

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Η θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων παρεμποδίζεται παντού στον κόσμο από την παγκόσμια εξάπλωση θετικών κατά Gram και αρνητικών κατά Gram πολυανθεκτικών (MDR) ή εξαιρετικά ανθεκτικών παθογόνων (XDR) καθώς και από την μη ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών, δραστικών κατά των παραπάνω βακτηριδίων MDR και XDR. Κατά συνέπεια, απαιτείται η ανάπτυξη εναλλακτικών στρατηγικών θεραπείας, όπως η επαναξιολόγηση παλαιότερων αντιβιοτικών παραγόντων, ως απάντηση στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Στο πλαίσιο αυτό, το ενδιαφέρον για τη φωσφομυκίνη έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια λόγω του μοναδικού τρόπου δράσης και της χημικής δομής της που καθιστούν σπάνια την εμφάνιση διασταυρούμενης αντοχής. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν δυνατή τη συμπληρωματική και συνεργιστική δράση με άλλα αντιβιοτικά. Επιπλέον, οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν φωσφομυκίνη στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, ιδίως όσον αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις και τη δοσολογία τα οποία χρήζουν εναρμόνισης.

Συνολικά, απαιτείται επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των εγκεκριμένων ενδείξεων, αφού ληφθεί υπόψη η υπάρχουσα επιστημονική γνώση. Επιπλέον, πρέπει να επανεκτιμηθούν η κατάλληλη δόση και η διάρκεια της θεραπείας για τα πόσιμα, ενδοφλέβια και ενδομυϊκά σκευάσματα, καθώς και η επάρκεια των πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και τις φαρμακολογικές ιδιότητες.

Στις 7 Δεκεμβρίου 2018, η εθνική αρμόδια αρχή της Γερμανίας (Bfarm) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω στοιχείων αναφορικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φωσφομυκίνη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης**

Αφού επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα κλινική πρακτική και τις τρέχουσες συστάσεις των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, η CHMP έκρινε ότι η φωσφομυκίνη εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική επιλογή. Η σχέση κινδύνου/οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φωσφομυκίνη αναλύεται παρακάτω.

### **Σκόνη φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση**

Για την σκόνη φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση που προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τις ακόλουθες ενδείξεις παραμένει θετική για όλες τις ηλικιακές ομάδες, όταν η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως ως αρχική θεραπεία των παραπάνω ενδείξεων κρίνεται ακατάλληλη:

- **Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (cUTI)**

Αν και τα κλινικά δεδομένα που αφορούν τη χρήση ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης σε περιπτώσεις cUTI είναι περιορισμένα η CHMP, αφού εξέτασε τα εν λόγω κλινικά δεδομένα σε συνδυασμό με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φωσφομυκίνης (ιδίως την κατανομή της στους νεφρούς και στην ουροδόχο κύστη), την καλή *in vitro* δραστηριότητά της έναντι των παθογόνων του ουροποιητικού (συμπεριλαμβανομένων των MDR παθογόνων) και την αποδεκτή εικόνα ασφαλείας που διαθέτει, έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης στη θεραπεία των cUTI.

- **Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ)**

Αν και τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές είναι περιορισμένα η CHMP, αφού εξέτασε τα εν λόγω κλινικά δεδομένα σε συνδυασμό με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φωσφομυκίνης, την καλή *in vitro* δραστηριότητά της έναντι των νοσογόνων παθογόνων και την

αποδεκτή εικόνα ασφάλειάς της, έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης στη θεραπεία της βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας.

- **Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων**

Οι λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων που περιλαμβάνονται στις ενδείξεις υποστηρίζονται από επαρκή κλινικά δεδομένα. Επιπλέον, η φωσφομυκίνη διαχέεται ικανοποιητικά στον οστικό ιστό φτάνοντας σε υψηλές συγκεντρώσεις, παρουσιάζει εξαιρετική δραστικότητα έναντι των βασικών νοσογόνων παθογόνων MSSA και MRSA και διαθέτει αποδεκτή εικόνα ασφάλειας. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η ενδοφλέβια φωσφομυκίνη διαθέτει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

- **Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP)**

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και το πνευμονικό απόστημα συμπεριλήφθηκαν στις ενδείξεις της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης. Υπάρχει μια γενική ταξινόμηση της πνευμονίας σε HAP, VAP και πνευμονία της κοινότητας (CAP), η καθεμία από τις οποίες αποτελεί ξεχωριστή οντότητα. Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (κυρίως οι HAP/VAP) αποτελούν μια απειλητική για τη ζωή πάθηση που απαιτεί ταχεία έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής.

Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση φωσφομυκίνης για HAP/VAP προέρχονται από μη ελεγχόμενες ή αναδρομικές μελέτες, όταν τα εν λόγω δεδομένα εξετάζονται σε συνδυασμό με την καλή διείσδυση της φωσφομυκίνης στον πνευμονικό ιστό, τη μικροβιολογική δραστικότητά της έναντι των παθογόνων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και την αποδεκτή εικόνα ασφάλειας που παρουσιάζει, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται θετική από την CHMP.

Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης στη θεραπεία της CAP. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε αρνητική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

- **Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI)**

Αν και τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές σχετικά με τη θεραπεία των cSSTI είναι περιορισμένα, η CHMP, αφού εξέτασε τα εν λόγω κλινικά δεδομένα σε συνδυασμό με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φωσφομυκίνης (ιδίως την καλή κατανομή της στο διάμεσο υγρό των μαλακών μορίων), την επαρκή *in vitro* δραστικότητά της έναντι των νοσογόνων παθογόνων των cSSTI και την αποδεκτή εικόνα ασφάλειας που διαθέτει, έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

- **Βακτηριακή μηνιγγίτιδα**

Στις ενδείξεις για τις οποίες έχει εγκριθεί η χορήγηση ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης, συμπεριλήφθηκαν οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, όπως η βακτηριακή μηνιγγίτιδα, η μηνιγγίτιδα, η εγκεφαλίτιδα και το απόστημα εγκεφάλου.

Τα κλινικά δεδομένα που αφορούν τη χρήση φωσφομυκίνης για λοιμώξεις του ΚΝΣ είναι περιορισμένα, αλλά συνυπολογίζοντας τα φαρμακοκινητικά δεδομένα (καλή διείσδυση στον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό) και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι των σχετικών παθογόνων) της φωσφομυκίνης, καθώς και την αποδεκτή εικόνα ασφάλειας που παρουσιάζει, η CHMP έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της φωσφομυκίνης για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

- **Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI)**

Παρά τα περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία, η CHMP εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης, όπως διαπιστώθηκε κατά τη θεραπεία cIAI σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες, βάσει των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, του αντιβακτηριακού φάσματος της φωσφομυκίνης και της πιθανής χρήσης της για τη θεραπεία ενδοκοιλιακών αποστημάτων που δεν μπορούν να θεραπευθούν με χειρουργική επέμβαση. Αφού έλαβε υπόψη και την αποδεκτή εικόνα ασφάλειάς της, η CHMP έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης για αυτή την ένδειξη.

- **Βακτηριαμία που συνδέεται, ή πιθανολογείται ότι συνδέεται, με οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες λοιμώξεις**

Παρόλο που η κλινική τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης στη θεραπεία της βακτηριαμίας είναι περιορισμένη, λαμβανομένου υπόψη του γεγονότος ότι πρόκειται για μια σοβαρή πάθηση, ότι η φωσφομυκίνη είναι δραστική έναντι της πλειονότητας των κλινικά σημαντικών παθογόνων, όπως τα *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. κ.λπ., ότι φτάνει σε υψηλά επίπεδα στον ορό του αίματος και ότι παρουσιάζει αποδεκτή εικόνα ασφάλειας, η CHMP έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης για αυτή την ένδειξη.

Για τις ακόλουθες ενδείξεις, η CHMP εκτιμά ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική:

- **Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και μέση ωτίτιδα**

Οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνουν διαφορετικούς τύπους νόσων που σχετίζονται με το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, όπως είναι η βακτηριακή ιγμορίτιδα, η φαρυγγίτιδα, η λαρυγγίτιδα ή η μέση ωτίτιδα.

Δεν έχουν υποβληθεί κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν επαρκώς την αποτελεσματικότητα της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης σε ενδείξεις λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, οι λοιμώξεις αυτές δεν αποτελούν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Είναι αυτοπεριοριζόμενες ή επαρκώς αντιμετωπίσιμες με άλλα αντιβιοτικά, όπως συνιστάται στις αντίστοιχες κατευθυντήριες γραμμές.

Συνολικά, συνυπολογίζοντας την αποτελεσματικότητα της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης και τα χαρακτηριστικά των υπό εξέταση παθήσεων (ήπιες ή/και αυτοπεριοριζόμενες), η CHMP εκτιμά ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της στη θεραπεία των ωτορινολαρυγγολογικών λοιμώξεων είναι αρνητική.

- **Οφθαλμολογικές λοιμώξεις**

Οι οφθαλμολογικές λοιμώξεις, όπως η βακτηριακή επιπεφυκίτιδα, είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις, οι οποίες θεραπεύονται κατά κανόνα με τοπικά αντιβιοτικά. Δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες λοιμώξεις θεωρούνται ελαφράς μορφής και θεραπεύσιμες με μια ευρεία γκάμα τοπικών αντιβιοτικών, σύμφωνα με τις υπάρχουσες συστάσεις, η χρήση φωσφομυκίνης για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη.

Υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης στη θεραπεία οφθαλμολογικών λοιμώξεων. Η CHMP δεν θεώρησε ότι η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί επαρκώς για αυτές τις ενδείξεις.

Συνολικά, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν την ενδοφλέβια φωσφομυκίνη και τα χαρακτηριστικά των υπό εξέταση παθήσεων (ήπιες ή/και αυτοπεριοριζόμενες), η σχέση οφέλους-κινδύνου για αυτές τις ενδείξεις κρίνεται αρνητική.

- **Περιεγχειρητικές λοιμώξεις**

Ο όρος «περιεγχειρητική/μετεγχειρητική λοίμωξη» θεωρείται ιατρικά μη ειδικός. Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις εξαρτώνται από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και τα βασικά παθογόνα του αντίστοιχου μέρους του σώματος και, συνεπώς, μπορεί να διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά τους. Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ευρεία θεραπευτική ένδειξη. Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου θεωρείται αρνητική.

- **Ενδείξεις που βασίζονται στην αντιβακτηριακή δράση και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φωσφομυκίνης· Ενδείξεις που αφορούν αποκλειστικά σοβαρές λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς που ορίζονται ως ευαίσθητοι από φαρμακοδυναμική άποψη και μηνιγγίτιδα από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκο**

Όσον αφορά αυτές τις τρεις ενδείξεις, η CHMP έκρινε ότι δεν υποβλήθηκε περιγραφή συγκεκριμένων ενδείξεων, οι οποίες θα μπορούσαν να ορίσουν τη στοχευόμενη νόσο, στην ενότητα 4.1. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι αυτή η περιγραφή των θεραπευτικών ενδείξεων ήταν πολύ αόριστη και ότι δεν ήταν σύμφωνη με την *κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ* (Αναθεώρηση 2, 2009) και την *κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων* (CPMP/EWP/558/95 αναθ. 2).

Δεδομένου ότι δεν έχει αποδειχθεί η κλινική αποτελεσματικότητα για την εν λόγω μη ειδική ένδειξη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης για αυτή την ένδειξη είναι αρνητική.

- **Σοβαρές λοιμώξεις άλλων οργανικών συστημάτων οφειλόμενες σε αρνητικά κατά Gram παθογόνα ευαίσθητα στη φωσφομυκίνη (βλ. ενότητα 5.1) με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές**

Αυτή η ένδειξη καλύπτει τη στοχευόμενη θεραπεία μόνο όταν η ευαισθησία στην ενδοφλέβια φωσφομυκίνη έχει επιβεβαιωθεί πριν από τη χορήγηση και η χρήση της περιορίζεται σε λοιμώξεις, στις οποίες οι κατάλληλες αντιμικροβιακές θεραπευτικές επιλογές είναι εγγενώς περιορισμένες (π.χ. λόγω μειωμένης φαρμακοκινητικής προσβασιμότητας στον ιστό σε περιπτώσεις σοβαρών οφθαλμολογικών ή ωτορινολαρυγγολογικών λοιμώξεων, ή λοιμώξεων του προστάτη ή χοληφόρου αγγείου με ή χωρίς σχηματισμό αποστήματος). Αν και αυτό μπορεί να ισχύει σε μεμονωμένες κλινικές καταστάσεις με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και να εκφράζει μια πιθανή κλινική ανάγκη για ενδοφλεβίως χορηγούμενη φωσφομυκίνη, η CHMP έκρινε ότι η εν λόγω ένδειξη είναι πολύ ευρεία και ότι τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και ανεπαρκή για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι αρνητική.

Η CHMP εξέτασε επίσης το δοσολογικό σχήμα της ενδοφλεβίως χορηγούμενης φωσφομυκίνης για τις διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις και τους υποπληθυσμούς ασθενών. Για όλες τις ενδείξεις, δικαιολογείται δοσολογικό σχήμα 12(16)-24 g/ημέρα σε ενήλικες ασθενείς και εφήβους άνω των 12 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι η ατομική δόση πρέπει να επιλέγεται με βάση τη σοβαρότητα και το σημείο της λοίμωξης, την κλινική κατάσταση του ασθενούς (λειτουργία οργάνων, ανεκτικότητα, συννοσηρότητες) και την ευαισθησία του παθογόνου, ενώ παράλληλα πρέπει να επαληθεύονται τυχόν υπάρχοντα αποτελεσματικά δοσολογικά σχήματα. Η συνιστώμενη δοσολογική σύσταση στον παιδιατρικό πληθυσμό εξετάστηκε περαιτέρω βάσει

προσεγγίσεων φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης και θα πρέπει να βασίζεται στην ηλικία και στο σωματικό βάρος. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι προσεγγίσεις (μοντέλο NAD/PBPK) που χρησιμοποιήθηκαν για τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς κυρίως όσον αφορά τη μεταβλητότητα. Συνεπώς, συνιστάται βελτιστοποίηση των φαρμακοκινητικών μοντέλων. Αυτό το επικαιροποιημένο μοντέλο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για τον επανυπολογισμό των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών αναλύσεων για τον παιδιατρικό πληθυσμό αμέσως μόλις υπάρξουν διαθέσιμα περισσότερα κλινικά φαρμακοκινητικά δεδομένα (πρόγραμμα συνεργασίας GARDP).

Προστέθηκαν νέες προειδοποιήσεις στην ενότητα 4.4 της ΠΧΠ αναφορικά με την ανάγκη εφαρμογής πολυθεραπείας προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος που ενέχει η επιλογή για την αντοχή, καθώς επίσης και για να επισημανθεί η ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων νατρίου και καλίου, διότι λόγω της ενδοφλέβιας έγχυσης φωσφομυκίνης, υπάρχει κίνδυνος υπερφόρτωσης νατρίου.

Η CHMP εξέτασε επίσης τα υπάρχοντα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης. Η CHMP συμφώνησε ότι οι εν λόγω κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλες προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες προϊόντος. Τέλος, αναθεωρήθηκαν οι ενότητες 5.1 και 5.2 ώστε να αντικατοπτρίζουν τα τρέχοντα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ορίων ευαισθησίας των δοκιμών ευπάθειας και του επιπολασμού της επίκτητης αντοχής.

Εν κατακλείδι, η CHMP εκτιμά ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της σκόνης φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση εξακολουθεί να είναι θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως αυτές ορίζονται στο Παράρτημα III της γνωμοδότησης. Οι άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

### **Κοκκία τρομεταμόλης φωσφομυκίνης για πόσιμο διάλυμα (2 g και 3 g)**

Η σχέση οφέλους-κινδύνου της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης θεωρείται θετική για τις ακόλουθες ενδείξεις:

- **Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα σε γυναίκες και έφηβες**

Η σχέση οφέλους-κινδύνου της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης θεωρείται θετική για την ένδειξη της μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σε γυναίκες και έφηβες. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα της φωσφομυκίνης έχει τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της κυστίτιδας σε μη εγκύους. Η σύντομη θεραπεία με εφάπαξ δόση συνδέεται με υψηλό βαθμό συμμόρφωσης και η εικόνα ασφάλειας είναι αποδεκτή. Λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης της φωσφομυκίνης, ο κίνδυνος διασταυρούμενων αντοχών μπορεί να θεωρηθεί σχετικά χαμηλός. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, η ένδειξη «*θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (οξεία κυστίτιδα) σε γυναίκες*» δικαιολογείται για χορήγηση εφάπαξ δόσης φωσφομυκίνης.

Αναφορικά με την καταλληλότητα της εφάπαξ δόσης 3 g τρομεταμόλης φωσφομυκίνης για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σύμφωνα με το σύνολο των διαθέσιμων μικροβιολογικών και κλινικά τεκμηριωμένων δεδομένων από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και τη μετα-ανάλυση, η εφάπαξ δόση 3 g τρομεταμόλης φωσφομυκίνης αποτελεί την καταλληλότερη δόση για τη θεραπεία οξέων μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού σε γυναίκες και έφηβες. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η απουσία καθορισμού ορίου βάρους κάτω των 50 kg στις πληροφορίες προϊόντος της από του στόματος χορηγούμενης φωσφομυκίνης είναι αιτιολογημένη.

- **Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη (TRPB) σε ενήλικους άνδρες**

Η CHMP έκρινε ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φωσφομυκίνης στην ευρεία ένδειξη «Περιεγχειρητική προφύλαξη από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος πριν από χειρουργικές και διουρηθρικές διαγνωστικές διαδικασίες» (βλ. συζήτηση περί ενδείξεων με αρνητική σχέση οφέλους-κινδύνου για την τρομεταμόλη φωσφομυκίνης ακολούθως).

Ωστόσο, αναφορικά με την περιορισμένη ένδειξη «Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη», η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για αυτή τη ένδειξη.

Μετά από TRPB, μπορεί να προκύψουν διάφορες λοιμώδεις επιπλοκές, από ασυμπτωματική βακτηριουρία ή λοίμωξη του ουροποιητικού μέχρι προστατίτιδα, ενίοτε με ενδεχόμενη βακτηραιμία και σήψη. Συνιστάται αντιμικροβιακή προφύλαξη για ασθενείς που υποβάλλονται σε TRPB, καθώς μειώνει σημαντικά την επίπτωση αυτών των επιπλοκών.

Υποβλήθηκαν και εξετάστηκαν όλες οι διαθέσιμες δημοσιεύσεις κλινικών μελετών για τις διάφορες μεθόδους ουρολογικών διαδικασιών στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί φωσφομυκίνη. Σε όλες τις μελέτες, η χορήγηση τρομεταμόλης φωσφομυκίνης με σχήμα δύο δόσεων αποδείχθηκε αποτελεσματική για την πρόληψη λοιμωδών επιπλοκών μετά από αυτές τις διαδικασίες. Επίσης, εξετάστηκαν τρεις ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις, οι οποίες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης (FT) με την αποτελεσματικότητα των φθοριοκινολονών όταν χρησιμοποιούνται προφυλακτικά για TRPB. Όλες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει FT είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν λοιμώξεις.

Δεδομένων των οφελών που παρουσιάζει η χρήση χημειοπροφύλαξης στις ουρολογικές διαδικασίες, των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, της διείσδυσης της φωσφομυκίνης στον προστάτη και του χαμηλού επιπολασμού αντοχής στο *E. coli* (το συνηθέστερα απαντώμενο νοσογόνο παθογόνο σε περιπτώσεις λοιμώξεων μετά από TRPB), η φωσφομυκίνη θεωρείται αξιόλογη θεραπευτική εναλλακτική επιλογή στην περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη, κυρίως εν όψει της αυξανόμενης αντοχής σε άλλους παράγοντες, και συγκεκριμένα στις φθοριοκινολόνες που αποτελούν τη συμβατική θεραπεία της TRPB.

Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα που προβλέπει τη χορήγηση της πρώτης δόσης 3 ώρες πριν από την έναρξη της διαδικασίας είναι επαρκώς αιτιολογημένο. Ωστόσο, η χορήγηση της δεύτερης δόσης 24 ώρες μετά τη διαδικασία δεν διερευνήθηκε εκτενώς στις φαρμακοκινητικές μελέτες που υποβλήθηκαν. Επιπλέον, καμία από τις μελέτες που υποβλήθηκαν δεν συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του σχήματος εφάπαξ δόσης φωσφομυκίνης με την αποτελεσματικότητα του σχήματος δύο δόσεων.

Το σχήμα δύο δόσεων, δηλαδή ένας φακελίσκος των 3 g 3 ώρες πριν από τη διαδικασία και ένας φακελίσκος των 3 g 24 ώρες μετά τη διαδικασία, σύμφωνα με το τρέχον εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα, εξακολουθεί να θεωρείται αποδεκτό. Ωστόσο, για να επιβεβαιωθεί το τρέχον σχήμα, απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για τη σύγκριση της χορήγησης του σχήματος της μίας δόσης φωσφομυκίνης έναντι του σχήματος δύο δόσεων.

Συνοψίζοντας, η σχέση οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη «Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη» θεωρείται θετική, με την επιφύλαξη της υποβολής περαιτέρω δεδομένων για τον καλύτερο προσδιορισμό της καταλληλότητας του δοσολογικού σχήματος, και συγκεκριμένα μιας μελέτης φάσης I σε υγιείς εθελοντές, συμπεριλαμβανομένων φαρμακοκινητικών-φαρμακοδυναμικών αναλύσεων (ανατρέξτε στο παράρτημα IV της παρούσας γνωμοδότησης). Αυτές οι φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές αναλύσεις θα πρέπει να εκτελούνται αφού ληφθεί υπόψη η «Κατευθυντήρια γραμμή

για τη χρήση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής στην ανάπτυξη αντιμικροβιακών φαρμακευτικών προϊόντων» (EMA/CHMP/594085/2015).

Για τις ακόλουθες ενδείξεις της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης, η σχέση οφέλους-κινδύνου κρίθηκε αρνητική:

- **Μετεγχειρητική αγωγή αντιμετώπισης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος**  
Δεν υπάρχουν σχετικά διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της φωσφομυκίνης σε μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Όλες οι δημοσιεύσεις που αναφέρονται είναι αναδρομικές ανασκοπήσεις μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών ή μελετών παρατήρησης ή μελετών κοόρτης. Δεν παρέχουν κανένα αποδεικτικό στοιχείο που μπορεί να αιτιολογήσει τη χρήση φωσφομυκίνης σε μετεγχειρητικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Δεν έχουν υποβληθεί άλλα σχετικά κλινικά δεδομένα, τα οποία θα επέτρεπαν στη CHMP να κρίνει ως θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου για τη χρήση της φωσφομυκίνης στη μετεγχειρητική αγωγή λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.
- **Ασυμπτωματική βακτηριουρία με αφθονία βακτηρίων**  
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από δημοσιευμένες, ελεγχόμενες ή μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή από δημοσιευμένες ανασκοπήσεις που να εξετάζουν το όφελος της από του στόματος χορηγούμενης θεραπείας με φωσφομυκίνη ή/και τους δυνητικούς κινδύνους της θεραπείας με φωσφομυκίνη σε γυναίκες ασθενείς με ασυμπτωματική βακτηριουρία. Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, την εικόνα ασφάλειας της φωσφομυκίνης και την κατάσταση της νόσου, η σχέση οφέλους-κινδύνου της από του στόματος χορηγούμενης θεραπείας με φωσφομυκίνη για την αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας κρίνεται αρνητική.
- **Οξύ βακτηριακό ουρηθροκυστικό σύνδρομο**  
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου όσον αφορά τη χρήση φωσφομυκίνης για αυτή την ένδειξη. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και, κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.
- **Μη ειδική ουρηθρίτιδα**  
Λόγω έλλειψης διαθέσιμων δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση τρομεταμόλης φωσφομυκίνης στη μη ειδική ουρηθρίτιδα και δεδομένου ότι το φάσμα των παθογόνων που προκαλούν μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα (NGU) δεν παρουσιάζει ευαισθησία στη φωσφομυκίνη, η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.
- **Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος**  
Με βάση τις απαντήσεις των κατόχων άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), η μακροπρόθεσμη χρήση (6-12 μήνες) της φωσφομυκίνης για την πρόληψη υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος δεν θεωρείται τεκμηριωμένη. Δεν εντοπίστηκαν πειστικά δεδομένα αποτελεσματικότητας ή φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα προς στήριξη της συγκεκριμένης ένδειξης πολλαπλών δόσεων. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και, κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.
- **Περιεγχειρητική προφύλαξη (ευρεία ένδειξη)**  
Η συνολική εικόνα που παρουσιάζουν τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την ευρεία ένδειξη «Περιεγχειρητική προφύλαξη από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος πριν από χειρουργικές και διουρηθρικές διαγνωστικές



διαδικασίες» λόγω περιορισμών της μεθοδολογίας και διαφορετικών δοσολογιών που χρησιμοποιούνται στις αντίστοιχες μελέτες. Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και η σχέση οφέλους-κινδύνου για την από του στόματος χρήση φωσφομυκίνης με σχήματα πολλαπλών δόσεων είναι αρνητική.

- **Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά**

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με αποδεκτή μεθοδολογική ποιότητα μελέτης, τα οποία να μπορούν να αιτιολογήσουν τη θεραπεία οξείων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών με εφάπαξ δόση 2 g τρομεταμόλης φωσφομυκίνης. Επιπλέον, δεν εκπληρώθηκαν οι απαραίτητες παραδοχές για παρέκταση των διαθέσιμων δεδομένων που αφορούν τους ενήλικες στα παιδιά. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.

- **Ασυμπτωματική βακτηριουρία και οξεία κυστίτιδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**

Επί του παρόντος, τα στοιχεία που προέρχονται από κλινικές μελέτες, αναφορικά με τη χορήγηση από του στόματος φωσφομυκίνης στον υποπληθυσμό των εγκύων είναι πολύ περιορισμένα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η τεκμηρίωση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου που θα αιτιολογούσε μια επισήμανση στην ενότητα 4.1. Επιπλέον, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία ώστε να προσδιοριστεί η κατάλληλη διάρκεια και δόση της θεραπείας. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα για αυτήν την ένδειξη δεν έχει τεκμηριωθεί και η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική.

Λόγω ουσιωδών διαφορών στην ενότητα 4.3 των διαφόρων προϊόντων, η CHMP επανεξέτασε τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα και εναρμόνισε τις αντενδείξεις που σχετίζονται με τη χρήση τρομεταμόλης φωσφομυκίνης. Η CHMP ανασκόπησε, επίσης, τα υπάρχοντα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση τρομεταμόλης φωσφομυκίνης. Η CHMP συμφώνησε ότι αυτοί οι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλες προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες προϊόντος. Τέλος, αναθεωρήθηκαν οι ενότητες 5.1 και 5.2 ώστε να αντικατοπτρίζουν τα τρέχοντα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ορίων ευαισθησίας των δοκιμών ευπάθειας και του επιπολασμού της επίκτητης αντοχής.

Εν κατακλείδι, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των κοκκίων τρομεταμόλης φωσφομυκίνης 3 g για πόσιμο διάλυμα εξακολουθεί να είναι θετική υπό φυσιολογικές συνθήκες χρήσης, λαμβανομένων υπόψη των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα III της γνωμοδότησης. Οι άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επίσης, η CHMP έκρινε ότι λόγω της διαγραφής της ένδειξης *Οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά*, η κυκλοφορία προϊόντων που περιέχουν φωσφομυκίνη σε μορφή κοκκίων 2 g θα πρέπει να ανασταλεί, υπό την επιφύλαξη των όρων για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, όπως αυτοί ορίζονται στο Παράρτημα V της γνωμοδότησης.

### **Ασβέστιο φωσφομυκίνης για από του στόματος χρήση**

Το ασβέστιο φωσφομυκίνης είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, μη επιπλεγμένων γαστρεντερικών λοιμώξεων και δερματολογικών λοιμώξεων. Σύμφωνα με την ΠΧΠ, και στις τρεις ενδείξεις, η δόση για τους ενήλικες είναι 500 mg - 1 g κάθε 8 ώρες (1-2 καψάκια ή 2-4 κουταλιές της σούπας, δηλ. 5 ml εναιωρήματος κάθε 8 ώρες).

Λόγω των διαφορών στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, τα υπάρχοντα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά παρέκταση για το ασβέστιο φωσφομυκίνης είναι περιορισμένα. Τα δεδομένα που αφορούν τη

συνιστώμενη δόση τρομεταμόλης φωσφομυκίνης δεν ισχύουν για το ασβέστιο φωσφομυκίνης λόγω διαφορετικής φαρμακοκινητικής. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που αιτιολογούν την επισημασμένη δοσολογική σύσταση για το ασβέστιο φωσφομυκίνης (πολλαπλές δόσεις).

Τα στοιχεία που έχουν υποβληθεί αναφορικά με τη συγκέντρωση φωσφομυκίνης στα ούρα προέκυψαν με παρέκταση από τα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί για την τρομεταμόλη φωσφομυκίνης και κατά συνέπεια, πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Αναφορικά με τα δεδομένα ασφάλειας που έχουν υποβληθεί, μπορεί να θεωρηθεί ότι οι εικόνα ασφάλειας της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης και του ασβεστίου φωσφομυκίνης είναι παρόμοιες, πιθανόν με περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες λόγω χαμηλότερης απορρόφησης του ασβεστίου φωσφομυκίνης.

Για τις ενδείξεις «μη επιπλεγμένες γαστρεντερικές λοιμώξεις και δερματολογικές λοιμώξεις», δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα τα οποία να προκύπτουν μετά από διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, καθώς και του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος του ασβεστίου φωσφομυκίνης. Εφόσον η τρομεταμόλη φωσφομυκίνης δεν έχει εγκριθεί για αυτές τις ενδείξεις, δεν είναι εφικτή η παρέκταση των δεδομένων του ασβεστίου τρομεταμόλης. Συνολικά, το συμπέρασμα που πρέπει να εξαχθεί είναι ότι επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία θα μπορούσαν να αιτιολογήσουν τη χρήση του ασβεστίου φωσφομυκίνης για τη θεραπεία γαστρεντερικών και δερματολογικών λοιμώξεων.

Δεδομένης της έλλειψης δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τις ενδείξεις «θεραπεία γαστρεντερικών και δερματολογικών λοιμώξεων», η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για αυτές τις ενδείξεις είναι αρνητική.

Αναφορικά με την ένδειξη «Θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες», παρότι τα δεδομένα περί φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας του ασβεστίου φωσφομυκίνης είναι περιορισμένα, η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα και η θετική εικόνα ασφάλειας του CaFO επαρκούν για να τεκμηριώσουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για αυτήν την ένδειξη. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν ασβέστιο φωσφομυκίνης για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος υπόκεινται στην υποβολή περαιτέρω δεδομένων για τον καλύτερο προσδιορισμό της φαρμακοκινητικής εικόνας, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης της κατάλληλης δόσης, και της αποτελεσματικότητας του ασβεστίου φωσφομυκίνης για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ενήλικες γυναίκες (ανατρέξτε στο παράρτημα IV της παρούσας γνώμης).

Οι ΚΑΚ προϊόντων που περιέχουν ασβέστιο φωσφομυκίνης θα πρέπει να αναλάβουν τις εξής δεσμεύσεις:

- παροχή αποτελεσμάτων της προγραμματισμένης φαρμακοκινητικής μελέτης και της φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής /πληθυσμιακής ανάλυσης στην εθνική αρμόδια αρχή εντός 16 μηνών από την οριστικοποίηση της διαδικασίας παραπομπής και πριν από την έναρξη της δοκιμής μη κατωτερότητας,
- παροχή του τελικού πρωτοκόλλου μελέτης για τη δοκιμή μη κατωτερότητας για την ένδειξη «μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε ενήλικες γυναίκες» στην εθνική αρμόδια αρχή εντός 18 μηνών μετά την οριστικοποίηση της διαδικασίας παραπομπής, λαμβανομένων υπόψη των αποτελεσμάτων της φαρμακοκινητικής μελέτης και της φαρμακοκινητικής /φαρμακοδυναμικής /πληθυσμιακής ΦΚ ανάλυσης. Το τελικό πρωτόκολλο μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί πριν από την έναρξη της δοκιμής μη κατωτερότητας.

Για την τρομεταμόλη φωσφομυκίνης, κρίθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη «οξείες μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά» ήταν αρνητική, δεδομένου ότι δεν υπήρχε επαρκής κλινική τεκμηρίωση για να υποστηρίξει τη χρήση της σε παιδιά. Λαμβάνοντας υπόψη

ότι δεν παρασχέθηκαν περαιτέρω δεδομένα για το ασβέστιο φωσφομυκίνης σε αυτόν τον πληθυσμό, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά με χρήση ασβεστίου φωσφομυκίνης είναι αρνητική.

### **Φωσφομυκίνη για ενδομυϊκή χρήση**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουρογεννητικού συστήματος, του αναπνευστικού συστήματος και των ιστών, που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευπαθείς στη φωσφομυκίνη (ΠΧΠ του Fosfocina).

Ωστόσο, δεν έχουν υποβληθεί σχετικά κλινικά δεδομένα (που αφορούν, μεταξύ άλλων, τη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια) που υποστηρίζουν τη συγκεκριμένο οδό χορήγησης φωσφομυκίνης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία τεκμηρίωσης της φωσφομυκίνης για ενδομυϊκή χρήση. Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ενδομυϊκή χορήγηση φωσφομυκίνης είναι ελάχιστα και κατά συνέπεια, η ενδομυϊκή χορήγηση φωσφομυκίνης δεν υποστηρίζεται ικανοποιητικά από τα έως σήμερα δημοσιευμένα αποτελέσματα.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η σχέση οφέλους-κινδύνου της ενδομυϊκής φωσφομυκίνης θεωρείται αρνητική. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγείται την αναστολή της κυκλοφορίας των προϊόντων φωσφομυκίνης για ενδομυϊκή χρήση, υπό την επιφύλαξη των όρων για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, όπως αυτοί ορίζονται στο Παράρτημα V της γνωμοδότησης.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνωμοδότησης από την CHMP**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φωσφομυκίνη.
- Η CHMP εξέτασε όλα τα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας τόσο γραπτώς όσο και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, καθώς και το πόρισμα της διαβούλευσης με την ομάδα εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους.

#### Σκόνη φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση (ενδοφλέβια φωσφομυκίνη)

- Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και την αποδεκτή εικόνα ασφάλειας, η σχέση οφέλους-κινδύνου της σκόνης φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση (ενδοφλέβια φωσφομυκίνη) εξακολουθεί να είναι θετική για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων, της νοσοκομειακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, των επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και της βακτηριαιμίας που συνδέεται, ή πιθανολογείται ότι συνδέεται, με οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες λοιμώξεις, όταν δεν θεωρείται ενδεδειγμένη η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται κατά κανόνα για την αρχική θεραπεία.
- Η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα ήταν επαρκή για να υποστηρίξουν την αναθεώρηση του δοσολογικού σχήματος της ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης για τις διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις και τους υποπληθυσμούς ασθενών, καθώς και την ανάγκη εναρμόνισης της ενότητας ειδικών προειδοποιήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης προσθήκης νέων προειδοποιήσεων σχετικά με την πολυθεραπεία και τον κίνδυνο υπερβολικής αύξησης του νατρίου. Επίσης, η CHMP επανεξέτασε τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση ενδοφλέβιας φωσφομυκίνης και έκρινε ότι αυτοί

οι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν μέσω κατάλληλων προειδοποιήσεων και συστάσεων στις πληροφορίες προϊόντος. Επίσης, έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά και τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει, επίσης, να επικαιροποιηθούν.

#### Κοκκία τρομεταμόλης φωσφομυκίνης για πόσιμο διάλυμα (2 g και 3 g)

- Αναφορικά με τα κοκκία τρομεταμόλης φωσφομυκίνης 3 g για πόσιμο διάλυμα, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου εξακολουθεί να είναι θετική για τη θεραπεία της οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σε γυναίκες και έφηβες. Επίσης, η CHMP επιβεβαίωσε την καταλληλότητα της εφάπαξ δόσης 3 g τρομεταμόλης φωσφομυκίνης για αυτήν την ένδειξη. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να τεκμηριωθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη θεραπεία οξείων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών με εφάπαξ δόση 2 g τρομεταμόλης φωσφομυκίνης. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι πρέπει να ανασταλεί η κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κοκκία φωσφομυκίνης 2 g. Για την άρση της αναστολής, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα κατάλληλα επιστημονικά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος σε οποιαδήποτε ένδειξη.
- Η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη «Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη (TRPB) σε ενήλικους άνδρες» είναι θετική, υπό την επιφύλαξη ενός όρου που ζητά από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να αναλύσουν περαιτέρω το σχήμα δύο δόσεων προσκομίζοντας περισσότερα στοιχεία για τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης 3 g με το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα σε αυτήν την ένδειξη.
- Η CHMP πρόβη στην εναρμόνιση των αντενδείξεων που σχετίζονται με τη χρήση της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης. Επίσης, η CHMP επανεξέτασε τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση κοκκίων τρομεταμόλης φωσφομυκίνης για πόσιμο διάλυμα και έκρινε ότι αυτοί οι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν μέσω κατάλληλων προειδοποιήσεων και συστάσεων στις πληροφορίες προϊόντος. Επίσης, έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά και τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει, επίσης, να επικαιροποιηθούν.

#### Ασβέστιο φωσφομυκίνης για χρήση από του στόματος

- Αναφορικά με το ασβέστιο φωσφομυκίνης για χρήση από του στόματος, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για τις ενδείξεις «θεραπεία γαστρεντερικών και δερματολογικών λοιμώξεων» δεν έχει τεκμηριωθεί βάσει όλων των διαθέσιμων δεδομένων και κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τις εν λόγω ενδείξεις είναι αρνητική. Αναφορικά με τη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες, η σχέση οφέλους-κινδύνου εξακολουθεί να είναι θετική, υπό την επιφύλαξη ενός όρου ως προς τις άδειες κυκλοφορίας που προβλέπει την περαιτέρω ανάλυση της φαρμακοκινητικής και την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του ασβεστίου φωσφομυκίνης στη θεραπεία των μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ενήλικες γυναίκες.

#### Φωσφομυκίνη για ενδομυϊκή χρήση

- Δεδομένης της ανεπάρκειας δεδομένων που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την ενδομυϊκή φωσφομυκίνη είναι αρνητική και κατά συνέπεια, η κυκλοφορία των σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ανασταλεί. Για την άρση της αναστολής, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα κατάλληλα επιστημονικά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος σε οποιαδήποτε ένδειξη.

## **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της σκόνης φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε επίσης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των κοκκίων φωσφομυκίνης 3 g για πόσιμο διάλυμα παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και ενός όρου για την άδεια κυκλοφορίας. Προκειμένου να υποστηριχθεί περαιτέρω το σχήμα δύο δόσεων για την ένδειξη «Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για διορθική βιοψία προστάτη» με προσκόμιση περισσότερων στοιχείων για τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της τρομεταμόλης φωσφομυκίνης με το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα σε αυτήν την ένδειξη, οι ΚΑΚ θα πρέπει να πραγματοποιήσουν μια μελέτη φάσης I σε υγιείς εθελοντές, καθώς και φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και να υποβάλουν τα σχετικά αποτελέσματα.

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας της σκόνης φωσφομυκίνης για διάλυμα προς έγχυση και των κοκκίων φωσφομυκίνης 3 g για πόσιμο διάλυμα.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε επίσης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του ασβεστίου φωσφομυκίνης για πόσιμο διάλυμα παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη ενός όρου για την άδεια κυκλοφορίας αναφορικά με την ένδειξη «θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ενήλικες γυναίκες». Για να αναλυθεί περαιτέρω η φαρμακοκινητική εικόνα και η αποτελεσματικότητα του ασβεστίου φωσφομυκίνης στη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε γυναίκες, οι ΚΑΚ πρέπει να πραγματοποιήσουν μια φαρμακοκινητική μελέτη, η οποία θα περιλαμβάνει πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση και φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική ανάλυση, και να υποβάλουν τα σχετικά αποτελέσματα. Επίσης, πρέπει να πραγματοποιήσουν δοκιμή μη κατωτερότητας για την ένδειξη «μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε ενήλικες γυναίκες».

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του ασβεστίου φωσφομυκίνης για χρήση από του στόματος.

Επιπλέον, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της φωσφομυκίνης για ενδοφλέβια χρήση και των κοκκίων φωσφομυκίνης 2 g για πόσιμο διάλυμα δεν είναι ευνοϊκή.

Κατά συνέπεια, δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η Επιτροπή εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας της φωσφομυκίνης για ενδομυϊκή χρήση και των κοκκίων φωσφομυκίνης 2 g για πόσιμο διάλυμα.

Για την άρση της αναστολής κυκλοφορίας της φωσφομυκίνης για ενδομυϊκή χρήση, ο (οι) κάτοχος(οι) άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει(-ουν) τα κατάλληλα επιστημονικά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος σε οποιαδήποτε ένδειξη.

Για την άρση της αναστολής κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κοκκία φωσφομυκίνης 2 g για πόσιμο διάλυμα, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα κατάλληλα επιστημονικά στοιχεία που τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος σε οποιαδήποτε ένδειξη.