k dispozici pouze omezené údaje o FK a účinnosti přípravku fosfomycin calcium, dospěl k závěru,

že při zohlednění dostupných údajů a příznivého bezpečnostního profilu CaFO, jsou k dispozici dostatečné důkazy na prokázání příznivého poměru přínosů a rizik u této indikace. Nicméně vzhledem k omezenosti dostupných údajů podléhají registrace přípravků obsahujících fosfomycin calcium k léčbě nekomplikovaných IMC povinnosti předložit další údaje k lepší charakterizaci FK profilu, včetně potvrzení vhodné dávky, a účinnosti přípravku fosfomycin calcium k léčbě nekomplikovaných IMC u dospělých žen (viz příloha IV tohoto stanoviska).

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fosfomycin calcium se zavazují, že:

- předloží příslušnému vnitrostátnímu orgánu výsledky plánované FK studie a FK/FD/popFK analýzy během 16 měsíců po dokončení postupu přezkoumání a před zahájením klinického hodnocení non-inferiority,
- předloží příslušnému vnitrostátnímu orgánu během 18 měsíců po dokončení postupu přezkoumání finální protokol studie pro klinické hodnocení non-inferiority u indikace nekomplikované IMC u dospělých žen zohledňující výsledky FK studie a FK/FD/popFK analýzy. Finální protokol studie by měl být předložen před zahájením klinického hodnocení non-inferiority.

Pokud jde o fosfomycin-trometamol v indikaci „akutní nekomplikované infekce močových cest u dětí“, dospělo se k závěru, že poměr přínosů a rizik je nepříznivý, neboť nebyl k dispozici dostatek klinických důkazů na podporu použití u dětí. Vzhledem k tomu, že nebyly předloženy žádné další údaje o přípravku fosfomycin calcium u této populace, je poměr přínosů a rizik léčby nekomplikovaných IMC u dětí přípravkem fosfomycin calcium nepříznivý.

Fosfomycin pro intramuskulární podání

Tento léčivý přípravek je indikován k léčbě infekcí urogenitálního traktu, dýchacích cest a tkání způsobených mikroorganismy, které jsou citlivé na fosfomycin (souhrn údajů o přípravku Fosfocina).

Během postupu přezkoumání však nebyly předloženy žádné relevantní klinické údaje (včetně FK, účinnosti a bezpečnosti) na podporu této cesty podání fosfomycinu a chybí důkazy týkající se fosfomycinu pro intramuskulární podání. Dostupné údaje pro intramuskulární podání fosfomycinu jsou velmi kusé a jako takové není intramuskulární podání fosfomycinu dostatečně podpořeno dosud publikovanými výsledky.

S ohledem na všechny výše uvedené skutečnosti se poměr přínosů a rizik intramuskulárně podávaného fosfomycinu považuje za nepříznivý. Výbor CHMP proto doporučuje pozastavení registrace přípravků s fosfomycinem pro intramuskulární podání, přičemž podmínky pro zrušení pozastavení registrace jsou uvedeny v příloze V stanoviska.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) posoudil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující fosfomycin.
- Výbor CHMP posoudil veškeré údaje včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě a během ústního vysvětlení a rovněž výsledků konzultace s Pracovní skupinou pro infekční onemocnění.

Fosfomycin prášek pro infuzní roztok (intravenózní fosfomycin)

- S ohledem na dostupné klinické údaje a přijatelný bezpečnostní profil zůstává poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin prášek pro infuzní roztok (intravenózní fosfomycin) příznivý pro léčbu komplikovaných infekcí močových cest, infekční endokarditidy, infekcí kostí a kloubů,

nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie, komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání, bakteriální meningitidy, komplikovaných intraabdominálních infekcí a bakteriemie, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí nebo či u níž existuje podezření, že by s takovou infekcí mohla souviset, pokud se považuje za nevhodné použití antibakteriálních léčiv, která jsou běžně doporučována pro jejich úvodní léčbu.

- Výbor CHMP považoval dostupné údaje za dostatečné na podporu provedení úprav režimu dávkování pro intravenózní fosfomycin u různých schválených indikací a podskupin pacientů a rovněž potřeby harmonizovat bod týkající se zvláštních upozornění včetně potřeby přidat nové upozornění pro kombinovanou léčbu a riziko předávkování sodíkem. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání intravenózního fosfomycinu a usoudil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. Rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat také farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informacích o přípravku.

Fosfomycin-trometamol granule pro perorální roztok (2 g a 3 g)

- Pokud jde o fosfomycin-trometamol 3 g granule pro perorální roztok, výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý při léčbě akutní nekomplikované cystitidy u žen a dospívajících dívek. Výbor CHMP rovněž dospěl k závěru ohledně vhodnosti jednorázové dávky 3 g fosfomycin-trometamolu u této indikace. V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje pro prokázání příznivého poměru přínosů a rizik u léčby akutních nekomplikovaných infekcí močových cest u dětí ve věku 6–12 let jednorázovou dávkou 2 g fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP proto usoudil, že registrace léčivých přípravků obsahujících fosfomycin 2 g granule by měla být pozastavena. Pro zrušení pozastavení by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku v uvedené indikaci.
- Výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik indikace „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (TRPB) u dospělých mužů“ je příznivý pod podmínkou, že držitel(é) rozhodnutí o registraci dále charakterizuje(i) dvoudávkové dávkování získáním dalších důkazů o farmakokinetice a farmakodynamice fosfomycin-trometamolu 3 g při tomto režimu dávkování v této indikaci.
- Výbor CHMP dospěl k závěru ohledně harmonizace kontraindikací spojených s podáváním fosfomycin-trometamolu. Výbor CHMP rovněž přezkoumal stávající údaje o nežádoucích účincích pozorovaných při podávání fosfomycin-trometamolu granulí pro perorální roztok a usoudil, že tato rizika lze minimalizovat vhodnými upozorněními a doporučeními v informacích o přípravku. Rovněž usoudil, že je nutné aktualizovat také farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informacích o přípravku.

Fosfomycin calcium pro perorální podání

- Pokud jde o fosfomycin calcium pro perorální podání, výbor CHMP usoudil, že ve světle všech dostupných údajů nebyla účinnost a bezpečnost u indikací „léčba gastrointestinálních a kožních infekcí“ prokázána, a proto je poměr přínosů a rizik těchto indikací nepříznivý. Pokud jde o léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest u žen, zůstává poměr přínosů a rizik této indikace příznivý pod podmínkou, že držitelé rozhodnutí o registraci dále charakterizují farmakokinetický profil a potvrdí účinnost přípravku fosfomycin calcium při léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u dospělých žen.

Fosfomycin pro intramuskulární podání

- Vzhledem k nedostatečným údajům na prokázání účinnosti a bezpečnosti výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik intramuskulárního fosfomycinu je nepříznivý, a registrace příslušných léčivých přípravků by proto měly být pozastaveny. Ke zrušení pozastavení by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.

Stanovisko výboru CHMP

Na základě výše uvedených skutečností výbor usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin prášek pro infuzní roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

Vzhledem k výše uvedenému výbor rovněž usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin 3 g granule pro perorální roztok zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku a za předpokladu splnění podmínky registrace. Za účelem další podpory dvoudávkového dávkování v indikaci „perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty“ získáním dalších důkazů o farmakokinetice a farmakodynamice fosfomycin-trometamolu při tomto režimu dávkování v této indikaci by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést studii fáze I u zdravých dobrovolníků, včetně farmakokinetické a farmakodynamické analýzy, a předložit její výsledky.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrací přípravků fosfomycin prášek pro infuzní roztok a fosfomycin 3 g granule pro perorální roztok.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor dále usuzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku fosfomycin calcium pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu splnění podmínky v registraci pro indikaci léčba nekomplikovaných IMC u dospělých žen. Za účelem další charakterizace farmakokinetického profilu a účinnosti přípravku fosfomycin calcium při léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest u žen by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci provést farmakokinetickou studii včetně analýzy populační farmakokinetiky a farmakokinetické-farmakodynamické analýzy a klinické hodnocení non-inferiority v indikaci nekomplikované infekce močových cest u dospělých žen a předložit jejich výsledky.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace přípravku fosfomycin calcium pro perorální podání.

Kromě toho má výbor rovněž za to, že poměr přínosů a rizik přípravků fosfomycin pro intramuskulární podání a fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavení registrací přípravků fosfomycin pro intramuskulární podání a fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok.

Ke zrušení pozastavení registrace přípravku fosfomycin pro intramuskulární podání držitel(é) rozhodnutí o registraci předloží vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.

Ke zrušení pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících fosfomycin 2 g granule pro perorální roztok by měl(i) držitel(é) rozhodnutí o registraci předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání příznivého poměru přínosů a rizik léčivého přípravku v uvedené indikaci.