

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Behandling af bakterieinfektioner er over hele verden vanskeliggjort af den globale spredning af multiresistente (MDR) eller ekstensivt multiresistente (XDR) grampositive og gramnegative patogener og manglen på udvikling af nye antibiotika, der virker mod sådanne multiresistente og ekstensivt multiresistente bakterier. Implementering af alternative behandlingsstrategier, såsom revurdering af ældre antibiotiske midler, er derfor nødvendigt som svar på udviklingen af antimikrobiel resistens. I den forbindelse er interessen for fosfomycin gennem de seneste år steget på grund af stoffets unikke virkningsmekanisme og kemiske struktur, der gør, at krydsresistens ikke er almindeligt. Det giver mulighed for additiv og synergistisk aktivitet med andre antibiotika. Desuden er der væsentlige forskelle mellem produktinformationerne for fosfomycinholdige lægemidler i EU's medlemsstater, navnlig med hensyn til godkendte indikationer og dosering, hvilket nødvendiggør en harmonisering.

Generelt er der behov for en ny vurdering af benefit/risk-forholdet for de godkendte indikationer i lyset af den aktuelle videnskabelige viden. Desuden er det nødvendigt at foretage en ny vurdering af den passende dosis og behandlingsvarighed for perorale, intravenøse og intramuskulære formuleringer samt af relevansen af oplysningerne om sikkerhed og farmakologiske egenskaber.

Den 7. december 2018 indledte den tyske kompetente nationale myndighed (BfArM) derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte problemstillinger for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende fosfomycin og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Efter at have gennemgået alle de foreliggende data og under hensyntagen til den aktuelle kliniske praksis og anbefalingerne i de gældende kliniske retningslinjer finder CHMP samlet set, at fosfomycin fortsat er en vigtig behandlingsmulighed. Benefit/risk-forholdet for fosfomycinholdige lægemidler beskrives i det følgende.

Fosfomycin, pulver til infusionsvæske, opløsning

For fosfomycin, pulver til infusionsvæske, opløsning, der er beregnet til intravenøs administration, er benefit/risk-forholdet for følgende indikationer i alle aldersgrupper fortsat positivt, når det ikke anses for hensigtsmæssigt at bruge de antibakterielle midler, der normalt anbefales til indledende behandling:

- **Komplicerede urinvejsinfektioner**

Selvom de kliniske data for brug af intravenøst fosfomycin ved komplicerede urinvejsinfektioner er begrænsede, konkluderer CHMP, at intravenøst fosfomycin har et positivt benefit/risk-forhold, når man ser på disse kliniske data i sammenhæng med fosfomycins farmakokinetiske egenskaber (navnlig dets fordeling til nyrerne og blæren), dets gode *in vitro*-aktivitet mod urinvejspatogener (herunder multiresistente) og dets acceptable sikkerhedsprofil.

- **Infektøs endokarditis**

Selvom effektdata fra kliniske forsøg er begrænsede, konkluderer CHMP, at intravenøst fosfomycin har et positivt benefit/risk-forhold ved behandling af bakteriel endokarditis, når man ser på disse kliniske data i sammenhæng med fosfomycins farmakokinetiske egenskaber, dets gode *in vitro*-aktivitet mod sygdomsfremkaldende patogener og dets acceptable sikkerhedsprofil.

- **Knogle- og ledinfektioner**

Indikationen "knogle- og ledinfektioner" er tilstrækkeligt understøttet af kliniske data. Fosfomycin diffunderer godt ind i knoglevæv, hvor det når høje koncentrationer, og udviser fremragende aktivitet mod de primære sygdomsfremkaldende patogener MSSA og MRSA; stoffet har en acceptabel sikkerhedsprofil. CHMP konkluderer derfor, at intravenøst fosfomycin har et positivt benefit/risk-forhold i denne indikation.

- **Hospitals erhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni**

Nosokomielle infektioner i de nedre luftveje, luftvejsinfektioner og lungeabscesser var blandt indikationerne for intravenøst fosfomycin. Pneumoni opdeles generelt i hospitals erhvervet pneumoni, respiratorassocieret pneumoni og samfundserhvervet pneumoni, der repræsenterer forskellige kategorier.

Infektioner i de nedre luftveje (især hospitals erhvervet og respiratorassocieret pneumoni) er en livstruende tilstand, der kræver hurtig iværksættelse af antimikrobiel behandling.

Selvom de foreliggende kliniske data, der understøtter brugen af fosfomycin ved hospitals erhvervet pneumoni og respiratorassocieret pneumoni, stammer fra ikkekontrollerede eller retrospektive studier, anser CHMP benefit/risk-forholdet i denne indikation for at være positivt, når disse data ses i sammenhæng med stoffets gode penetration i lungevæv, dets mikrobiologiske aktivitet mod patogener i de nedre luftveje og dets acceptable sikkerhedsprofil.

Derimod foreligger der ikke tilstrækkelige data til at fastslå virkningen af intravenøst fosfomycin ved behandling af samfundserhvervet pneumoni. CHMP konkluderer derfor, at benefit/risk-forholdet for intravenøst fosfomycin i denne indikation er negativt.

- **Komplicerede infektioner i hud og bløddele**

Selvom effektdata fra kliniske forsøg er begrænsede ved behandling af komplicerede infektioner i hud og bløddele, konkluderer CHMP, at intravenøst fosfomycin har et positivt benefit/risk-forhold i denne indikation, når disse kliniske data ses i sammenhæng med fosfomycins farmakokinetiske egenskaber (navnlig dets gode fordeling i den interstitielle væske i bløddele), dets gode *in vitro*-aktivitet mod sygdomsfremkaldende patogener i denne indikation og dets acceptable sikkerhedsprofil.

- **Bakteriel meningitis**

De godkendte indikationer for intravenøst fosfomycin omfatter infektioner i centralnervesystemet, herunder bakteriel meningitis, meningitis, encephalitis og hjerneabscesser.

De kliniske data for brug af fosfomycin til behandling af infektioner i centralnervesystemet er begrænsede, men set i sammenhæng med de farmakokinetiske data (god penetration gennem blod-hjerne-barrieren) og de farmakodynamiske egenskaber (antimikrobiel aktivitet mod relevante patogener) for fosfomycin og stoffets acceptable sikkerhedsprofil finder CHMP, at benefit/risk-forholdet i denne indikation er positivt.

- **Komplicerede intraabdominale infektioner**

På trods af den begrænsede evidens finder CHMP, at virkningen af intravenøst fosfomycin er fastslået ved behandling af komplicerede intraabdominale infektioner, når det gives i kombination med andre antibakterielle midler, baseret på de foreliggende kliniske data, stoffets antibakterielle spektrum og dets potentielle anvendelse ved behandling af intraabdominale abscesser, der ikke kan fjernes ved operation. I betragtning af stoffets acceptable sikkerhedsprofil konkluderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for intravenøst fosfomycin i denne indikation er positivt.

- **Manifest eller formodet bakteriæmi ved en af ovennævnte infektioner**

Selvom den kliniske evidens for virkningen af intravenøst fosfomycin ved behandling af bakteriæmi er moderat, finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for intravenøst fosfomycin i denne indikation er positivt, i betragtning af hvor alvorlig denne tilstand er, samt af at fosfomycin er aktivt mod størstedelen af de klinisk relevante patogener, såsom *S. aureus*, *E. coli* og *Klebsiella* spp., at stoffet opnår høje serumkoncentrationer, og at sikkerhedsprofilen er acceptabel.

CHMP vurderer, at benefit/risk-forholdet er negativt i følgende indikationer:

- **Infektioner i de øvre luftveje og mellemørebetændelse**

Infektioner af de øvre luftveje omfatter forskellige sygdomsmønstre, herunder bakteriel bihulebetændelse, faryngitis, laryngitis og mellemørebetændelse.

Der er ikke fremlagt kliniske data, som i tilstrækkelig grad fastslår virkning af intravenøst fosfomycin i indikationer, der involverer infektioner i de øvre luftveje. Desuden omfatter disse infektioner ikke alvorlige eller livstruende infektioner med begrænsede behandlingsmuligheder eller infektioner, der enten er selvbegrænsende eller kan behandles med andre antibiotika som anbefalet i de respektive vejledninger.

I betragtning af virkningen af intravenøst fosfomycin og karakteristikaene for de omfattede tilstande (milde og/eller selvbegrænsende) finder CHMP samlet set, at benefit/risk-forholdet ved øre-, næse- og halsinfektioner er negativt.

- **Oftalmologiske infektioner**

Oftalmologiske infektioner som bakteriel konjunktivitis er typisk selvbegrænsende sygdomme, der normalt behandles med topiske antibiotika. Da disse infektioner anses for mindre infektioner, der kan behandles med en lang række topiske antibiotika i overensstemmelse med de gældende vejledninger, er brug af fosfomycin ved disse infektioner ikke hensigtsmæssigt.

Der er kun ringe klinisk evidens tilgængelig for brugen af intravenøst fosfomycin i forbindelse med oftalmologiske infektioner. CHMP finder ikke, at virkningen i disse indikationer er tilstrækkeligt påvist.

I betragtning af de foreliggende data for intravenøst fosfomycin og karakteristikaene for de pågældende tilstande (milde og/eller selvbegrænsende) er benefit/risk-forholdet i disse indikationer negativt.

- **Perioperative infektioner**

Termen perioperativ/postoperativ infektion anses for medicinsk uspecifik. Postoperative infektioner afhænger af indgrebstypen, herunder de vigtigste patogener for den pågældende kropsdel, og kan således have forskellige karakteristika. Virkningen er ikke fastslået i denne brede terapeutiske indikation. Derfor anses benefit/risk-forholdet for at være negativt.

- **Indikationer baseret på fosfomycins antibakterielle aktivitet og farmakokinetiske egenskaber, indikationer, der er begrænset til alvorlige infektioner forårsaget af mikroorganismer, som er defineret som følsomme ift. farmakodynamik, og methicillinresistent stafylokokmeningitis**

Hvad angår disse tre indikationer, vurderer CHMP, at der ikke er beskrevet nogen specifikke indikationer til definition af målsygdommen i pkt. 4.1. Dette anses således for at være en meget uspecifik beskrivelse af de terapeutiske indikationer og opfylder ikke retningslinjerne i

hverken *SmPC Guideline (Revision 2, 2009)* eller *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*.

Der er ikke påvist nogen klinisk effekt i disse uspecifikke indikationer, og derfor er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for intravenøst fosfomycin i disse indikationer er negativt.

- **Svære infektioner i andre organsystemer som følge af fosfomycinfølsomme, gramnegative patogener (se pkt. 5.1) med begrænsede terapeutiske muligheder**

Denne indikation omfatter kun den målrettede behandling, når følsomheden for intravenøst fosfomycin er bekræftet før administration, og brugen er begrænset til infektioner, hvor udvalget af egnede antimikrobielle behandlingsmuligheder i sig selv er begrænset (f.eks. pga. begrænset farmakokinetisk adgang til vævet ved alvorlige infektioner i øjnene, ørerne, næsen, halsen, prostata eller galdegangene med eller uden abscesdannelse). Selvom dette kan gælde i enkeltstående kliniske situationer med begrænsede behandlingsmuligheder, og der potentielt kan være et klinisk behov for intravenøst fosfomycin, konkluderer CHMP, at denne indikation er for bred, og at de begrænsede kliniske data, der er tilgængelige, ikke er tilstrækkelige til at påvise effekt. Derfor er benefit/risk-forholdet i denne indikation negativt.

CHMP har også gennemgået doseringsregimet for intravenøst fosfomycin i de forskellige godkendte indikationer og patientunderpopulationer. Et doseringsregime på 12 (16)-24 g/dag er begrundet for alle godkendte indikationer hos voksne og unge over 12 år med normal nyrefunktion og let til moderat nedsat nyrefunktion, idet den individuelle dosis skal bestemmes ud fra infektionens sværhedsgrad og placering, patientens kliniske situation (organfunktion, tolerabilitet og følgesygdomme) og patogenets følsomhed, og idet effekten af eksisterende doseringsregimer skal bekræftes. Doseringsanbefalingen for den pædiatriske population er yderligere vurderet på grundlag af farmakokinetiske modeller og bør baseres på alder og legemsvægt. Det skal bemærkes, at den farmakokinetiske model (NAD/PBPK-modellen), der er anvendt til den farmakokinetiske modellering og simulering, rummer en række begrænsninger, især hvad angår variabilitet. Det anbefales derfor at optimere den farmakokinetiske model. Denne opdaterede model bør anvendes ved genberegning af de farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser for den pædiatriske population, så snart der foreligger flere kliniske farmakokinetiske data (GARDP-samarbejdsprojektet).

Nye advarsler er blevet tilføjet i produktresuméets pkt. 4.4 vedrørende behovet for kombinationsbehandling for at reducere risikoen for resistensselektion og fremhæve behovet for at overvåge natrium- og kaliumniveauet på grund af risikoen for natriumoverbelastning i forbindelse med infusion af intravenøst fosfomycin.

CHMP har også gennemgået de eksisterende data om bivirkninger, der er observeret ved intravenøst fosfomycin. CHMP finder, at disse risici kan minimeres gennem passende advarsler og anbefalinger i produktinformationen. Sluttelig er der foretaget ændringer i pkt. 5.1 og 5.2 for at afspejle de aktuelle farmakokinetiske og farmakodynamiske data, herunder grænseværdier ved følsomhedstest og prævalens af erhvervet resistens.

Alt i alt er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for fosfomycin, pulver til infusionsvæske, opløsning, fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer indarbejdes i produktinformationen som fastlagt i bilag III til denne udtalelse. Markedsføringstilladelserne bør ændres i overensstemmelse hermed.

Fosfomycintrometamol granulat til oral opløsning (2 g og 3 g)

Benefit/risk-forholdet for fosfomycintrometamol anses for at være positivt i de følgende indikationer:

- **Ukompliceret cystitis hos kvinder og unge piger**

Benefit/risk-forholdet for fosfomycintrometamol anses for at være positivt i indikationen ukompliceret cystitis hos kvinder og unge piger. De foreliggende data viser, at effekten af fosfomycin er påvist ved behandling af cystitis hos ikke-gravide kvinder. Den korte behandling med en enkelt dosis er forbundet med høj kompliance, og sikkerhedsprofilen er acceptabel. På grund af fosfomycins unikke virkningsmekanisme vurderes risikoen for krydsresistens at være relativt lav. I betragtning af de foreliggende videnskabelige data er indikationen *behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner (akut cystitis) hos kvinder* begrundet for fosfomycin som enkeltdosis.

Hvad angår relevansen af en enkeltdosis på 3 g fosfomycintrometamol til behandling af ukompliceret cystitis hos præmenopausale kvinder, indikerer de foreliggende mikrobiologiske og kliniske evidensbaserede data fra kontrollerede randomiserede forsøg og en metaanalyse aktuelt, at en enkelt dosis på 3 g fosfomycintrometamol er den mest hensigtsmæssige dosis til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder og unge piger. Baseret på de foreliggende data er det begrundet ikke at specificere en nedre vægtgrænse på 50 kg i produktinformationen for peroralt fosfomycin.

- **Perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi hos voksne mænd**

CHMP vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at fastslå effekt og sikkerhed ved fosfomycin i den brede indikation "periprocedural profylakse mod urinvejsinfektioner før kirurgiske og transuretrale diagnostiske procedurer" (se drøftelsen nedenfor vedrørende indikationer med negativt benefit/risk-forhold for fosfomycintrometamol).

Hvad angår den snævre indikation "perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi", finder CHMP dog, at der er tilstrækkelig evidens til at understøtte et positivt benefit/risk-forhold i denne indikation.

En række forskellige infektiøse komplikationer kan forekomme efter transrektal prostatabiopsi, herunder asymptomatisk bakteriuri, urinvejsinfektion og prostatitis, nogle gange sammen med bakteriæmi og sepsis. Antimikrobiel profylakse anbefales hos patienter, der gennemgår transrektal prostatabiopsi, da det reducerer forekomsten af disse komplikationer væsentligt.

Alle foreliggende publikationer fra kliniske studier med forskellige urologiske procedurer, hvor fosfomycin er blevet anvendt, er blevet fremlagt og gennemgået. Det er i alle studierne påvist, at fosfomycintrometamol er effektivt i et todosisregime til forebyggelse af infektiøse komplikationer efter disse procedurer. Gennemgangen har også omfattet tre uafhængigt udførte metaanalyser, hvor man sammenligner virkningen af fosfomycintrometamol med virkningen af fluoroquinoloner ved profylaktisk anvendelse ved transrektal prostatabiopsi. I alle tre analyser konkluderes det, at patienter, der får fosfomycintrometamol, har lavere sandsynlighed for at udvikle infektioner.

Som følge af fordelene ved brug af kemoprofylakse i urologiske procedurer, de foreliggende kliniske data, fosfomycins penetration i prostatavæv og den lave resistens hos *E. coli* (det mest fremtrædende patogen ved infektioner efter transrektal prostatabiopsi) vurderes fosfomycin at være et værdifuldt terapeutisk alternativ ved perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi, navnlig i lyset af den voksende resistens over for andre stoffer, herunder især de fluoroquinoloner, der typisk anvendes ved transrektal prostatabiopsi.

Den foreslåede doseringsplan, hvor første dosis administreres 3 timer før påbegyndelse af proceduren, er velbegrundet. Administrationen af den anden dosis 24 timer efter proceduren er imidlertid ikke blevet undersøgt grundigt i de indsendte farmakokinetiske studier. Desuden omfatter ingen af studierne en sammenligning af et regime bestående af 1 dosis fosfomycin med et regime bestående af 2 doser.

Todosisregimet, dvs. et brev med 3 g tre timer før proceduren og et brev med 3 g 24 timer efter proceduren, i overensstemmelse med det aktuelle godkendte doseringsregime, er fortsat acceptabelt. Det er dog nødvendigt at fremskaffe yderligere evidens, hvor man sammenligner administration af én dosis fosfomycin med to doser, for at bekræfte det aktuelle regime.

Alt i alt vurderes benefit/risk-forholdet i indikationen "perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi" at være positivt under forudsætning af, at der indsendes yderligere data til bedre karakterisering af doseringsplanens egnethed, navnlig et fase 1-studie hos raske forsøgspersoner, herunder farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser (se bilag IV til denne udtalelse). Disse farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser bør udføres i henhold til *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products* (EMA/CHMP/594085/2015).

Følgende indikationer for fosfomycintrometamol vurderes at have et negativt benefit/risk-forhold:

- **Postoperativ behandling af urinvejsinfektioner**

Der foreligger ingen relevante data om brugen af fosfomycin mod postoperative infektioner. De medtagne publikationer er alle retrospektive gennemgange af ikke-kontrollerede kliniske forsøg, observationsstudier eller kohortestudier. De indeholder ingen evidens, der begrundes brugen af fosfomycin mod postoperative urinvejsinfektioner. Der er ikke fremlagt andre kliniske data, som giver CHMP mulighed for at konkludere, at benefit/risk-forholdet for fosfomycin til postoperativ behandling af urinvejsinfektioner er positivt. Virkningen i denne indikation er således ikke påvist, og derfor er benefit/risk-forholdet negativt.

- **Svær asymptomatisk bakteriuri**

Der foreligger ingen data fra publicerede, kontrollerede eller ikke-kontrollerede kliniske studier eller publicerede gennemgange af fordelene ved peroral fosfomycinbehandling og/eller de mulige risici ved fosfomycinbehandling hos kvindelige patienter med asymptomatisk bakteriuri. Alt i alt vurderes benefit/risk-forholdet for peroral fosfomycinbehandling mod asymptomatisk bakteriuri at være negativt i betragtning af manglen på effektdata i denne indikation, fosfomycins sikkerhedsprofil og sygdomstilstanden.

- **Akut bakterielt uretrovesikalt syndrom**

Der foreligger ingen relevante data, der understøtter et positivt benefit/risk-forhold for brugen af fosfomycin i denne indikation. Virkningen i denne indikation er således ikke påvist, og derfor er benefit/risk-forholdet negativt.

- **Uspecifik urethritis**

På grund af manglen på relevante data, der understøtter brugen af fosfomycintrometamol mod uspecifik urethritis, og i betragtning af, at patogenspektret ved ikke-gonokokrelateret urethritis ikke er følsomt for fosfomycin, vurderer CHMP, at virkningen i denne indikation ikke er påvist, og at benefit/risk-forholdet derfor er negativt.

- **Recidiverende urinvejsinfektioner**

Ud fra svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelse anses langvarig brug (6-12 måneder) af fosfomycin til forebyggelse af recidiverende infektioner i de nedre urinveje ikke for begrundet. Der er ikke identificeret overbevisende effektdata eller farmakokinetiske/farmakodynamiske data til støtte for denne flerdosisindikation. Virkningen i denne indikation er således ikke påvist, og derfor er benefit/risk-forholdet negativt.

- **Periprocedural profylakse (bred indikation)**

Den samlede gennemgang af de foreliggende videnskabelige data indikerer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at støtte den brede indikation "periprocedural profylakse mod urinvejsinfektioner før kirurgiske og transurethrale diagnostiske procedurer" som følge af metodebegrænsninger og forskellige doseringer i de pågældende studier. Virkningen ved denne indikation vurderes således ikke at være påvist, og benefit/risk-forholdet for peroral anvendelse af fosfomycin i flerdosisregimer er derfor negativt.

- **Akut ukompliceret urinvejsinfektion hos børn**

Der er aktuelt ikke tilstrækkelige data fra kliniske forsøg, som er udført med acceptabel metodemæssig studiekvalitet, til at begrunde behandling af akut ukompliceret urinvejsinfektion hos børn i alderen 6-12 år med en enkelt dosis på 2 g fosfomycintrometamol. Desuden er de nødvendige forudsætninger for ekstrapolering af de foreliggende data fra voksne til børn ikke opfyldt. Virkningen i denne indikation er således ikke påvist, og derfor er benefit/risk-forholdet negativt.

- **Asymptomatisk bakteriuri og akut cystitis under graviditet**

Evidensen fra kliniske studier med hensyn til administration af peroral fosfomycin hos underpopulationen af gravide kvinder er aktuelt for begrænset, både hvad angår sikkerhed og effekt, til at fastslå et positivt benefit/risk-forhold, der kan retfærdiggøre en mærkning i pkt. 4.1. Desuden er der ikke tilstrækkelig evidens til at fastslå en relevant behandlingsvarighed og dosis. Virkningen i denne indikation er således ikke påvist, og derfor er benefit/risk-forholdet negativt.

På grund af væsentlige forskelle i pkt. 4.3 for de forskellige produkter har CHMP gennemgået de aktuelt foreliggende oplysninger og harmoniseret de kontraindikationer, der er for brug af fosfomycintrometamol. CHMP har også gennemgået de eksisterende data om bivirkninger, der er observeret ved fosfomycintrometamol. CHMP finder, at disse risici kan minimeres gennem passende advarsler og anbefalinger i produktinformationen. Sluttelig er der foretaget ændringer i pkt. 5.1 og 5.2 for at afspejle de aktuelle farmakokinetiske og farmakodynamiske data, herunder grænseværdier ved følsomhedstest og prævalens af erhvervet resistens.

Alt i alt er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for fosfomycintrometamol 3 g, granulat til mikstur, opløsning, fortsat er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at de vedtagne ændringer indarbejdes i produktinformationen som fastlagt i bilag III til denne udtalelse. Markedsføringstilladelseerne bør ændres i overensstemmelse hermed.

Som følge af sletningen af indikationen *akutte ukomplicerede urinvejsinfektioner hos børn* vurderer CHMP også, at lægemidler indeholdende fosfomycin 2 g, granulat til mikstur, opløsning, bør suspenderes, indtil betingelserne for at hæve suspenderingen af markedsføringstilladelsen er opfyldt som fastlagt i bilag V til denne udtalelse.

Fosfomycinkalcium til peroral anvendelse

Fosfomycinkalcium er godkendt til behandling af urinvejsinfektioner, ukomplicerede gastrointestinale infektioner og dermatologiske infektioner. I henhold til produktresuméet er dosis hos voksne i alle tre indikationer 500 mg til 1 g hver 8. time (1-2 kapsler eller 10-20 ml suspension hver 8. time).

På grund af forskelle i de farmakokinetiske egenskaber er det begrænset, i hvilket omfang man kan ekstrapolere de eksisterende data vedrørende sikkerheden og effekten ved fosfomycintrometamol til fosfomycinkalcium. Oplysningerne vedrørende den anbefalede dosis for fosfomycintrometamol kan ikke anvendes for fosfomycinkalcium på grund af forskellig farmakokinetik. Derudover foreligger der ikke

oplysninger, som retfærdiggør den mærkede doseringsanbefaling for fosfomycinkalcium (multiple doser).

De fremlagte data vedrørende koncentrationen af fosfomycinkalcium i urin er ekstrapoleret fra data, der er publiceret for fosfomycintrometamol, og skal derfor fortolkes med forsigtighed.

Hvad angår de indsendte sikkerhedsoplysninger, kan det antages, at sikkerhedsprofilen for fosfomycintrometamol og fosfomycinkalcium er ensartet, muligvis med flere gastrointestinale bivirkninger for fosfomycinkalcium som følge af en ringere absorption.

For indikationerne ukomplicerede gastrointestinale infektioner og dermatologiske infektioner er der ikke identificeret nogen kliniske studier af fosfomycinkalcium, hvor effekt, sikkerhed og relevant doseringsregime er undersøgt. Da fosfomycintrometamol ikke er godkendt i disse indikationer, er ekstrapolering af data til fosfomycinkalcium ikke muligt. Alt i alt må det konkluderes, at der aktuelt ikke foreligger data, som støtter brug af fosfomycinkalcium til behandling af gastrointestinale og dermatologiske infektioner.

I lyset af manglen på data for virkning og sikkerhed i indikationerne behandling af gastrointestinale og dermatologiske infektioner konkluderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for disse indikationer er negativt.

Hvad angår indikationen "behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder", konkluderer CHMP på trods af de begrænsede data for fosfomycinkalciums farmakokinetik og virkning, at der i betragtning af de foreliggende data vedrørende fosfomycinkalcium og stoffets positive sikkerhedsprofil er tilstrækkelig evidens til at fastslå et positivt benefit/risk-forhold i denne indikation. Som følge af begrænsningerne i de foreliggende data forudsætter markedsføringstilladelse for produkter, der indeholder fosfomycinkalcium til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner, at der indsendes yderligere data til bedre karakterisering af den farmakokinetiske profil, herunder bekræftelse af den hensigtsmæssige dosis, og virkningen af fosfomycinkalcium til behandling af ukompliceret urinvejsinfektion hos voksne kvinder (se bilag IV til denne udtalelse).

Indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder fosfomycinkalcium, skal forpligte sig til:

- at fremlægge resultater af det planlagte farmakokinetiske studie og analysen af farmakokinetik, farmakodynamik og populationsfarmakokinetik for den nationale kompetente myndighed inden for 16 måneder efter afslutning af indbringelsesproceduren og før påbegyndelse af noninferioritetsstudiet
- at fremlægge den endelige studieprotokol for noninferioritetsstudiet i indikationen ukompliceret urinvejsinfektion hos voksne kvinder for den nationale kompetente myndighed inden for 18 måneder efter afslutning af indbringelsesproceduren under hensyn til resultaterne af det farmakokinetiske studie og analysen af farmakokinetik, farmakodynamik og populationsfarmakokinetik. Den endelige studieprotokol bør indsendes før påbegyndelse af noninferioritetsstudiet.

Hvad angår fosfomycintrometamol, vurderes benefit/risk-forholdet i indikationen "akut kompliceret urinvejsinfektion hos børn" at være negativt, da der er utilstrækkelig kliniske evidens for brug hos børn. I betragtning af, at der ikke er fremlagt yderligere data for fosfomycinkalcium i denne population, er benefit/risk-forholdet for fosfomycinkalcium til behandling af ukompliceret urinvejsinfektion hos børn negativt.

Fosfomycin til intramuskulær anvendelse

Dette lægemiddel er indiceret til behandling af infektioner i urinveje, kønsorganer, luftveje og væv forårsaget af mikroorganismer, der er følsomme over for fosfomycin (jf. produktresuméet for Fosfocina).

Der er imidlertid ikke fremlagt relevante kliniske data (herunder for farmakokinetik, virkning og sikkerhed) til støtte for denne administrationsvej for fosfomycin i forbindelse med indbringelsesproceduren, og der mangler evidens for fosfomycin til intramuskulær anvendelse. De foreliggende data for intramuskulær anvendelse af fosfomycin er meget knappe, og denne anvendelse understøttes således ikke på tilfredsstillende vis af de publicerede resultater til dato.

I betragtning af ovenstående vurderes benefit/risk-forholdet for intramuskulær fosfomycin at være negativt. CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelsen for fosfomycinholdige lægemidler til intramuskulær anvendelse, indtil betingelserne for at hæve suspenderingen, jf. bilag V til denne udtalelse, er opfyldt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) gennemførte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for fosfomycinholdige lægemidler.
- CHMP vurderede alle de oplysninger og svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremsendt på skrift og afgivet under en mundtlig høring, samt udfaldet af samrådet med arbejdsgruppen vedrørende smitsomme sygdomme.

Fosfomycin pulver til infusionsvæske, opløsning (intravenøst fosfomycin)

- I betragtning af de foreliggende kliniske data og en acceptabel sikkerhedsprofil er benefit/risk-forholdet for fosfomycin pulver til infusionsvæske, opløsning, (intravenøst fosfomycin) fortsat positivt ved behandling for komplicerede urinvejsinfektioner, infektiøs endokarditis, knogle- og ledinfektioner, hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni, komplicerede infektioner i hud og bløddele, bakteriel meningitis, komplicerede intraabdominale infektioner og bakteræmi, der forekommer i forbindelse med, eller formodes at være relateret til, enhver af de førnævnte infektioner, når det vurderes uhensigtsmæssigt at anvende de antibakterielle midler, der normalt anbefales til den indledende behandling.
- CHMP vurderede, at de foreliggende data var tilstrækkelige til at understøtte revision af doseringsregimerne for intravenøst fosfomycin i de godkendte indikationer og patientunderpopulationer samt til at harmonisere punktet vedrørende særlige advarsler, herunder behovet for at tilføje nye advarsler for kombinationsbehandling og risiko for natriumoverbelastning. CHMP gennemgik også de eksisterende data om bivirkninger, der er observeret ved intravenøst fosfomycin, og konkluderede, at disse risici kunne minimeres gennem hensigtsmæssige advarsler og anbefalinger i produktinformationen. Det vurderedes tillige, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske data i produktinformationen også burde opdateres.

Fosfomycintrometamol granulat til oral opløsning (2 g og 3 g)

- Hvad angår fosfomycintrometamol 3 g, granulat til oral opløsning, var CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet fortsat var positivt ved behandling af akut ukompliceret cystitis hos kvinder og unge piger. CHMP vurderede også hensigtsmæssigheden af en enkelt dosis på 3 g fosfomycintrometamol i denne indikation. Der er aktuelt ikke tilstrækkelige data til at fastslå et positivt benefit/risk-forhold ved behandling af akut ukompliceret urinvejsinfektion hos børn i

alderen 6-12 år med en enkelt dosis på 2 g fosfomycintrometamol. Derfor konkluderede CHMP, at lægemidler indeholdende fosfomycin 2 g, granulat, burde suspenderes. For at få ophævet suspenderingen bør indehaveren af markedsføringstilladelse fremlægge relevant videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet i en given indikation.

- CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet i indikationen "perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi hos voksne mænd" var positivt, forudsat at indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse sørgede for yderligere karakterisering af todosisregimet gennem fremskaffelse af yderligere evidens om farmakokinetikken og farmakodynamikken for fosfomycintrometamol 3 g ved dette doseringsregime i denne indikation.
- CHMP besluttede, at kontraindikationerne for brug af fosfomycintrometamol skulle harmoniseres. CHMP gennemgik også de eksisterende data om bivirkninger, der er observeret ved fosfomycintrometamol, granulat til mikstur, opløsning, og konkluderede, at disse risici kunne minimeres gennem hensigtsmæssige advarsler og anbefalinger i produktinformationen. Det vurderedes tillige, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske data i produktinformationen også burde opdateres.

Fosfomycinkalcium til peroral anvendelse

- Med hensyn til fosfomycinkalcium til peroral anvendelse, konkluderede CHMP i lyset af de foreliggende data, at virkningen og sikkerheden i indikationerne "behandling af gastrointestinale og dermatologiske infektioner" ikke var fastslået, og at benefit/risk-forholdet i disse indikationer derfor var negativt. Hvad angår behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder, er benefit/risk-forholdet i denne indikation fortsat positivt, forudsat at der foretages en yderligere karakterisering af den farmakokinetiske profil, og at effekten af fosfomycinkalcium ved behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos voksne kvinder bekræftes.

Fosfomycin til intramuskulær anvendelse

- Da der ikke er tilstrækkelige data til at fastslå virkningen og sikkerheden, konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for intramuskulært fosfomycin var negativt, og at de pågældende lægemidler derfor burde suspenderes. For at få ophævet suspenderingen bør indehaveren af markedsføringstilladelse fremlægge relevant videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet i en given indikation.

CHMP's udtalelse

I lyset af ovenstående er udvalget af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for fosfomycin pulver til infusionsvæske, opløsning, fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

I lyset af ovenstående finder udvalget endvidere, at benefit/risk-forholdet for fosfomycin 3 g granulat til oral opløsning fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen, og at markedsføringstilladelsen gøres betinget. Med henblik på yderligere understøttelse af todosisregimet i indikationen "perioperativ antibiotikaproylakse ved transrektal prostatabiopsi" gennem fremskaffelse af yderligere evidens vedrørende farmakokinetikken og farmakodynamikken for fosfomycintrometamol ved dette dosisregime i denne indikation bør indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse gennemføre og indsende resultaterne af et fase 1-studie hos raske forsøgspersoner, der omfatter analyser af farmakokinetik og farmakodynamik.

Som følge heraf anbefaler udvalget ændring af betingelserne i markedsføringstilladelse for fosfomycin pulver til infusionsvæske, opløsning, og fosfomycin 3 g granulat til oral opløsning.

Desuden vurderer udvalget i lyset af ovenstående, at benefit/risk-forholdet for fosfomycinkalcium til peroral anvendelse fortsat er positivt under forudsætning af, at der indføres en betingelse for indikationen "behandling af ukompliceret urinvejsinfektion hos voksne kvinder". Med henblik på yderligere at karakterisere den farmakokinetiske profil og virkningen af fosfomycinkalcium ved behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder bør indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse gennemføre og indsende resultaterne af et farmakokinetisk studie, herunder analyser af populationsfarmakokinetik, farmakokinetik og farmakodynamik, og et noninferioritetsforsøg i indikationen ukomplicerede urinvejsinfektioner hos voksne kvinder.

Udvalget anbefaler som følge heraf en ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for fosfomycinkalcium til peroral anvendelse.

Udvalget vurderer desuden også, at benefit/risk-forholdet for fosfomycin til intramuskulær anvendelse og fosfomycin 2 g granulat til oral opløsning ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor suspendering af markedsføringstilladelse for fosfomycin til intramuskulær anvendelse og fosfomycin 2 g granulat til oral opløsning.

For at få ophævet suspenderingen af fosfomycin til intramuskulær anvendelse skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge hensigtsmæssig videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet i en given indikation.

For at få ophævet suspenderingen af fosfomycin 2 g granulat til oral opløsning skal indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge hensigtsmæssig videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet i en given indikation.