

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Kogu maailmas takistab bakterinfektsioonide ravi multiresistentsete või üliresistentsete grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeenide ülemaailmne levik ning selliste multiresistentsete ja üliresistentsete bakterite vastaste uute antibiootikumide arendamise puudumine. Seega on vaja antimikroobikumiresistentsuse arengule reageerida alternatiivsete ravistrateegiatega, nt vanemaid antibiootikume taashinnates. Selles kontekstis on viimastel aastatel kasvanud huvi fosfomütsiini vastu seoses selle ainulaadse toimemehhanismi ja keemilise struktuuriga, tänu millele esineb fosfomütsiinivastast ristresistentsust vähe. See võimaldab aditiivset ja sünergilist aktiivsust koos teiste antibiootikumidega. Lisaks on Euroopa Liidu riikides fosfomütsiini sisaldavate ravimite ravimiteabes eelkõige seoses heakskiidetud näidustuste ja annustamisskeemidega olulisi erinevusi, mistõttu on teavet vaja ühtlustada.

Üldiselt on praeguste teaduslike teadmiste põhjal vaja taashinnata heakskiidetud näidustuste kasulikkuse ja riski suhet. Peale selle on vaja taashinnata suukaudsete, intravenoosete ja intramuskulaarsete ravimvormide asjakohased annused ja ravi kestus, samuti hinnata ohutuse ja farmakoloogiliste teabe adekvaatsust.

Saksamaa riiklik pädev asutus (Bfarm) algatas 7. detsembril 2018 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud elementide mõju fosfomütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjaomased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Pärast kõigi kättesaadavate andmete läbivaatamist ning praegust kliinilist tava ja kehtivaid kliinilisi suuniseid arvestades järeldas inimravimite komitee üldiselt, et fosfomütsiin jääb endiselt oluliseks ravivõimaluseks. Fosfomütsiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhet käsitletakse üksikasjalikult allpool.

Fosfomütsiini infusioonilahuse pulber

Fosfomütsiini intravenoosse infusiooni lahuse pulbri kasulikkuse ja riski suhe jääb kõigis vanuserühmades alljärgnevatel näidustustel positiivseks, kui nimetatud näidustustel tavaliselt esmaraviks soovitatavate antibakteriaalsete ainete kasutamist peetakse sobimatuks.

- **Kuseteede tüsistunud infektsioonid**

Kuigi kuseteede tüsistunud infektsioonide korral on intravenoosse fosfomütsiini kliinilised andmed piiratud, järeldas inimravimite komitee, et kuseteede tüsistunud infektsioonide korral on intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe positiivne, kui neid kliinilisi andmeid arvestada koos fosfomütsiini farmakokineetiliste omaduste (eelkõige jaotumisega neeru ja põide), kuseteede patogeenide (sh multiresistentsete) vastase hea *in vitro* aktiivsuse ja vastuvõetava ohutusprofiiliga.

- **Nakkuslik endokardiit**

Kuigi kliinilistest uuringutest pärit efektiivsusandmed on piiratud, järeldas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on bakteriaalse endokardiidi ravis positiivne, kui arvestada neid kliinilisi andmeid koos fosfomütsiini farmakokineetiliste omaduste, põhjuslike patogeenide vastase hea *in vitro* aktiivsuse ja vastuvõetava ohutusprofiiliga.

- **Luu- ja liigeseinfektsioonid**

Luu- ja liigeseinfektsioonide näidustuse kohta on kliinilisi andmeid piisavalt. Lisaks difundeerub fosfomütsiin hästi luukoosse ja saavutab seal suure kontsentratsiooni, fosfomütsiini on

suurepärase aktiivsuse peamise põhjuslike patogeenide metitsilliinitudliku *Staphylococcus aureus*'e ja metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'e vastu ning vastuvõetav ohutusprofiil. Seega järeltas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on sellel näidustusel positiivne.

- **Haiglapneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia**

Intravenoosse fosfomütsiini näidustuste hulgas olid ka alumiste hingamisteede haiglainfektsioonid, hingamisteede infektsioonid ja kopsuabstsess. Pneumoonia liigitatakse üldiselt haiglapneumooniaks, ventilaatorpneumooniaks ja keskkonnatekkseks pneumooniaks, mis on selgelt eristuvad üksused.

Alumiste hingamisteede infektsioonid (eelkõige haiglapneumoonia/ventilaatorpneumoonia) on eluohtlikud seisundid, mis vajavad antimikroobikumravi kiiret alustamist.

Kuigi haiglapneumoonia/ventilaatorpneumoonia näidustusel fosfomütsiini kasutamist toetavad kättesaadavad kliinilised andmed pärinevad kontrollita või retrospektiivsetest uuringutest, arvas inimravimite komitee, et arvestades neid andmeid koos fosfomütsiini hea penetratsiooniga kopsukoos, alumiste hingamisteede patogeenide vastase mikrobioloogilise aktiivsuse ja vastuvõetava ohutusprofiiliga, on sellel näidustusel kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Teisalt ei ole piisavalt andmeid, et tõestada intravenoosse fosfomütsiini efektiivsust keskkonnatekkse pneumoonia ravis. Seega järeltas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on sellel näidustusel negatiivne.

- **Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid**

Kuigi kliinilistest uuringutest pärit efektiivsusandmed naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide ravi kohta on piiratud, järeltas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on sellel näidustusel positiivne, kui arvestada neid kliinilisi andmeid koos fosfomütsiini farmakokineetiliste omaduste (eelkõige hea jaotumisega pehmete kudede rakuvahevedelikus), naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioone põhjustavate patogeenide vastase hea *in vitro* toime ja vastuvõetava ohutusprofiiliga.

- **Bakteriaalne meningiit**

Intravenoosse fosfomütsiini heakskiidetud näidustuste hulgas olid kesknärvisüsteemi infektsioonid, näiteks bakteriaalne meningiit, meningiit, entsefaliit ja ajuabstsess.

Kliinilised andmed fosfomütsiini kasutamise kohta kesknärvisüsteemi infektsioonide korral on piiratud, ent arvestades neid andmeid koos fosfomütsiini farmakokineetiliste andmete (hematoentsefaalse barjääri hea läbimine) ja farmakodünaamiliste omaduste (asjaomaste patogeenide vastane aktiivsus) ning vastuvõetava ohutusprofiiliga, pidas inimravimite komitee kasulikkuse ja riski suhet sellel näidustusel positiivseks.

- **Tüsistunud intraabdominaalsed infektsioonid**

Piiratud tõenditele vaatamata arutas inimravimite komitee intravenoosse fosfomütsiini efektiivsust väljakujunenud kasutamisel tüsistunud intraabdominaalsete infektsioonide ravis kombinatsioonis muude antibakteriaalsete ainetega, lähtudes kättesaadavatest kliinilistest andmetest, fosfomütsiini antibakteriaalsest spektrist ja potentsiaalset kasutamisest kirurgiliselt ravimatute intraabdominaalsete abstsesside raviks. Arvestades ka vastuvõetavat ohutusprofiili, järeltas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on sellel näidustusel positiivne.

- **Mis tahes eespool loetletud infektsiooniga seotud või oletatavalt seotud bakteriaemia**

Kuigi on olemas mõõdukad kliinilised tõendid intravenoosse fosfomütsiini bakteriaemia ravis kasutamise efektiivsuse kohta, järeldas inimravimite komitee, et arvestades seisundi raskust, fosfomütsiini aktiivsust enamiku kliiniliselt asjakohaste patogeenide vastu (nt *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.) ja seda, et fosfomütsiin saavutab seerumis suure kontsentratsiooni ning selle ohutusprofiil on vastuvõetav, on intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe sellel näidustusel positiivne.

Järgmistel näidustustel peab inimravimite komitee kasulikkuse ja riski suhet negatiivseks.

- **Ülemiste hingamisteede infektsioonid ja keskkõrvapõletik**

Ülemised hingamisteede infektsioonid on muu hulgas mitmesugused ülemiste hingamisteede haigused, nt bakteriaalne põskkoopapõletik, neelupõletik, kõripõletik või keskkõrvapõletik.

Ei ole esitatud kliinilisi andmeid, mis piisavalt tõestaksid intravenoosse fosfomütsiini efektiivsust ülemiste hingamisteede infektsioonide näidustustel. Need infektsioonid ei ole ka piiratud ravivõimalustega rasked või eluohtlikud infektsioonid, vaid on iselimeeruvad või hästi ravitavad muude antibiootikumidega, nagu soovitatakse vastavates suunistes.

Üldiselt, arvestades intravenoosse fosfomütsiini efektiivsust ja nende seisundite olemust (kerged ja/või iselimeeruvad), peab inimravimite komitee kasulikkuse ja riski suhet kõrva-, nina- ja kõriinfektsioonide ravis negatiivseks.

- **Silmainfektsioonid**

Silmainfektsioonid (nt bakteriaalne sidekestapõletik) on tavaliselt iselimeeruvad haigused, mida tüüpiliselt ravitakse toopiliste antibiootikumidega. Kuivõrd neid infektsioone peetakse kergeteks infektsioonideks, mida saab olemasolevate suuniste kohaselt ravida mitmesuguste toopiliste antibiootikumidega, peetakse fosfomütsiini kasutamist nende infektsioonide korral sobimatuks.

Silmainfektsioonide näidustusel on intravenoosse fosfomütsiini kohta kättesaadavad ainult ebapiisavad kliinilised tõendid. Inimravimite komitee arvates ei ole efektiivsus nende näidustuste korral piisavalt tõestatud.

Seega arvestades kättesaadavaid intravenoosse fosfomütsiini andmeid ja nende seisundite olemust (kerged ja/või iselimeeruvad), on kasulikkuse ja riski suhe neil näidustustel negatiivne.

- **Perioperatiivsed infektsioonid**

Terminit „perioperatiivne/postoperatiivne infektsioon“ peetakse meditsiiniliselt ebaspetsiifiliseks. Postoperatiivsed infektsioonid olenevad kirurgilise sekkumise tüübist ja põhilistest patogeenidest vastavas kehaosas ning nende infektsioonide omadused võivad seega varieeruda. Efektiivsus on selle laia näidustuse korral tõestamata. Seega on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

- **Fosfomütsiini antibakteriaalsel aktiivsusel ja farmakokineetika omadustel põhinevad näidustused; näidustused, mis piirduvad raskete infektsioonidega, mida põhjustavad farmakodünaamika põhjal tundlikena määratletud mikroorganismid, ja metitselliiniresistentse stafülokokki põhjustatud meningiit**

Nimetatud kolme näidustuse korral leidis inimravimite komitee, et ei kirjeldatud spetsiifilisi näidustusi, mis määratleksid sihthaiguse lõigus 4.1. Nii on näidustuste kirjeldus väga ebaspetsiifiline ning ei vasta ravimi omaduste kokkuvõtte suunisele (2. versioon, 2009) ega bakterinfektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamise suunisele (CPMP/EWP/558/95, 2. versioon).

Kliiniline efektiivsus on selle ebaspetsiifilise näidustuse korral tõendamata ja seega järeltas inimravimite komitee, et intravenoosse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on sellel näidustusel negatiivne.

- **Muude elundisüsteemide rasked infektsioonid, mida tekitavad fosfomütsiinitundlikud gramnegatiivsed patogeendid (vt lõik 5.1) ja mille ravivõimalused on piiratud**

See näidustus hõlmab ainult suunatud ravi, kui tundlikkus intravenoosse fosfomütsiini suhtes on kinnitatud enne manustamist, ja selle kasutamine piirub infektsioonidega, mille korral sobivad antimikroobikumravi võimalused on olemuslikult piiratud (nt silmade, kõrva-ninakuurgu, eesnäärme või sapijuha raskete infektsioonide korral (abstsessi moodustumisega või ilma) farmakokineetika põhjal koesse vähenenud pääsetavuse tõttu). Kuigi see võib kehtida piiratud ravivõimalustega kliinilistes eriolukordades ja võib esineda intravenoosse fosfomütsiini kasutamise vajadus, järeltas inimravimite komitee, et see näidustus on liiga lai ja kättesaadavad on ainult piiratud kliinilised andmed, millest ei piisa efektiivsuse tõestamiseks. Seega on kasulikkuse ja riski suhe sellel näidustusel negatiivne.

Inimravimite komitee vaatas läbi ka intravenoosse fosfomütsiini annustamisskeemi mitmel heakskiidetud näidustusel ja mitmes heakskiidetud patsiendipopulatsioonis. Annustamisskeem 12 (16)...24 g/d on põhjendatud kõigil kavandatud näidustustel normaalse neerufunktsiooni ja kerge kuni mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ja üle 12-aastastel noorukitel, arvestades, et individuaalne annus tuleb valida olenevalt infektsiooni raskusest ja paikmest, patsiendi kliinilisest olukorrast (elunditalitus, talutavus, kaasnevad haigused) ja patogeeni tundlikkusest, kinnitades samal ajal olemasolevaid efektiivseid annustamisskeeme. Lastele soovitatav annustamisskeem vaadati täiendavalt läbi farmakokineetika modelleerimise alusel ning see peab põhinema vanusel ja kehahammasil. Tuleb märkida, et farmakokineetika modelleerimiseks ja imiteerimiseks kasutatud farmakokineetilised modelleerimismeetodid (andmete keskmistamisel / füsioloogial põhineva farmakokineetika mudel) on mõneti piiratud, eelkõige varieeruvuse osas. Seega on soovitatav farmakokineetika mudeleid optimeerida. Seda uuendatud mudelit tuleb kaalutleda laste korral farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüside ümberarvutamiseks kohe, kui saadakse rohkem kliinilisi farmakokineetika andmeid (antibiootikumide uurimise ja arendamise ülemaailmse partnerluse koostööprojekt).

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 lisati uued hoiatused seoses kombinatsioonravi vajadusega vähendada resistentsuse selekteerimise riski ning et rõhutada ka vajadust jälgida naatriumi- ja kaaliumitaset, sest intravenoosse fosfomütsiini infusioonil esineb naatriumi üleannustamise risk.

Inimravimite komitee vaatas läbi ka olemasolevad andmed intravenoosse fosfomütsiini kasutamisel täheldatud kõrvalnähtude kohta. Inimravimite komitee oli arvamusel, et neid riske saab minimeerida ravimiteabesse sobivate hoiatuste ja soovitude lisamisega. Vaadati läbi ka lõigud 5.1 ja 5.2, et kajastada praegusi farmakokineetika ja farmakodünaamika andmeid, sh tundlikkuse kontrollimise murdepunkte ja omandatud resistentsuse levimust.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et fosfomütsiini infusioonilahuse pulbri kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabes tehakse arvamuse III lisas esitatud kokkulepitud muudatused. Müügilube tuleb vastavalt muuta.

Fosfomütsiintrometamooli suukaudse lahuse graanulid (2 g ja 3 g)

Fosfomütsiintrometamooli kasulikkuse ja riski suhet peetakse positiivseks järgmistel näidustusel.

- **Tüsistumata tsüstiit täiskasvanud ja noorukieas naistel**

Fosfomütsiintrometamooli kasulikkuse ja riski suhet peetakse näidustusel „tüsiistumata tsüstiit täiskasvanud ja noorukieas naistel“ positiivseks. Kätesaadavad andmed tõestavad fosfomütsiini efektiivsust tsüstiidi ravi mitterasedatel naistel. Ühe annusega lühike ravikuur on seotud ravirežiimi hea järgimisega ja ohutusprofiil on vastuvõetav. Tänu fosfomütsiini ainulaadsele toimemehhanismile võib ristresistentsuse riski pidada suhteliselt väikeseks. Kätesaadavaid teaduslikke andmeid arvestades on fosfomütsiini ühekordse annuse kasutamine näidustusel „kuseteede tüsiistusteta infektsioonide (ägeda tsüstiidi) ravi naistel“ põhjendatud.

Seoses fosfomütsiintrometamooli ühekordse 3 g annuse sobivusega tüsiistumata tsüstiidi raviks menopausieelses eas naistel näitavad randomeeritud kliinilistest uuringutest ja metaanalüüsides mikrobioloogiliste ja kliiniliste tõendite põhjal pärit kõik praeguseks kätesaadavad andmed, et fosfomütsiintrometamooli ühekordne 3 g annus on kõige adekvaatsem annus kuseteede ägedate tüsiistumata infektsioonide raviks täiskasvanud ja noorukieas naistel. Kätesaadavate andmete põhjal on põhjendatud, et suukaudse fosfomütsiini ravimiteabes ei nimetata 50 kg kehmassi alampiiri.

- **Eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivne antibiootikumprofülaktika täiskasvanud meestel**

Inimravimite komitee järeldas, et fosfomütsiini efektiivsuse ja ohutuse tõestamiseks laial näidustusel „kuseteede infektsioonide profülaktika vahetult enne kirurgilisi ja transuretraalseid diagnostilisi protseduure“ ei ole piisavalt tõendeid (vt fosfomütsiintrometamooli kasulikkuse ja riski negatiivse suhtega näidustuste arutelu allpool).

Samas arvas inimravimite komitee seoses kitsendatud näidustusega „eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivne antibiootikumprofülaktika“, et on olemas tõendid, mis toetavad kasulikkuse ja riski positiivset suhet sellel näidustusel.

Pärast eesnäärme transrektaalset biopsiat võivad tekkida mitmesugused infektsioontüsistused, alates asümptomaatilisest bakteriuuriast või kuseteede infektsioonist kuni eesnäärme põletikuni, mõnikord koos kaasuva bakterieemia ja sepsisega. Eesnäärme transrektaalse biopsia patsientidele soovitatakse antibiootikumprofülaktikat, sest see vähendab oluliselt nimetatud tüsiistuste esinemissagedust.

Esitati ja vaadati läbi kõik kätesaadavad kliiniliste uuringute publikatsioonid mitmesuguste uroloogiliste protseduuride kohta, kus kasutati fosfomütsiini. Kõigis uuringutes osutus fosfomütsiintrometamool efektiivseks protseduurijärgsete nakkuslike tüsiistuste ennetamiseks kasutatud kaheannuselise annustamisskeemi korral. Läbi vaadati ka kolm üksteisest sõltumatut metaanalüüsi, milles võrreldi fosfomütsiintrometamooli ja fluorokinolonide efektiivsust profülaktilisel kasutamisel eesnäärme transrektaalse biopsia korral. Järeldati, et fosfomütsiintrometamooli saanud patsientidel tekkisid infektsioonid harvem.

Arvestades kemoprofülaktika kasutamise eeliseid uroloogilistel protseduuridel, kätesaadavaid kliinilisi andmeid, fosfomütsiini penetratsiooni eesnäärmesse ja *E. coli* (eesnäärme transrektaalse biopsia järgsete infektsioonide peamine põhjuslik patogeen) vähest resistentsust, peetakse fosfomütsiini väärtuslikuks ravialternatiiviks eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivses antibiootikumprofülaktikas, eelkõige kui arvestada suurenevat resistentsust teiste toimeainete, eriti

fluorokinoloonide suhtes, mida tavaliselt kasutatakse eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivses antibiootikumprofülaktikas.

Kavandatud annustamisskeem, mille korral esimene annus manustatakse 3 tundi enne protseduuri, on hästi põhjendatud, kuid teise annuse manustamist 24 tundi pärast protseduuri ei uuritud esitatud farmakokineetika uuringutes siiski põhjalikult. Lisaks ei võrreldud üheski esitatud uuringus fosfomütsiini üheannuselise annustamisskeemi ja kaheannuselise annustamisskeemi efektiivsust.

Kaheannuseline annustamisskeem (3 g kotike 3 tundi enne protseduuri ja üks 3 g kotike 24 tundi pärast protseduuri) vastavalt praegusele heakskiidetud annustamisskeemile on endiselt vastuvõetav. Samas on praeguse annustamisskeemi kinnitamiseks vaja täiendavaid tõendeid fosfomütsiini üheannuselise annustamisskeemi ja kaheannuselise annustamisskeemi võrdlemise alusel.

Kokkuvõttes on näidustusel „eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivne antibiootikumprofülaktika“ kasulikkuse ja riski suhe positiivne, kui esitatakse lisaandmed, mis iseloomustavad paremini annustamisskeemi sobivust, eelkõige tervete vabatahtlike I faasi uuringu, sh farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüside tulemused (vt arvamuse IV lisa). Neid farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüse tuleb teha antimikroobsete ainete arendamisel farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüside kasutamise suunise kohaselt (EMA/CHMP/594085/2015).

Fosfomütsiintrometamooli järgmiste näidustuste korral järeldati, et kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

- **Kuseteede operatsioonijärgsete infektsioonide ravi**

Puuduvad asjakohased andmed fosfomütsiini kasutamise kohta operatsioonijärgsete infektsioonide korral. Käsitletud publikatsioonid on kõik kontrollimata kliiniliste uuringute või vaatlus- või kohordiuuringute retrospektiivsed ülevaated. Need ei anna tõendeid, et põhjendada fosfomütsiini kasutamist kuseteede operatsioonijärgsete infektsioonide korral. Ei esitatud muid asjakohaseid kliinilisi andmeid, mis võimaldaksid inimravimite komiteel järeldada, et fosfomütsiini kasutamise kasulikkuse ja riski suhe oleks kuseteede operatsioonijärgsete infektsioonide ravis positiivne. Nii ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ning seepärast on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

- **Rohke asümptomaatiline bakteriuuria**

Puuduvad kättesaadavaid andmed avaldatud, kontrollitud või kontrollimata kliinilistest uuringutest või avaldatud ülevaadetest, milles oleks uuritud suukaudse fosfomütsiini ravi eeliseid ja/või fosfomütsiinravi võimalikke riske asümptomaatilise bakteriuuriaga naispatsientidel. Arvestades selle näidustuse efektiivsusandmete puudumist, fosfomütsiini ohutusprofiili ja haigusseisundit, peetakse suukaudse fosfomütsiini ravi kasulikkuse ja riski suhet asümptomaatilise bakteriuuria ravi korral negatiivseks.

- **Äge bakteriaalne uretrovesikaalne sündroom**

Selle näidustuse korral fosfomütsiini kasutamise kasulikkuse ja riski positiivse suhte toetamiseks asjakohased kättesaadavad andmed puuduvad. Nii ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ning seepärast on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

- **Mittespetsiifiline uretriit**

Et mittespetsiifilise uretriidi korral puuduvad fosfomütsiintrometamooli kasutamist toetavad kättesaadavad andmed ja arvestades, et mittegonokokk-uretriidi tekitajate spekter ei ole fosfomütsiini suhtes tundlik, järeldas inimravimite komitee, et selle näidustuse korral on efektiivsus tõestamata ning kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

- **Kuseteede korduvad infektsioonid**

Müügiloa hoidjate vastuste põhjal ei peeta fosfomütsiini pikaajalist kasutamist (6...12 kuud) alumiste kuseteede korduvate infektsioonide ennetamisel põhjendatuks. Seda mitmeannuselise näidustuse toetavaid veenvaid efektiivsusandmeid või farmakokineetika/farmakodünaamika andmeid ei tuvastatud. Nii ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ning seepärast on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

- **Periprotseduraalne profülaktika (lai näidustus)**

Kättesaadavate teaduslike andmete üldisest ülevaatest nähtub, et laia näidustuse „kuseteede infektsioonide periprotseduraalne profülaktika enne kirurgilisi ja transuretraalseid diagnostilisi protseduure“ toetavad tõendid ei ole piisavad, sest vastavate uuringute meetodika oli piiratud ja neis kasutati eri annuseid. Seega ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ning fosfomütsiini mitmeannuseliste annustamisskeemidega suukaudse kasutamise kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

- **Kuseteede ägedad tüsistumata infektsioonid lastel**

Praegu ei ole vastuvõetava metodoloogilise uuringukvaliteediga kliinilistest uuringutest pärit andmed piisavad, et põhjendada 6...12-aastastel lastel kuseteede ägedate tüsistumata infektsioonide ravi fosfomütsiintrometamooli ühe 2 g annusega. Lisaks ei ole täidetud vajalikud eeldused, et täiskasvanute kohta kättesaadavaid andmeid saaks ekstrapoleerida lastele. Nii ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ja seepärast on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

- **Asümptomaatiline bakteriuuria ja äge tsüstiit raseduse ajal**

Kliiniliste uuringute andmed suukaudse fosfomütsiini kasutamise kohta rasedate alampopulatsioonis on praegu ohutuse ja efektiivsuse osas liiga piiratud, et tõestada kasulikkuse ja riski positiivset suhet, mis põhjendaks märgistust lõigus 4.1. Lisaks ei ole piisavaid tõendeid, et määrata ravi asjakohane kestus ja annus. Nii ei ole selle näidustuse korral efektiivsus tõestatud ja seepärast on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

Eri ravimite korral lõigu 4.3 oluliste erinevuste tõttu vaatas inimravimite komitee läbi praegu kättesaadavad andmed ja ühtlustas fosfomütsiintrometamooli kasutamise vastunäidustused. Inimravimite komitee vaatas läbi ka fosfomütsiintrometamooli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete kättesaadavad andmed. Inimravimite komitee oli arvamisel, et neid riske saab minimeerida ravimiteabesse sobivate hoiatuste ja soovitude lisamisega. Vaadati läbi ka lõigud 5.1 ja 5.2, et kajastada praegusi farmakokineetika ja farmakodünaamika andmeid, sh tundlikkuse kontrollimise murdepunkte ja omandatud resistentsuse levimust.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamisel, et fosfomütsiintrometamooli suukaudse lahuse 3 g graanulite kasulikkuse ja riski suhe on normaalsete kasutustingimustel endiselt positiivne, arvestades ravimiteabe kokkulepitud muudatusi, mis on esitatud arvamuse III lisas. Müügilube tuleb vastavalt muuta.

Samuti järeldas inimravimite komitee, et näidustuse „kuseteede ägedad tüsistumata infektsioonid lastel“ kustutamise tõttu tuleb fosfomütsiini 2 g graanuleid sisaldavate ravimite müügiloa peatada. Peatamise lõpetamise tingimused on arvamuse V lisas.

Suukaudne kaltsiumfosfomütsiin

Kaltsiumfosfomütsiin on heaks kiidetud kuseteede infektsioonide, tüsistumata gastrointestinaalsete infektsioonide ja dermatoloogiliste infektsioonide raviks. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on kõigil kolmel näidustusel täiskasvanute annus 500 mg...1 g iga 8 tunni järel (1...2 kapslit või 2...4 supilusikat 5 ml suspensiooni iga 8 tunni järel).

Farmakokineetika omaduste erinevuste tõttu on fosfomüsiintrometamooli selliste olemasolevate ohutus- ja efektiivsusandmete hulk piiratud, mida saaks ekstrapoleerida kaltsiumfosfomüsiinile. Fosfomüsiintrometamooli soovitatud annuse andmeid ei saa kasutada kaltsiumfosfomüsiini korral, sest farmakokineetika erineb. Lisaks ei ole kättesaadavaid andmeid, mis põhjendaksid kaltsiumfosfomüsiini märgistusel olevaid annustussoovitusi (mitu annust).

Esitatud andmed kaltsiumfosfomüsiini kontsentratsiooni kohta uriinis on ekstrapoleeritud fosfomüsiintrometamooli kohta avaldatud andmetest, mistõttu tuleb neid tõlgendada ettevaatlikult.

Esitatud ohutusandmetega seoses võib eeldada, et fosfomüsiintrometamooli ja kaltsiumfosfomüsiini ohutusprofiilid on sarnased ning kaltsiumfosfomüsiini halvema imendumise tõttu võib esineda rohkem gastrointestinaalseid kõrvalnähte.

Tüsistumata gastrointestinaalsete ja dermatoloogiliste infektsioonide näidustuste korral puuduvad kaltsiumfosfomüsiini kohta kliinilised andmed, mis käsitleksid efektiivsust ja ohutust ning asjakohast annustamisskeemi. Et fosfomüsiintrometamool ei ole neil näidustustel heaks kiidetud, ei saa fosfomüsiintrometamooli andmeid ekstrapoleerida kaltsiumfosfomüsiinile. Kokkuvõttes tuleb järeldada, et praegu puuduvad andmed, mis põhjendaksid kaltsiumfosfomüsiini kasutamist gastrointestinaalsete infektsioonide ja dermatoloogiliste infektsioonide raviks.

Arvestades gastrointestinaalsete ja dermatoloogiliste infektsioonide näidustusel ravi efektiivsus- ja ohutusandmete puudumist, järeldas inimravimite komitee, et nende näidustuste korral on kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

Seoses näidustusega „kuseteede tüsistumata infektsioonide ravi naistel“ järeldas inimravimite komitee kaltsiumfosfomüsiini farmakokineetika ja efektiivsuse kättesaadavate andmete piiratusele vaatamata, et kaltsiumfosfomüsiini kättesaadavaid andmeid ja selle positiivset ohutusprofiili arvestades on piisavalt tõendeid, et tõestada kasulikkuse ja riski positiivne suhe sellel näidustusel. Kättesaadavate andmete piiratuse tõttu tuleb siiski kuseteede tüsistumata infektsioonide raviks näidustatud kaltsiumfosfomüsiini sisaldavate ravimite müügilubade jaoks esitada täiendavad andmed farmakokineetika profiili paremaks iseloomustamiseks, sh täiskasvanud naistel kuseteede tüsistumata infektsioonide ravis kaltsiumfosfomüsiini asjakohase annuse ja efektiivsuse kinnitamiseks (vt arvamuse IV lisa).

Kaltsiumfosfomüsiini sisaldavate ravimite müügilubade hoidjad esitavad järgmise:

- 16 kuu jooksul pärast esildismenetluse lõpetamist ja enne mittehalvemusuuringu algust – kavandatud farmakokineetika uuringu tulemused ning farmakokineetika, farmakodünaamika ja populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused;
- 18 kuu jooksul pärast esildismenetluse lõpetamist – täiskasvanud naistel kuseteede tüsistumata infektsioonide näidustusel mittehalvemusuuringu lõplik uuringukava, milles arvestatakse farmakokineetika uuringu tulemusi ning farmakokineetika, farmakodünaamika ja populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemusi. Lõplik uuringukava tuleb esitada enne mittehalvemusuuringu algust.

Seoses fosfomüsiintrometamooli näidustusega „kuseteede ägedad tüsistumata infektsioonid lastel“ järeldati, et kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, sest fosfomüsiintrometamooli lastel kasutamise kliinilised tõendid on ebapiisavad. Arvestades, et selle populatsiooniga seoses ei esitatud täiendavaid andmeid kaltsiumfosfomüsiini kohta, on lastel kuseteede tüsistumata infektsioonide näidustusel kaltsiumfosfomüsiiniga ravi kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

Intramuskulaarne fosfomütsiin

See ravim on näidustatud urogenitaalsete, hingamisteede ja kudede selliste infektsioonide raviks, mida tekitavad fosfomütsiini suhtes tundlikud mikroorganismid (Fosfocina ravimi omaduste kokkuvõtte).

Esildise ajal ei esitatud siiski fosfomütsiini selle manustamisviisi toetuseks asjakohaseid kliinilisi andmeid (sh farmakokineetika, efektiivsuse ja ohutuse andmeid) ning puuduvad fosfomütsiini intramuskulaarse kasutamise tõendid. Fosfomütsiini intramuskulaarse kasutamise kohta on kättesaadavaid andmeid väga vähe ja seetõttu ei toeta seni avaldatud tulemused rahuldavalt fosfomütsiini intramuskulaarset kasutamist.

Seda kõike arvestades peetakse intramuskulaarse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhet negatiivseks. Seega soovib inimravimite komitee intramuskulaarse fosfomütsiini sisaldavate ravimite müügiloa peatada. Peatamise lõpetamise tingimused on arvamuse V lisas.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust fosfomütsiini sisaldavate ravimite kohta.
- Inimravimite komitee arutas kõiki andmeid, sh müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi vastuseid ning nakkushaiguste töörühmaga peetud konsultatsioonide tulemusi.

Fosfomütsiini infusioonilahuse pulber (intravenoosne fosfomütsiin)

- Arvestades kättesaadavaid kliinilisi andmeid ja vastuvõetavat ohutusprofiili, on fosfomütsiini infusioonilahuse pulbri (intravenoosse fosfomütsiini) kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne kuseteede tüsistunud infektsioonide, nakkusliku endokardiidi, luu- ja liigeseinfektsioonide, haiglapneumoonia (sh ventilaatorpneumoonia), naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonide, bakteriaalse meningiidi, tüsistunud intraabdominaalsete infektsioonide ja mis tahes ülalnimetatud infektsiooniga seotud või arvatavasti seotud baktereemia ravi korral, kui nimetatud näidustustel tavaliselt esmaraviks soovitatavate antibakteriaalsete ainete kasutamist peetakse sobimatuks.
- Inimravimite komitee pidas kättesaadavaid andmeid piisavaks, et toetada intravenoosse fosfomütsiini annustamisskeemi muudatusi mitmel heakskiidetud näidustused ja mitmes patsiendipopulatsioonis, samuti erihoiatuste jaotise ühtlustamist, sh lisades uued kombinatsioonravi ja naatriumi üleannustamise riski hoiatused. Inimravimite komitee vaatas läbi ka olemasolevad andmed intravenoosse fosfomütsiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete kohta ning järeldas, et neid riske saab minimeerida ravimiteabesse asjakohaste hoiatuste ja soovitude lisamisega. Samuti järeldati, et ravimiteabes tuleb ajakohastada farmakokineetika ja farmakodünaamika andmed.

Fosfomütsiintrometamooli suukaudse lahuse graanulid (2 g ja 3 g)

- Seoses fosfomütsiintrometamooli suukaudse lahuse 3 g graanulitega järeldas inimravimite komitee, et täiskasvanud ja noorukieas naistel ägeda tüsistumata tsüstiidi ravis on kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne. Samuti järeldas inimravimite komitee, et sellel näidustusel on üks 3 g fosfomütsiintrometamooli annus asjakohane. Praegu ei ole piisavalt andmeid, et tõestada kasulikkuse ja riski positiivset suhet 6...12-aastastel lastel kuseteede ägedate tüsistumata infektsioonide ravis fosfomütsiintrometamooli ühe 2 g annusega. Seega järeldas inimravimite komitee, et fosfomütsiini 2 g graanuleid sisaldavate ravimite müügiloa tuleb peatada. Müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja esitama asjakohased

teaduslikud tõendid, et tõendada ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet mis tahes näidustusel.

- Inimravimite komitee järeldas, et näidustuse „eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivne antibiootikumprofülaktika täiskasvanud meestel“ kasulikkuse ja riski suhe on positiivne, kui müügiloo hoidjad iseloomustavad täiendavalt kaheannuselise annustamisskeemi sellel näidustusel ja selle annustamisskeemi korral 3 g fosfomütsiintrametamooli farmakokineetika ja farmakodünaamika täiendava tõendamise kaudu.
- Inimravimite komitee otsustas ühtlustada ka fosfomütsiintrametamooli kasutamise vastunäidustusi. Inimravimite komitee vaatas läbi fosfomütsiintrametamooli suukaudse lahuse graanulite kasutamisel täheldatud kõrvalnähtude olemasolevad andmed ning järeldas, et neid riske saab minimeerida ravimiteabesse asjakohaste hoiatuste ja soovitude lisamisega. Samuti järeldati, et ravimiteabes tuleb ajakohastada farmakokineetika ja farmakodünaamika andmed.

Suukaudne kaltsiumfosfomütsiin

- Seoses suukaudse kaltsiumfosfomütsiiniga järeldas inimravimite komitee, et kõiki kättesaadavaid andmeid arvestades ei ole gastrointestinaalsete ja dermatoloogiliste infektsioonide ravi näidustustel efektiivsus ja ohutus tõestatud ning seepärast on nende näidustuste kasulikkuse ja riski suhe negatiivne. Näidustusel „kuseteede tüsistumata infektsioonide ravi naistel“ on kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne, kui müügilubades kirjeldatakse täiendavalt farmakokineetilist profiili ja kinnitatakse kaltsiumfosfomütsiini efektiivsust näidustusel „kuseteede tüsistumata infektsioonide ravi naistel“.

Intramuskulaarne fosfomütsiin

- Kuivõrd efektiivsuse ja ohutuse tõestamiseks on andmeid ebapiisavalt, järeldas inimravimite komitee, et intramuskulaarse fosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning seepärast tuleb ravimite müügiload peatada. Müügiloo peatamise lõpetamiseks peab müügiloo hoidja esitama asjakohased teaduslikud tõendid, et tõendada ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet mis tahes näidustusel.

Inimravimite komitee arvamus

Ülaltoodut arvestades järeldas komitee, et fosfomütsiini infusioonilahuse pulbri kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Ülaltoodut arvestades järeldas komitee samuti, et fosfomütsiini suukaudse lahuse 3 g graanulite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja müügiluba vastab tingimustele. Näidustusel „eesnäärme transrektaalse biopsia perioperatiivne antibiootikumprofülaktika“ kasutatava kaheannuselise annustamisskeemi edasiseks toetamiseks sellel näidustusel ja selle annustamisskeemi korral fosfomütsiintrametamooli farmakokineetika ja farmakodünaamika täiendava tõendamise kaudu teevad ravimite müügilubade hoidjad tervete vabatahtlike I faasi uuringu (sh farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsid) ning esitavad tulemused.

Seetõttu soovitab komitee muuta fosfomütsiini infusioonilahuse pulbri ja fosfomütsiini suukaudse lahuse 3 g graanulite müügilubade tingimusi.

Lisaks järeldas komitee ülaltoodut arvestades, et suukaudse kaltsiumfosfomütsiini kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui müügiloole lisatakse täiskasvanud naistel kuseteede tüsistumata infektsioonide ravi näidustus. Kaltsiumfosfomütsiini farmakokineetika profiili ja efektiivsuse täiendavaks iseloomustamiseks naistel kuseteede tüsistumata infektsioonide ravis teevad ravimite

müügilubade hoidjad farmakokineetika uuringu (sh populatsiooni farmakokineetika ning farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsid) ja mittehalmemusuuringu täiskasvanud naistel kuseteede tüsistumata infektsioonide näidustusel ning esitavad tulemused.

Seetõttu soovib komitee muuta suukaudse kaltsiumfosfomütsiini müügiloo tingimusi.

Lisaks järeltas komitee, et intramuskulaarse fosfomütsiini ja fosfomütsiini suukaudse lahuse 2 g graanulite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel intramuskulaarse fosfomütsiini ja fosfomütsiini suukaudse lahuse 2 g graanulite müügiload peatada.

Intramuskulaarse fosfomütsiini müügiloo peatamise lõpetamiseks esitavad ravimite müügilubade hoidjad asjakohased teaduslikud tõendid, et tõendada ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet mis tahes näidustusel.

Fosfomütsiini 2 g suukaudse lahuse graanuleid sisaldava ravimi müügiloo peatamise lõpetamiseks esitavad ravimite müügilubade hoidjad asjakohased teaduslikud tõendid, et tõendada mis tahes näidustusel ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet.