

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## **Conclusiones científicas**

El tratamiento de las infecciones bacterianas se ve obstaculizado en todo el mundo por la extensión global de los patógenos gram-positivos y gram-negativos resistentes a múltiples fármacos (MDR) o ampliamente resistentes a los fármacos (XDR) y la ausencia de desarrollo de nuevos antibióticos activos contra esas bacterias MDR y XDR. Por tanto, es necesario poner en marcha estrategias de tratamiento alternativas como la reevaluación de antibióticos más antiguos en respuesta al desarrollo de resistencias antimicrobianas. En este contexto, el interés en la fosfomicina ha aumentado en los últimos años debido a su particular modo de acción y estructura química que hacen que la resistencia cruzada sea poco frecuente. Esto posibilita actividades aditivas y sinérgicas con otros antibióticos. Además, hay importantes diferencias entre las informaciones del producto correspondientes a los productos que contienen fosfomicina en los Estados miembros europeos, especialmente en lo que se refiere a las indicaciones y la posología aprobadas, que deben armonizarse.

Globalmente, es necesario volver a evaluar la relación beneficio-riesgo de las indicaciones aprobadas considerando los conocimientos científicos actuales. También es necesario volver a evaluar la dosis y duración apropiadas del tratamiento con las formulaciones oral, intravenosa e intramuscular, así como la idoneidad de la información sobre la seguridad y las propiedades farmacológicas.

Por consiguiente, el 7 de diciembre de 2018, la autoridad nacional competente de Alemania (Bfarm) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen fosfomicina y que emitiera un dictamen sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

### **Resumen general de la evaluación científica**

Tras examinar todos los datos disponibles, y teniendo en cuenta la práctica clínica actual y las recomendaciones recogidas en las directrices clínicas actuales, el CHMP consideró que la fosfomicina todavía es una importante opción terapéutica. A continuación se detalla la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen fosfomicina.

#### **Fosfomicina en polvo para solución para perfusión**

La relación beneficio-riesgo de las siguientes indicaciones, en todos los grupos de edad, sigue siendo positiva con la fosfomicina en polvo para solución para perfusión de administración intravenosa, cuando se considera que no es apropiado el uso de los antibacterianos que se recomiendan habitualmente para su tratamiento inicial:

- **Infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc)**

Aunque los datos clínicos sobre el uso de fosfomicina IV en las ITUc son limitados, el CHMP llegó a la conclusión de que la fosfomicina IV tiene una relación beneficio-riesgo positiva en las ITUc cuando se consideran estos datos clínicos junto con las propiedades farmacocinéticas de la fosfomicina (especialmente su distribución al riñón y la vejiga), su buena actividad *in vitro* frente a los patógenos urinarios (incluidos los MDR) y su perfil de seguridad aceptable.

- **endocarditis infecciosa (EI)**

Aunque los datos de eficacia procedentes de los ensayos clínicos son limitados, el CHMP llegó a la conclusión de que la fosfomicina IV presenta una relación beneficio-riesgo positiva en el tratamiento de la endocarditis bacteriana cuando se consideran estos datos clínicos junto con las propiedades farmacocinéticas de la fosfomicina, su buena actividad *in vitro* frente a los patógenos causales y su perfil de seguridad aceptable.

- **Infecciones óseas y articulares**

La indicación en infecciones óseas y articulares está avalada por suficientes datos clínicos. Además, la fosfomicina difunde bien al tejido óseo, alcanzando concentraciones elevadas, y muestra una excelente actividad frente a los principales patógenos causales MSSA y MRSA y tiene un perfil de seguridad aceptable. Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que la fosfomicina IV tiene una relación beneficio-riesgo favorable en esta indicación.

- **neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada al ventilador (NAV).**

Las infecciones nosocomiales de las vías respiratorias bajas, infecciones respiratorias y abscesos pulmonares estaban incluidos en las indicaciones de la fosfomicina IV. Hay una clasificación general de la neumonía en NAH, NAV y neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que representan distintas patologías.

Las infecciones de las vías respiratorias bajas (especialmente NAH/NAV) constituyen una patología potencialmente mortal que requiere el rápido inicio de tratamiento antimicrobiano.

Incluso aunque los datos clínicos disponibles que avalan el uso de fosfomicina en NAH/NAV proceden de estudios no controlados y retrospectivos, cuando estos datos se consideran en combinación con su buena penetración en el tejido pulmonar, la actividad microbiológica frente a los patógenos de las vías respiratorias bajas y su perfil de seguridad aceptable, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo es positiva en esta indicación.

En contraposición, no se dispone de datos suficientes para determinar la eficacia de la fosfomicina IV en el tratamiento de la NAC. Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que la fosfomicina IV tiene una relación beneficio-riesgo negativa en esta indicación.

- **infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)**

Aunque los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos son limitados para el tratamiento de las IPTBc, el CHMP llegó a la conclusión de que la fosfomicina IV tiene una relación beneficio-riesgo positiva en esta indicación cuando se consideran estos ensayos clínicos en combinación con las propiedades farmacocinéticas de la fosfomicina (especialmente una buena distribución en el fluido intersticial de los tejidos blandos), su buena actividad *in vitro* frente a los patógenos causales en las IPTBc y su perfil de seguridad aceptable.

- **meningitis bacteriana**

Entre las indicaciones aprobadas para la fosfomicina IV se encontraban las infecciones del SNC, como meningitis bacteriana, meningitis, encefalitis y abscesos cerebrales.

Los datos clínicos sobre el uso de fosfomicina en infecciones del SNC son limitados, pero teniendo en cuenta conjuntamente los datos de FC (buena penetración a través de la barrera hematoencefálica) y las propiedades FD (actividad antimicrobiana frente a los patógenos relevantes) de la fosfomicina y su perfil de seguridad aceptable, el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo es positiva en esta indicación.

- **infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)**

Pese a las pruebas son limitadas, el CHMP consideró la eficacia de la fosfomicina IV establecida para el tratamiento de las IIAc en combinación con otros agentes antibacterianos sobre la base de los datos clínicos disponibles, el espectro antibacteriano de la fosfomicina y su posible uso para el tratamiento de los abscesos intraabdominales que no se puedan tratar quirúrgicamente. También considerando su perfil de seguridad aceptable, el CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina IV es positiva en esta indicación.

- **bacteriemia que se produzca en asociación con cualquiera de las infecciones anteriores o que se sospeche que está asociada.**

Aunque hay pruebas clínicas moderadas de la eficacia de la fosfomicina IV en el tratamiento de la bacteriemia, considerando la gravedad de la patología, que la fosfomicina es activa frente a la mayoría de los patógenos clínicamente significativos, como *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. etc., y que alcanza niveles séricos elevados, el CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina IV es positiva en esta indicación.

El CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo es negativa en las siguientes indicaciones:

- **Infecciones de las vías respiratorias altas y otitis media**

Las infecciones de las vías respiratorias altas incluyen distintos patrones de enfermedad que afectan a las vías respiratorias altas, como sinusitis bacteriana, faringitis, laringitis u otitis media.

No se han presentado datos clínicos que determinen suficientemente la eficacia de la fosfomicina IV en indicaciones de infecciones de las vías respiratorias altas. Además, estas infecciones no tienen en cuenta las infecciones graves o potencialmente mortales con opciones de tratamiento limitadas que se resuelven espontáneamente o se pueden tratar con otros antibióticos como recomiendan las directrices respectivas.

Globalmente, teniendo en cuenta la eficacia de la fosfomicina IV y las características de las patologías en cuestión (leves o de resolución espontánea), el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo es negativa en el tratamiento de las infecciones otorrinolaringológicas.

- **Infecciones oftalmológicas**

Las infecciones oftalmológicas, como la conjuntivitis bacteriana, habitualmente son enfermedades de resolución espontánea, que normalmente se tratan con antibióticos por vía tópica. Puesto que estas infecciones se consideran infecciones leves, que se pueden tratar con una amplia gama de antibióticos tópicos, conforme a las directrices actuales, se considera que el uso de fosfomicina en estas infecciones no es adecuado.

Solo se dispone de pocas pruebas clínicas para el uso de la fosfomicina IV en el contexto de las infecciones oftalmológicas. El CHMP no consideró la eficacia suficientemente establecida en estas indicaciones.

Globalmente, considerando los datos disponibles sobre la fosfomicina IV y las características de las patologías en cuestión (leves o de resolución espontánea), la relación beneficio-riesgo es negativa en estas indicaciones.

- **Infecciones perioperatorias**

El término infección perioperatoria/posoperatoria se considera médicamente inespecífico. Las infecciones posoperatorias dependen del tipo de intervención quirúrgica, los patógenos clave de la parte respectiva del organismo, y, por tanto, pueden tener características diferentes. No se ha determinado su eficacia en esta amplia indicación terapéutica. Por tanto, la relación beneficio / riesgo se considera negativa.

- **Indicaciones basadas en la actividad antibacteriana y las propiedades farmacocinéticas de la fosfomicina; Indicaciones limitadas a infecciones graves provocadas por microorganismos definidos como sensibles en farmacodinamia y meningitis estafilocócica resistente a la meticilina.**

Respecto a estas tres indicaciones, el CHMP consideró que no se describieron indicaciones específicas, que definirían la enfermedad diana en la sección 4.1. En consecuencia, esta se consideró una descripción inespecífica de las indicaciones terapéuticas y no está en consonancia con las *directrices del RCP (ficha técnica)* (Revisión 2, 2009) ni las *directrices de la evaluación de los medicamentos indicados para el tratamiento de las infecciones bacterianas* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

No se ha demostrado su eficacia clínica en esta indicación inespecífica y, por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina IV es negativa en esta indicación.

- **Infecciones graves de otros sistemas orgánicos debido a patógenos gram-negativos sensibles a la fosfomicina (ver sección 5.1) con opciones terapéuticas limitadas.**

Esta indicación solo cubre el tratamiento dirigido cuando se haya confirmado la sensibilidad a la fosfomicina IV antes de su administración y limita su uso a las infecciones en las que el arsenal terapéutico de las opciones de tratamiento antimicrobiano que cumplan los requisitos necesarios estén intrínsecamente limitadas (p.ej., debido a una escasa capacidad de acceso farmacocinético al tejido en las infecciones graves de los ojos, ORL, próstata o conductos biliares con o sin formación de abscesos). Aunque esto podría aplicarse en situaciones clínicas aisladas, en las que las opciones terapéuticas son limitadas y representan una posible necesidad clínica de fosfomicina IV, el CHMP llegó a la conclusión de que esta indicación es demasiado amplia y solo se dispone de datos clínicos limitados que no son suficientes para determinar su eficacia. Por consiguiente, la relación beneficio-riesgo es negativa en esta indicación.

El CHMP también examinó la pauta posológica de la fosfomicina intravenosa en las diferentes indicaciones aprobadas y subpoblaciones de pacientes. Está justificada una pauta posológica de 12(16)-24 g/día para todas las indicaciones propuestas en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con función renal normal e insuficiencia renal leve-moderada, considerando que la dosis individual debe seleccionarse dependiendo de la gravedad y la localización de la infección, el estado clínico del paciente (función orgánica, tolerabilidad, enfermedades concomitantes) y la sensibilidad del patógeno, a la vez que se confirman las pautas posológicas eficaces existentes. También se revisó la posología recomendada en la población pediátrica, basándose en las estrategias de creación de modelos FC y debe basarse en la edad y el peso corporal. Cabe destacar que las estrategias de creación de modelos FC (modelo NAD/PBPK) usadas para la creación y simulación de modelos FC presentan algunas limitaciones, especialmente en cuanto a variabilidad. Por tanto, se recomienda optimizar los modelos FC. Debe considerarse este modelo actualizado para volver a calcular los análisis de FC/FD en la población pediátrica en cuanto se disponga de más datos FC clínicos (proyecto de cooperación GARDP).

Se añadieron nuevas advertencias a la sección 4.4 del RCP relativas a la necesidad de un tratamiento combinado para reducir el riesgo de seleccionar resistencia y también para señalar la necesidad de vigilar los niveles de sodio y de potasio debido al riesgo de sobrecarga de sodio relacionado con la perfusión de fosfomicina IV.

El CHMP también revisó los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de la fosfomicina intravenosa. El CHMP acordó que estos riesgos se pueden reducir al mínimo incluyendo las

advertencias y recomendaciones pertinentes en la información del producto. Por último, se revisaron las secciones 5.1 y 5.2 para reflejar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos actuales, incluidos los puntos de corte de las pruebas de sensibilidad y la prevalencia de resistencia adquirida.

En conclusión, el CHMP opina que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina en polvo para solución de perfusión sigue siendo positiva, condicionada a los cambios acordados en la información del producto, como se indica en el Anexo III al dictamen. Las autorizaciones de comercialización se modificarán en consonancia.

### **Fosfomicina trometamol (2 g y 3 g) en granulado para solución oral**

La relación beneficio-riesgo de la fosfomicina trometamol se considera positiva en las siguientes indicaciones:

- **Cistitis no complicadas en mujeres y adolescentes del sexo femenino**

La relación beneficio-riesgo de la fosfomicina trometamol se considera positiva en la indicación de cistitis no complicada en mujeres y adolescentes del sexo femenino. Los datos disponibles muestran que la eficacia de la fosfomicina está establecida para el tratamiento de la cistitis en mujeres no embarazadas. El tratamiento breve con una dosis única está relacionado con un elevado cumplimiento y el perfil de seguridad es aceptable. Debido al mecanismo de acción único de la fosfomicina, el riesgo de resistencias cruzadas puede considerarse relativamente bajo. Teniendo en cuenta los datos científicos disponibles, la indicación de *tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas (cistitis aguda) en mujeres* está justificada para la dosis única de fosfomicina.

Respecto a la idoneidad de una dosis única de fosfomicina trometamol de 3 g para el tratamiento de la cistitis no complicada en mujeres premenopáusicas, la totalidad de los datos microbiológicos y basados en las pruebas clínicas disponibles procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis actualmente indican que la dosis única de fosfomicina trometamol de 3 g es la dosis más adecuada para tratar las ITU no complicadas en mujeres y adolescentes. Sobre la base de los datos disponibles, está justificado no indicar un límite de peso inferior de 50 kg en la información del producto para la fosfomicina administrada por vía oral.

- **Profilaxis perioperatoria con antibióticos para la biopsia transrectal de próstata (BTRP) en hombres adultos**

El CHMP llegó a la conclusión de que no hay suficientes pruebas para determinar la eficacia y la seguridad de la fosfomicina en la amplia indicación «Profilaxis perioperatoria de las infecciones urinarias antes de las intervenciones diagnósticas quirúrgicas y transuretrales» (ver a continuación los comentarios sobre las indicaciones con una relación beneficio-riesgo negativa para la fosfomicina trometamol).

Sin embargo, respecto a la indicación reducida «Profilaxis perioperatoria con antibióticos para la biopsia transrectal de próstata», el CHMP consideró que hay pruebas que avalan una relación beneficio-riesgo positiva en esta indicación.

Puede haber una diversidad de complicaciones infecciosas tras la BTRP, que van desde la bacteriuria asintomática o ITU hasta la prostatitis, en ocasiones con bacteriemia contingente y sepsis. Se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana en los pacientes sometidos a una BTRP, ya que reduce de manera significativa la incidencia de estas complicaciones.

Se presentaron y se revisaron todas las publicaciones disponibles de los estudios clínicos en distintas maniobras urológicas en las que se usó fosfomicina. En todos los estudios se observó que fosfomicina trometamol era eficaz con una pauta de dos dosis para la prevención de las complicaciones infecciosas después de estos procedimientos. También se revisaron tres metaanálisis realizados de manera

independiente, que comparaban la eficacia de la fosfomicina trometamol con la de las fluoroquinolonas usada de manera profiláctica para la BTRP. Todos llegaron a la conclusión de que los pacientes que recibieron FT tenían menos probabilidades de sufrir infecciones.

Dados los beneficios del uso de quimioprofilaxis en las maniobras urológicas, los datos clínicos disponibles, la penetración de fosfomicina en la próstata, y la baja prevalencia de resistencia en *E. coli* (el patógeno causal más predominante en las infecciones posteriores a la BTRP), se considera que la fosfomicina es una valiosa alternativa terapéutica en la profilaxis antibiótica perioperatoria para la biopsia transrectal de próstata, especialmente considerando la creciente resistencia a otros agentes, especialmente las fluoroquinolonas que se usan tradicionalmente en la BTRP.

La pauta posológica propuesta con la primera dosis administrada 3 horas antes del comienzo del procedimiento está perfectamente justificada. Sin embargo, en los estudios presentados no se investigó en profundidad la administración de la segunda dosis 24 horas después de la intervención. Además, ninguno de los estudios presentados comparaba la eficacia de la pauta de fosfomicina con una dosis con la pauta de dos dosis.

Sigue siendo aceptable la pauta de dos dosis, es decir, un sobre de 3 g 3 horas antes de la intervención y un sobre de 3 g 24 horas después de la intervención, según la pauta posológica actual aprobada. Sin embargo, se necesitan más pruebas que comparen la administración del régimen de una dosis de fosfomicina frente al régimen de dos dosis para confirmar el régimen actual.

En conclusión, la relación beneficio-riesgo de la indicación «Profilaxis perioperatoria con antibióticos para la biopsia transrectal de próstata» se considera positiva, condicionada a la presentación de más datos para determinar mejor la idoneidad de la pauta posológica, específicamente un estudio de fase I en voluntarios sanos que incluya análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos (consulte el Anexo IV a este Dictamen). Estos análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos se llevarán a cabo considerando las «Pautas para el uso de la farmacocinética y la farmacodinamia en el desarrollo de medicamentos antimicrobianos» (EMA/CHMP/594085/2015).

Se llegó a la conclusión de que las siguientes indicaciones de fosfomicina trometamol tienen una relación beneficio-riesgo negativa:

- **Tratamiento posoperatorio de las ITU**

No se dispone de datos de interés sobre el uso de fosfomicina en las infecciones posoperatorias. Las publicaciones comentadas son todas revisiones retrospectivas de ensayos clínicos no controlados o estudios observacionales o de cohortes. No ofrecen pruebas que justifiquen el uso de fosfomicina en infecciones urinarias posoperatorias. No se presentaron otros datos clínicos de interés que permitan al CHMP llegar a la conclusión de una relación beneficio-riesgo positiva con el uso de fosfomicina en el tratamiento posoperatorio de las ITU. En consecuencia, no se ha establecido la eficacia en esta indicación y, por tanto, la relación beneficio-riesgo es negativa.

- **Bacteriuria asintomática abundante**

No se dispone de datos de estudios clínicos publicados controlados o no controlados ni de revisiones publicadas que investiguen el beneficio del tratamiento oral con fosfomicina o los posibles riesgos del tratamiento con fosfomicina en mujeres con bacteriuria asintomática. Globalmente, dada la falta de datos de eficacia en esta indicación, el perfil de seguridad de la fosfomicina y el estado de la enfermedad, se considera que la relación beneficio-riesgo del tratamiento oral con fosfomicina para el tratamiento de la bacteriuria asintomática es negativa.

- **Síndrome uretrovesical bacteriano agudo**

No se dispone de datos de interés que avalen una relación beneficio-riesgo positiva del uso de fosfomicina en esta indicación. En consecuencia, no se ha establecido la eficacia en esta indicación y, por tanto, la relación beneficio-riesgo es negativa.

- **Uretritis inespecífica**

Debido a la falta de datos disponibles que avalen el uso de fosfomicina trometamol en la uretritis inespecífica y dado el hecho de que el espectro de patógenos de la uretritis no gonocócica (UNG) no es sensible a la fosfomicina, el CHMP llegó a la conclusión de que no está establecida la eficacia en esta indicación y la relación beneficio-riesgo es negativa.

- **ITU recurrentes**

Sobre la base de las respuestas del titular de la autorización de comercialización, no se considera fundamentado el uso a largo plazo (6-12 meses) de fosfomicina para la prevención de las infecciones de las vías urinarias bajas recurrentes. No se encontraron datos de eficacia convincentes ni datos de FC/FD para apoyar esta indicación de dosis múltiples. En consecuencia, no se ha establecido la eficacia en esta indicación y, por tanto, la relación beneficio-riesgo es negativa.

- **Profilaxis perioperatoria (amplia indicación)**

La visión global de los datos científicos disponibles indica que no hay datos suficientes para respaldar la indicación amplia «Profilaxis perioperatoria de las infecciones urinarias antes de los procedimientos diagnósticos quirúrgicos y transuretrales» debido a las limitaciones de la metodología y las distintas posologías usadas en los respectivos estudios. Por tanto, no se ha establecido su eficacia en esta indicación y la relación beneficio-riesgo del uso oral de fosfomicina utilizando regímenes de dosis múltiples es negativa.

- **Infecciones urinarias agudas no complicadas en niños**

Actualmente no hay suficientes datos de los ensayos clínicos realizados con una calidad metodológica de estudio aceptable disponibles para justificar el tratamiento de las infecciones urinarias agudas no complicadas en niños de 6-12 años con una dosis única de 2 g de fosfomicina trometamol. Además, no se cumplen los supuestos necesarios para extrapolar los datos disponibles de adultos a niños. Por ello, no se ha establecido la eficacia en esta indicación y la relación beneficio-riesgo es negativa.

- **Bacteriuria y cistitis aguda asintomáticas durante el embarazo**

Las pruebas de los ensayos clínicos relativas a la administración de fosfomicina oral en la subpoblación de embarazadas son actualmente demasiado limitadas, en cuanto seguridad y eficacia, para determinar una relación beneficio-riesgo positiva, que justificaría la inclusión de la indicación en la sección 4.1. Además, no se dispone de pruebas suficientes para determinar la duración y dosis apropiadas del tratamiento. Por ello, no se ha establecido la eficacia en esta indicación y la relación beneficio-riesgo es negativa.

Debido a las considerables diferencias en la sección 4.3 de los distintos productos, el CHMP revisó los datos actuales disponibles y armonizó las contraindicaciones relacionadas con el uso de fosfomicina trometamol. El CHMP también revisó los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de fosfomicina trometamol. El CHMP acordó que estos riesgos se pueden reducir al mínimo incluyendo las advertencias y recomendaciones pertinentes en la información del producto. Por último, se revisaron las secciones 5.1 y 5.2 para reflejar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos actuales, incluidos los puntos de corte de las pruebas de sensibilidad y la prevalencia de resistencia adquirida.

En definitiva, el CHMP opina que la relación beneficio-riesgo de fosfomicina trometamol 3 g granulado para solución oral sigue siendo positiva en las condiciones normales de uso, teniendo en cuenta los



cambios acordados en la información del producto establecidos en el anexo III del dictamen. Las autorizaciones de comercialización se modificarán en consonancia.

El CHMP también llegó a la conclusión de que, debido a la supresión de la indicación *Infecciones urinarias agudas no complicadas en niños*, deben suspenderse los productos que contengan fosfomicina 2 g granulado, sujeto a las condiciones para levantar la suspensión de la autorización de comercialización que se indican en el Anexo V del dictamen.

### **Fosfomicina cálcica para uso oral**

La fosfomicina cálcica está aprobada para el tratamiento de las infecciones urinarias, infecciones gastrointestinales no complicadas e infecciones dermatológicas. Según el RCP, la dosis para las tres indicaciones en adultos es de 500 mg - 1 g cada 8 horas (1-2 cápsulas o 2-4 cucharadas de 5 ml de suspensión cada 8 horas).

Debido a las diferencias en las propiedades farmacocinéticas, el alcance de los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia de la fosfomicina trometamol que pueden extrapolarse a la fosfomicina cálcica es limitado. Los datos sobre la dosis recomendada de fosfomicina trometamol no son aplicables a la fosfomicina cálcica debido a su distinta FC. Además, no se dispone de datos que justifiquen la posología recomendada establecida para la fosfomicina cálcica (múltiples posologías).

Los datos presentados sobre la concentración urinaria de fosfomicina cálcica se extrapolan de los datos publicados para fosfomicina trometamol y, por tanto, deben interpretarse con precaución.

En cuanto a los datos de seguridad presentados, podría asumirse que el perfil de seguridad de la fosfomicina trometamol y la fosfomicina cálcica es similar, posiblemente con más efectos secundarios gastrointestinales debido a una peor absorción de la fosfomicina cálcica.

Para las indicaciones en infecciones gastrointestinales e infecciones dermatológicas no complicadas, no se dispone de datos clínicos de la fosfomicina cálcica que hayan investigado la eficacia y la seguridad y una pauta posológica apropiada. Puesto que la fosfomicina trometamol no está aprobada en estas indicaciones, no se pueden extrapolar los datos de la fosfomicina trometamol a la fosfomicina cálcica. Además, debe llegarse a la conclusión de que en la actualidad no hay datos disponibles que justifiquen el uso de la fosfomicina cálcica para el tratamiento de las infecciones gastrointestinales y dermatológicas.

Considerando la falta de datos de eficacia y de seguridad en las indicaciones de tratamiento de las infecciones gastrointestinales y dermatológicas, el CHMP llega a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de estas indicaciones es negativa.

Respecto a la indicación «Tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas (ITUnc) en mujeres», aunque se dispone de datos limitados sobre la FC y la eficacia de la fosfomicina cálcica, el CHMP llegó a la conclusión de que, considerando los datos disponibles y el perfil de seguridad favorable de CaFO, hay suficientes pruebas para establecer una relación beneficio-riesgo positiva en esta indicación. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos disponibles, las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen fosfomicina cálcica para el tratamiento de las ITUnc están condicionadas a la presentación de datos adicionales para describir mejor el perfil FC, incluida la confirmación de la dosis apropiada y la eficacia de la fosfomicina cálcica para el tratamiento de las ITUnc en mujeres adultas (consultar el anexo IV de este Dictamen).

Los titulares de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contengan fosfomicina cálcica se comprometerán a:

- proporcionar los resultados del estudio de FC programado y el análisis FC/FD/popFC a las autoridades nacionales competentes en los 16 meses siguientes a la finalización del procedimiento de referencia y antes del comienzo del ensayo de no inferioridad.
- proporcionar el protocolo final del estudio para el ensayo de no inferioridad en la indicación ITUnc en mujeres adultas a las autoridades nacionales competentes en los 18 meses siguientes al procedimiento de referencia, teniendo en cuenta los resultados del estudio de FC y los análisis de FC/FD/popFC. El protocolo final del estudio se presentará antes del comienzo del ensayo de no inferioridad.

Para la fosfomicina trometamol se llegó a la conclusión de que la indicación «infección urinaria aguda no complicada en niños» tenía una relación riesgo/beneficio negativa, ya que no había suficientes pruebas clínicas que apoyasen su uso en niños. Considerando que no se proporcionaron más datos sobre la fosfomicina cálcica en esta población, la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina cálcica es negativa en el tratamiento de las ITUnc en niños.

### **Fosfomicina para uso intramuscular**

Este medicamento está indicado para el tratamiento de las infecciones genitourinarias, respiratorias y de tejidos, provocadas por microorganismos sensibles a la fosfomicina (RCP de Fosfocina).

Sin embargo, no se presentaron datos clínicos (incluida la FC, la eficacia y la seguridad) que avalasen esta vía de administración de la fosfomicina durante la remisión y faltan pruebas sobre la fosfomicina para uso intramuscular. Los datos disponibles para la aplicación intramuscular de la fosfomicina son muy escasos y, por ello, la aplicación intramuscular de fosfomicina no está satisfactoriamente avalada por los resultados publicados hasta la fecha.

Considerando todo lo anterior, la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina intramuscular se considera negativa. Por tanto, el CHMP recomienda la suspensión de los productos de fosfomicina para uso intramuscular, y la retirada de esta suspensión de la autorización de comercialización está condicionada a las disposiciones del Anexo V del dictamen.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen fosfomicina.
- El CHMP consideró la totalidad de los datos, incluidas las respuestas enviadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito y durante una Explicación Oral, así como los resultados de la consulta con el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas.

#### Fosfomicina en polvo para solución para perfusión (fosfomicina intravenosa)

- Considerando los datos clínicos disponibles y un perfil de seguridad aceptable, la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina en polvo para solución para perfusión (fosfomicina intravenosa) sigue siendo positiva para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas, la endocarditis infecciosa, las infecciones de huesos y articulaciones, neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada al ventilador, infecciones de piel y tejidos blandos complicadas, y bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas, cuando se considera que no es adecuado el uso de los antibacterianos que normalmente se recomiendan como tratamiento inicial.
- El CHMP consideró que los datos disponibles eran suficientes para avalar las revisiones de la pauta posológica de la fosfomicina intravenosa en las distintas indicaciones aprobadas y subpoblaciones de pacientes, así como la necesidad de armonizar la sección de precauciones

especiales, incluida la necesidad de añadir nuevas advertencias para la terapia combinada y el riesgo de sobrecarga de sodio. El CHMP también revisó los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de la fosfomicina intravenosa y llegó a la conclusión de que estos riesgos pueden minimizarse con las advertencias adecuadas y las recomendaciones de la información del producto. Así mismo, consideró que era necesario actualizar también los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos incluidos en la información del producto.

#### Fosfomicina trometamol (2 g y 3 g) en granulado para solución oral

- Respecto a la fosfomicina trometamol 3 g granulado para solución oral, el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo sigue siendo positiva para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres y adolescentes del sexo femenino. El CHMP también llegó a la conclusión de la idoneidad de una dosis única de 3 g de fosfomicina trometamol para esta indicación. Actualmente no hay datos suficientes para establecer una relación beneficio-riesgo positiva para el tratamiento de las infecciones urinarias agudas no complicadas en niños de 6 - 12 años con una dosis única de 2 g de fosfomicina trometamol. Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que deben suspenderse los medicamentos que contengan fosfomicina 2 g granulado. Para levantar la suspensión, el TAC deberá presentar las pruebas científicas pertinentes que demuestren una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento en cualquier indicación.
- El CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la indicación «Profilaxis perioperatoria con antibióticos para la biopsia transrectal de próstata (BTRP) en hombres adultos» es positiva, condicionada a que los titulares de las autorizaciones de comercialización describan mejor la posología de dos dosis mediante la generación de más pruebas sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la fosfomicina trometamol 3 g con esta pauta posológica en esta indicación.
- El CHMP llegó a la conclusión de la armonización de las contraindicaciones asociadas con el uso de fosfomicina trometamol. El CHMP también revisó los datos existentes sobre las reacciones adversas observadas con el uso de fosfomicina trometamol y llegó a la conclusión de que estos riesgos pueden minimizarse con las advertencias adecuadas y las recomendaciones de la información del producto. Así mismo, consideró que era necesario actualizar también los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos incluidos en la información del producto.

#### Fosfomicina cálcica para uso oral

- Respecto a la fosfomicina cálcica para uso oral, el CHMP llegó a la conclusión de que, considerando todos los datos disponibles, no se ha establecido la eficacia y la seguridad de las indicaciones «tratamiento de las infecciones gastrointestinales y dermatológicas» y, por tanto, la relación beneficio-riesgo de estas indicaciones es negativa. Respecto al tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en mujeres, la relación beneficio-riesgo de esta indicación sigue siendo positiva, condicionada a que las autorizaciones de comercialización describan mejor el perfil farmacocinético y confirmen la eficacia de la fosfomicina cálcica en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en mujeres adultas.

#### Fosfomicina para uso intramuscular

- Considerando que los datos son insuficientes para establecer la eficacia y la seguridad, el CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina intramuscular es negativa y, por tanto, deben suspenderse los medicamentos. Para levantar la suspensión, el TAC deberá presentar las evidencias científicas pertinentes que demuestren una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento en cualquier indicación.

## **Dictamen del CHMP**

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina en polvo para solución para perfusión sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información del producto.

En vista de ello, el Comité también considera que la relación beneficio-riesgo de fosfomicina 3 g granulado para solución oral sigue siendo favorable, condicionada a las modificaciones acordadas en la información del producto y a una condición en la autorización de comercialización. Para respaldar mejor la posología de dos dosis, en la indicación «Profilaxis perioperatoria con antibióticos para la biopsia transrectal de próstata» a través de la generación de más pruebas de la farmacocinética y la farmacodinamia de la fosfomicina trometamol con esta pauta posológica en esta indicación, los TAC deberán realizar y enviar los resultados de un estudio de fase I en voluntarios sanos, incluidos los análisis farmacocinéticos-farmacodinámicos.

En consecuencia, el comité recomienda la variación de los términos de las autorizaciones de comercialización de la fosfomicina en polvo para solución para perfusión y la fosfomicina 3 g granulado para solución oral.

Además, teniendo en cuenta esto, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina cálcica para uso oral sigue siendo favorable, bajo una condición en la autorización de comercialización para la indicación del tratamiento de las ITUnc en mujeres adultas. Para describir mejor el perfil farmacocinético y la eficacia de la fosfomicina cálcica en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en mujeres, los TAC deberán realizar y presentar los resultados de un estudio farmacocinético, incluidos los análisis poblacionales de farmacocinética y farmacocinética-farmacodinamia y un ensayo de no inferioridad en la indicación de infecciones urinarias no complicadas en mujeres adultas.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de fosfomicina cálcica para uso oral.

Además, el Comité también considera que la relación beneficio-riesgo de la fosfomicina para uso intramuscular y la fosfomicina 2 g granulado para uso en solución oral no es favorable.

Por tanto, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/EC, el Comité recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de fosfomicina para uso intramuscular y de fosfomicina 2 g granulado para uso en solución oral.

Para levantar la suspensión de la fosfomicina para uso muscular, los titulares de la autorización de comercialización presentarán las pruebas científicas pertinentes para demostrar una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento en cualquier indicación.

Para el levantamiento de la suspensión de los medicamentos que contengan fosfomicina 2 g granulado para solución oral, los titulares de la autorización de comercialización deberán presentar las pruebas científicas adecuadas para demostrar una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento en cualquier indicación.