

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## **Tieteelliset päätelmät**

Monilääkeresistenttien (MDR) tai laajasti lääkeresistenttien (XDR) grampositiivisten ja -negatiivisten taudinaiheuttajien maailmanlaajuinen leviäminen ja näihin monilääkeresistentteihin ja laajasti lääkeresistentteihin bakteerikantoihin tehoavien uusien antibioottien kehittämisen puute vaikeuttaa bakteeri-infektioiden hoitoa. Mikrobilääkeresistenssin kehittymisen vuoksi on otettava käyttöön vaihtoehtoisia hoitostrategioita kuten vanhempien antibioottien uudelleen arviointi. Tässä yhteydessä fosfomysiiniin kohdistuva mielenkiinto on kasvanut viime vuosina: sen vaikutustapa on ainutlaatuinen ja sen kemiallinen rakenne on sellainen, että ristiresistenssi on harvinaista. Tämä mahdollistaa myös additiiviset ja synergistiset vaikutukset muiden antibioottien kanssa. Euroopan unionin jäsenvaltioissa myytävien fosfomysiiniä sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa on huomattavia eroja etenkin hyväksytyissä käyttöaiheissa ja annostuksessa. Tämän vuoksi valmistetietoja on yhtenäistettävä.

Hyväksytyjen käyttöaiheiden hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointi on muutenkin tarpeen, koska tieteellinen tietämys on lisääntynyt. Lisäksi suun kautta sekä laskimoon ja lihakseen annettavien valmisteiden asianmukainen annos ja hoidon kesto on arvioitava uudelleen. Tämä koskee myös turvallisuutta ja farmakologisia ominaisuuksia koskevien tietojen asianmukaisuutta.

Tämän vuoksi Saksan kansallinen toimivaltainen viranomais (BfArM) käynnisti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 7. joulukuuta 2018. Se pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen seikkojen vaikutusta fosfomysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

### **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista**

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja otettuaan huomioon nykyisen kliinisen käytännön ja nykyiset kliiniset hoitosuositukset lääkevalmistekomitea katsoi, että fosfomysiini on edelleen tärkeä hoitovaihtoehto. Fosfomysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta kuvataan tarkemmin jäljempänä.

### **Fosfomysiiniä sisältävä infuusiokuiva-aine, liuosta varten**

Fosfomysiiniä sisältävän infuusiokuiva-aineen, josta valmistetaan laskimoon annettava liuos, hyöty-riskisuhde seuraavissa käyttöaiheissa ja kaikissa ikäryhmissä on edelleen suotuisa silloin, kun näissä käyttöaiheissa yleensä ensisijaiseksi hoitovaihtoehtoksi suositeltavien antibakteeristen lääkeaineiden käyttöä pidetään epätarkoituksenmukaisena:

- **Komplisoituneet virtsatieinfektiot**

Vaikka kliinisiä tietoja laskimoon annettavan fosfomysiinin käytöstä komplisoituneiden virtsatieinfektioiden hoidossa on niukasti, lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa, kun näiden kliinisten tietojen ohella otetaan huomioon myös fosfomysiinin farmakokineettiset ominaisuudet (etenkin sen jakautuminen munuaisiin ja virtsarakkoon), sen hyvä teho virtsatieinfektioita aiheuttaviin (myös monilääkeresistentteihin) taudinaiheuttajiin *in vitro* ja sen hyväksyttävä turvallisuusprofiili.

- **Infektiivinen endokardiitti**

Vaikka kliinisiin tutkimuksiin perustuvia tietoja fosfomysiinin tehosta on vähän, lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa bakteeriendokardiitin hoidossa, kun näiden kliinisten tietojen ohella otetaan huomioon myös fosfomysiinin farmakokineettiset ominaisuudet, sen hyvä teho endokardiittia aiheuttaviin taudinaiheuttajiin *in vitro* ja sen hyväksyttävä turvallisuusprofiili.

- **Luuston ja nivelten infektiot**

Luuston ja nivelten infektiot -käyttöaihetta tukevia kliinisiä tietoja on riittävästi. Lisäksi fosfomysiini diffusoituu hyvin luukudokseen, jolloin myös sen pitoisuus kudoksessa on suuri. Se vaikuttaa tehokkaasti myös keskeisiin luusto- ja nivelinfektioita aiheuttaviin taudinaiheuttajiin (MSSA ja MRSA), ja sen turvallisuusprofiili on hyväksyttävä. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa tässä käyttöaiheessa.

- **Sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume**

Laskimoon annettavan fosfomysiinin käyttöaiheisiin sisältyvät sairaalasyntyiset alahengitystieinfektiot, muut hengitystieinfektiot ja keuhkopaise. Keuhkokuume luokitellaan yleisesti sairaalakeuhkokuumeeseen, hengityskonehoitoon liittyvään keuhkokuumeeseen ja avosyntyiseen keuhkokuumeeseen, jotka poikkeavat toisistaan monella tapaa. Alahengitystieinfektiot (etenkin sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume) ovat hengenvaarallisia sairauksia, joissa mikrobilääkehoito on aloitettava nopeasti.

Vaikka saatavilla olevat kliiniset tiedot, jotka tukevat fosfomysiinin käyttöä sairaalakeuhkokuumeen / hengityskonehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoidossa, ovat peräisin kontrolloimattomista tai retrospektiivisistä tutkimuksista, lääkevalmistekomitea pitää fosfomysiinin hyöty-riskisuhdetta tässä käyttöaiheessa suotuisana, kun näiden tietojen lisäksi otetaan huomioon myös fosfomysiinin hyvä tunkeutuvuus keuhkokudokseen, sen alahengitysteissä oleviin taudinaiheuttajiin kohdistuva mikrobiologinen vaikutus ja sen hyväksyttävä turvallisuusprofiili.

Sitä vastoin sellaisia tietoja, joiden perusteella voitaisiin vahvistaa laskimoon annettavan fosfomysiinin teho avosyntyisen keuhkokuumeen hoidossa, ei ole riittävästi. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on tässä käyttöaiheessa kielteinen.

- **Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot**

Vaikka kliinisiin tutkimuksiin perustuvia tietoja fosfomysiinin tehosta komplisoituneiden iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa on niukasti, lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa tässä käyttöaiheessa, kun näiden kliinisten tietojen ohella otetaan huomioon myös fosfomysiinin farmakokineettiset ominaisuudet (etenkin sen hyvä jakautuminen pehmytkudosten soluväliinesteseen), sen hyvä teho komplisoituneita iho- ja pehmytkudosinfektioita aiheuttaviin taudinaiheuttajiin *in vitro* ja sen hyväksyttävä turvallisuusprofiili.

- **Bakteeriaivokalvotulehdus**

Laskimoon annettavan fosfomysiinin käyttöaiheisiin sisältyi myös keskushermostoinfektioita, kuten bakteeriaivokalvotulehdus, aivokalvotulehdus, aivotulehdus ja aivopaise.

Kliinisiä tietoja fosfomysiinin käytöstä keskushermostoinfektioissa on niukasti, mutta kun otetaan huomioon fosfomysiinin farmakokineettiset tiedot (hyvä tunkeutuvuus veri-aivoesteen läpi) ja farmakodynaamiset tiedot (antimikrobinen vaikutus asianmukaisia taudinaiheuttajia vastaan) ja sen hyväksyttävä turvallisuusprofiili, lääkevalmistekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde tässä käyttöaiheessa on suotuisa.

- **Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot**

Näytön vähäisyydestä huolimatta lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin teho komplisoituneiden vatsansisäisten infektioiden hoidossa muiden bakteerilääkkeiden kanssa on vahvistettu. Tämä perustuu saatavilla oleviin kliinisiin tietoihin, fosfomysiinin antibakteeriseen kirjoon ja sen mahdolliseen käyttöön sellaisten vatsansisäisten

paiseiden hoidossa, joiden poisto kirurgisesti on vaikeaa. Kun otetaan huomioon myös fosfomysiinin hyväksyttävä turvallisuusprofiili, lääkevalmistekomitea katsoo, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on tässä käyttöaiheessa suotuisa.

- **Bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän edellä mainittuihin infektioihin**

Vaikka kliinistä näyttöä laskimoon annettavan fosfomysiinin tehosta bakteremian hoidossa ei ole kovin paljon, lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde tässä käyttöaiheessa on suotuisa, kun tämän sairauden vakavuuden lisäksi otetaan huomioon, että fosfomysiini tehoaa valtaosaan kliinisesti merkityksellisistä taudinaiheuttajista (esimerkiksi *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.) ja että sen pitoisuus seerumissa kasvaa suureksi. Lisäksi sen turvallisuusprofiili on hyväksyttävä.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on kielteinen seuraavissa käyttöaiheissa:

- **Ylähengitystieinfektiot ja välikorvatulehdus**

Ylähengitystieinfektioihin kuuluu erilaisia ylähengitysteihin liittyviä sairauksia, joita ovat esimerkiksi bakteriperäinen sivuontelotulehdus, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja välikorvatulehdus.

Sellaisia kliinisiä tietoja ei ole toimitettu, joilla voitaisiin riittävästi vahvistaa laskimoon annettavan fosfomysiinin teho ylähengitystieinfektioihin liittyvissä käyttöaiheissa. Nämä käyttöaiheet eivät myöskään ole vakavia tai hengenvaarallisia infektioita, joille olisi vain vähän hoitovaihtoehtoja, vaan ne joko rajoittuvat itsestään tai ovat hyvin hoidettavissa muilla antibiooteilla asiaa koskevissa ohjeissa olevien suositusten mukaisesti.

Kun otetaan lisäksi huomioon laskimoon annettavan fosfomysiinin teho ja kyseisten sairauksien ominaisuudet (ne ovat lieviä ja/tai itsestään rajoittuvia), lääkevalmistekomitea katsoo, että hyöty-riskisuhde korvien, nenänielun ja kurkunpään infektioiden hoidossa on kielteinen.

- **Silmän infektiot**

Silmän infektiot, kuten bakteriperäinen sidekalvotulehdus, ovat yleensä itsestään rajoittuvia sairauksia, joita hoidetaan tavallisesti paikallisesti käytettävillä antibioottivalmisteilla. Koska näitä infektioita pidetään lievinä infektioina, jotka ovat hoidettavissa monilla paikallisesti käytettävillä antibioottivalmisteilla nykyisten ohjeiden mukaisesti, fosfomysiinin käyttöä näissä infektioissa ei pidetä tarkoituksenmukaisena.

Laskimoon annettavan fosfomysiinin käytöstä silmän infektioiden hoidossa on saatavana hyvin vähän kliinistä näyttöä. Lääkevalmistekomitea totesi, ettei sen tehoa näissä käyttöaiheissa voitu vahvistaa asianmukaisesti.

Kun otetaan huomioon laskimoon annettavasta fosfomysiinistä saatavilla olevat tiedot ja näiden sairauksien ominaisuudet (ne ovat lieviä ja/tai itsestään rajoittuvia), hyöty-riskisuhde näissä käyttöaiheissa on kielteinen.

- **Perioperatiiviset infektiot**

Perioperatiivinen/postoperatiivinen infektio -ilmausta pidetään lääketieteessä epäspesifisenä. Postoperatiivisiin infektioihin vaikuttavat kirurgisen toimenpiteen tyyppi ja elimistön kyseisessä osassa olevat keskeiset taudinaiheuttajat, joten näiden infektioiden piirteet voivat vaihdella. Fosfomysiinin tehoa näin laajassa käyttöaiheessa ei ole vahvistettu. Näin ollen hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan kielteinen.

- **Fosfomysiinin antibakteeriseen vaikutukseen ja farmakokineettisiin ominaisuuksiin perustuvat käyttöaiheet; käyttöaiheet, jotka on rajattu farmakodynaamisten tietojen perusteella herkiksi määritettyjen mikro-organismien aiheuttamiin vakaviin infektioihin ja metisilliinille resistenttien stafylokokkien aiheuttamaan aivokalvotulehdukseen**

Näiden kolmen käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea totesi, että sellaisia täsmällisiä käyttöaiheita ei kuvattu, joiden perusteella olisi voitu määrittää kohdesairaus kohdassa 4.1. Siksi tätä kuvausta käyttöaiheista pidettiin hyvin epäspesifinä, mikä ei ole valmisteyhteenvedon laatimista koskevien ohjeiden (SmPC Guideline, Revision 2, 2009) eikä *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* (CPMP/EWP/558/95 rev 2) -ohjeiden mukaista.

Fosfomysiinin tehoa tässä epäspesifissä käyttöaiheessa ei ole osoitettu, joten lääkevalmistekomitea päätti, että laskimoon annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on tässä käyttöaiheessa kielteinen.

- **Muiden elinjärjestelmien vakavat infektiot, jotka ovat fosfomysiinille herkkien gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia (ks. kohta 5.1) ja joille on vain vähän hoitovaihtoehtoja**

Tämä käyttöaihe kattaa vain kohdennetun hoidon, kun taudinaiheuttajan herkkyys laskimoon annettavalle fosfomysiinille on vahvistettu ennen lääkkeen antoa, ja sen käyttö on rajattu infektioihin, joissa mahdollisia hoitovaihtoehtoja mikrobilääkkeillä on luonnostaan vähän (esimerkiksi koska lääkeaineen pääsy kudoksiin on farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi vähäistä silmien, korvien, nenän ja kurkun, eturauhasen tai sapenjohtimen vakavissa infektioissa, joissa muodostuu tai ei muodostu paiseita). Vaikka käyttö olisi tarpeen yksittäisissä kliinisissä tilanteissa, kun hoitovaihtoehtoja on vähän, ja vaikka tällöin olisi kliinisesti tarpeen antaa fosfomysiiniä laskimoon, lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe on liian laaja, ja kliinistä tietoa on saatavilla niin vähän, ettei se riitä tehon vahvistamiseen. Näin ollen fosfomysiinin käytön hyöty-riskisuhde tässä käyttöaiheessa on kielteinen.

Lääkevalmistekomitea arvioi myös laskimoon annettavan fosfomysiinin annostuksen hyväksytyissä käyttöaiheissa ja eri potilasryhmissä. Annostusohje 12(16)–24 g vuorokaudessa on perusteltu kaikissa ehdotetuissa käyttöaiheissa niiden aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten osalta, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kun otetaan huomioon, että kunkin potilaan annos on valittava infektion vakavuuden ja sijaintikohdan, potilaan kliinisen tilanteen (elintoiminnot, sietokyky, muut sairaudet) ja taudinaiheuttajan herkkyuden mukaan. Näillä perusteilla nykyisin käytössä olevat annostusohjeet voidaan vahvistaa. Myös lapsipotilaiden annostussuosituksia arvioitiin farmakokineettiseen mallintamiseen perustuvien lähestymistapojen avulla. Lapsipotilaiden annostus on määritettävä iän ja painon mukaan. On kuitenkin todettava, että farmakokineettisessä mallintamisessa ja simulaatiossa käytetyissä farmakokineettisen mallintamisen lähestymistavoissa (NAD-/PBPK-malli) on joitakin rajoituksia eritoten vaihtelevuuden osalta. Farmakokineettisiä malleja olisi siis syytä optimoida. Päivitettyä mallia tulisi käyttää lapsipotilaiden farmakokineettisten/farmakodynaamisten analyysien uudelleenlaskennassa heti, kun kliinistä farmakokineettistä tietoa on saatavilla enemmän (GARDP-yhteistyöhanke).

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättiin uusia yhdistelmähoitoa koskevia varoituksia, jotta voidaan pienentää valikoivan resistenssin riskiä ja myös korostaa sitä, että potilaiden natrium- ja kaliumarvoja on seurattava, koska laskimoon annettavaan fosfomysiini-infuusioon liittyy natriumylikuormituksen riski.

Lääkevalmistekomitea arvioi myös nykyiset tiedot laskimoon annettavan fosfomysiinin käytöstä havaituista haittavaikutuksista. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä riskit voidaan minimoida valmistetiedoissa olevilla asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla. Kohtiin 5.1 ja 5.2 tehtiin muutoksia, jotta nämä kohdat olisivat nykyisten farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen mukaisia. Lisäksi niihin lisättiin herkkyystestauksen raja-arvot ja tiedot hankitun resistenssin esiintyvyydestä.

Johtopäätöksenä lääkevalmistekomitea katsoo, että liuoksen valmistamiseen tarkoitetun, fosfomysiiniä sisältävän infuusiokuiva-aineen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka ovat tämän lausunnon liitteessä III. Myös myyntilupia on muutettava tämän mukaisesti.

### **Fosfomysiini-trometamolirakeet oraaliliuosta varten (2 g ja 3 g)**

Fosfomysiini-trometamoliyhdistelmän hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa seuraavissa käyttöaiheissa:

- **Aikuisten ja nuorten naisten komplisoitumaton virtsarakkotulehdus**

Fosfomysiini-trometamoliyhdistelmän hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa aikuisten ja nuorten naisten komplisoitumaton virtsarakkotulehdus -käyttöaiheessa. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että fosfomysiinin teho on vahvistettu muiden kuin raskaana olevien naisten virtsarakkotulehduksen hoidossa. Kerta-annoksena annettavan lyhyen hoidon vuoksi hoitomyöntävyys on hyvä, ja turvallisuusprofiili on hyväksyttävä. Fosfomysiinin ainutlaatuisen vaikutustavan vuoksi ristiresistenssien riskin voidaan katsoa olevan melko pieni. Saatavilla olevien tieteellisten tietojen mukaan *naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden (akuutin virtsarakkotulehduksen) hoito* - käyttöaihe on perusteltu fosfomysiinikerta-annoksen osalta.

Siitä, onko 3 g:n kerta-annos fosfomysiini-trometamolia asianmukainen premenopausaalisten naisten komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoidossa, voidaan todeta kaikkien saatavilla olevien, satunnaistetuista kontrolloidusta tutkimuksista saatujen tietojen ja meta-analyysiin perustuvan mikrobiologisen ja kliinisen näytön pohjalta, että 3 g:n kerta-annos fosfomysiini-trometamolia on tarkoituksenmukaisin annos aikuisten ja nuorten naisten akuuttien komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa. Saatavilla olevien tietojen pohjalta on perusteltua, ettei suun kautta otettavan fosfomysiinin valmistetietoihin määritetä pienempää painorajaa (50 kg).

- **Perioperatiivinen antibioottiprofylaksi aikuisille miehille peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että on liian vähän näyttöä, jotta fosfomysiinin teho ja turvallisuus voitaisiin vahvistaa laajassa käyttöaiheessa "virtsatieinfektioiden perioperatiivinen profylaksi ennen kirurgisia ja virtsaputken kautta tehtäviä diagnostisia toimenpiteitä" (ks. jäljempänä oleva pohdinta niistä käyttöaiheista, joissa fosfomysiini-trometamolien hyöty-riskisuhde on kielteinen).

Suppeammasta käyttöaiheesta "perioperatiivinen antibioottiprofylaksi aikuisille miehille peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä" lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että on sellaista näyttöä, jonka perusteella hyöty-riskisuhde on tässä käyttöaiheessa suotuisa.

Peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian jälkeen voi ilmaantua monenlaisia infektiivisiä komplikaatioita, jotka vaihtelevat oireettomasta bakteerivirtsaisuudesta tai virtsatietulehduksesta eturauhasbiopsiaan. Joskus myös bakteremia ja sepsis ovat mahdollisia. Potilaille, joille tehdään eturauhasbiopsia peräsuolen kautta, suositellaan mikrobilääkeprofylaksia, sillä se vähentää näiden komplikaatioiden ilmaantuvuutta merkittävästi.

Kaikki saatavilla olevat julkaisut kliinisistä tutkimuksista, jotka koskivat erilaisia urologisia toimenpiteitä, joissa käytettiin fosfomysiiniä, toimitettiin lääkevalmistekomitealle, joka arvioi ne. Kaikissa tutkimuksissa fosfomysiini-trometamoli (kahdella annoksella annettava hoito) osoittautui olevan tehokas näiden toimenpiteiden jälkeisten infektiivisten komplikaatioiden ehkäisemisessä. Lisäksi arvioitiin kolme riippumattomasti tehtyä meta-analyysia, joissa fosfomysiini-trometamolien tehoa verrattiin fluorokinolonien tehoon, kun niitä käytettiin profylaktisesti peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä. Kaikissa analyyseissa todettiin, että fosfomysiini-trometamolia saaneille potilaille kehittyi infektoita muita potilaita epätodennäköisemmin.

Kun otetaan huomioon kemoprofylaksin käytön hyödyt urologisissa toimenpiteissä, saatavilla olevat kliiniset tiedot, fosfomysiinin kyky tunkeutua eturauhaskudokseen ja se, että E. coli -bakteerien (yleisin peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian jälkeisten infektioiden aiheuttaja) resistenssi mikrobilääkkeille on vähäistä, fosfomysiinin katsotaan olevan tärkeä hoitovaihtoehto peräsuolen kautta tehtävään eturauhasbiopsiaan liittyvässä perioperatiivisessa antibioottiprofylaksissa etenkin, kun bakteerien vastustuskyky muille aineille lisääntyy koko ajan. Tämä koskee varsinkin fluorokinoloneja, joita käytetään yleisesti peräsuolen kautta tehtävässä eturauhasbiopsiassa.

Ehdotettu annostus, jossa ensimmäinen annos annetaan kolme tuntia ennen toimenpiteen aloittamista, on hyvin perusteltu. Toisen annoksen antamista 24 tunnin kuluttua toimenpiteestä ei kuitenkaan ollut tutkittu perinpohjaisesti toimitetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa. Yhdessäkin toimitetuista tutkimuksista ei myöskään vertailtu yhden fosfomysiiniannoksen sisältävää annostusta ja kaksi annosta sisältävää annostusta.

Kaksi annosta sisältävä annostus (ts. yksi 3 g:n annospussi kolme tuntia ennen toimenpidettä ja yksi 3 g:n annospussi 24 tunnin kuluttua toimenpiteestä) on nykyisin hyväksytyn annostusohjeen mukainen, ja se on edelleen hyväksyttävä. Tarvitaan kuitenkin lisää näyttöä, jossa verrataan yhden fosfomysiiniannoksen sisältävää annostusta kaksi annosta sisältävään annostukseen, jotta nykyinen annostus voidaan vahvistaa.

Käyttöaiheen "perioperatiivinen antibioottiprofylaksi peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä" osalta hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana, mutta tarvitaan kuitenkin lisätietoja, jotta annostusohjeiden asianmukaisuutta voidaan luonnehtia paremmin. Niitä voidaan hankkia terveillä vapaaehtoisilla tehtävällä vaiheen I tutkimuksella sekä farmakokineettis-farmakodynaamisilla analyyseilla (ks. tämän lausunnon liite IV). Nämä farmakokineettis-farmakodynaamiset analyysit on tehtävä "Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products" (EMA/CHMP/594085/2015) -ohjeiden mukaisesti.

Seuraavissa käyttöaiheissa fosfomysiini-trometamolien hyöty-riskisuhteen katsottiin olevan kielteinen:

- **Virtsatieinfektioiden postoperatiivinen hoito**

Fosfomysiinin käytöstä postoperatiivisten infektioiden hoidossa ei ole saatavana merkityksellistä tietoa. Kaikki arvioidut tutkimukset ovat retrospektiivisiä katsauksia kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista tai havainnoivista taikka kohorttitutkimuksista. Niistä ei saada sellaista näyttöä, jonka nojalla voitaisiin todeta, että fosfomysiinin käyttö postoperatiivisten virtsatieinfektioiden hoidossa olisi perusteltua. Muuta sellaista merkityksellistä kliinistä tietoa ei toimitettu, jonka perusteella lääkevalmistekomitea olisi voinut todeta, että fosfomysiinin käytön hyöty-riskisuhde postoperatiivisten virtsatieinfektioiden hoidossa on suotuisa. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Yleinen oireeton bakteerivirtsaisuus**

Julkaistuista, kontrolloiduista tai kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista tai julkaistuista katsauksista, joissa tutkitaan suun kautta otettavan fosfomysiinihoidon hyötyjä ja/tai sen mahdollisia riskejä naispotilailla, joilla on todettu oireeton bakteerivirtsaisuus, peräisin olevia

tietoja ei ole saatavilla. Kun otetaan huomioon puuttuvat tiedot fosfomysiinin tehosta tässä käyttöaiheessa, fosfomysiinin turvallisuusprofiili ja hoidettava sairaus, suun kautta otettavan fosfomysiinihoidon hyöty-riskisuhdetta oireettoman bakteerivirtsaisuuden yhteydessä pidetään kielteisenä.

- **Akuutti bakteeriperäinen uretrovesikaalinen oireyhtymä**

Sellaisia merkityksellisiä tietoja ei ole saatavilla, jotka tukisivat fosfomysiinin käytön suotuisaa hyöty-riskisuhdetta tässä käyttöaiheessa. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Epäspesifinen virtsaputkitulehdus**

Koska saatavilla ei ole sellaisia tietoja, jotka tukisivat fosfomysiini-trometamolin käyttöä epäspesifisen virtsaputkitulehduksen hoidossa ja koska ei-gonokokkaalista virtsaputkitulehdusta aiheuttavien taudinaiheuttajien kirjo ei ole herkkä fosfomysiinille, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ole vahvistettu, joten hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Toistuvat virtsatieinfektiot**

Myyntiluvan haltijoiden vastausten perusteella fosfomysiinin pitkäaikainen käyttö (6–12 kuukautta) alempien virtsateiden toistuvien infektioiden ehkäisyssä ei ole perusteltua. Vakuuttavia tietoja tehosta tai farmakokineettisiä/farmakodynaamisia tietoja, jotka olisivat tukeneet tätä käyttöaihetta, jossa käytetään moniannoshoitoa, ei löydetty. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Toimenpiteitä edeltävä profylaksi (laaja käyttöaihe)**

Kaikkien saatavilla olevien tieteellisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että laajaa käyttöaihetta "Virtsatieinfektioiden profylaksi ennen kirurgisia ja virtsaputken kautta tehtäviä diagnostisia toimenpiteitä" tukevaa näyttöä ei ole riittävästi. Tutkimuksissa on menetelmiin liittyviä rajoituksia, ja niissä on käytetty erilaisia annostuksia. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja suun kautta otettavan moniannoksisen fosfomysiinihoidon hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Lasten akuutit komplisoitumattomat virtsatieinfektiot**

Tällä hetkellä on liian vähän metodologiselta laadultaan hyväksyttäviin kliinisiin tutkimuksiin perustuvia tietoja, joiden nojalla 6–12-vuotiaiden lasten akuuttien komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoitoa 2 g:n kerta-annoksella fosfomysiini-trometamolia voitaisiin pitää perusteltuna. Myöskään tarvittavat oletukset, joiden perusteella aikuisista saadut tiedot voitaisiin ekstrapoloida lapsiin, eivät ole sovellettavissa. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja hyöty-riskisuhde on kielteinen.

- **Oireeton bakteerivirtsaisuus ja akuutti virtsarakkotulehdus raskauden aikana**

Tällä hetkellä kliinisistä tutkimuksista saatua näyttöä suun kautta annettavasta fosfomysiinistä raskaana olevien naisten alaryhmässä on sekä turvallisuuden että tehon osalta liian vähän. Siksi suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei voida vahvistaa, joten tätä käyttöaihetta ei voida sisällyttää kohtaan 4.1. Myöskään sellaisia tietoja ei ole riittävästi, joiden perusteella voitaisiin määrittää hoidon asianmukainen kesto ja annos. Näin ollen fosfomysiinin tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole vahvistettu, ja hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Koska eri valmisteiden valmisteyhteenvetojen kohdassa 4.3 on merkittäviä eroja, lääkevalmistekomitea arvioi nyt saatavilla olevat tiedot ja yhtenäisti fosfomysiini-trometamolin käyttöön liittyvät vasta-aiheet. Lääkevalmistekomitea arvioi myös nykyiset tiedot fosfomysiini-trometamolin käytöstä havaituista haittavaikutuksista. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nämä riskit



voidaan minimoida valmistetiedoissa olevilla asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla. Kohtiin 5.1 ja 5.2 tehtiin muutoksia, jotta nämä kohdat olisivat nykyisten farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tietojen mukaisia. Lisäksi niihin lisättiin herkkyystestauksen raja-arvot ja tiedot hankitun resistenssin esiintyvyydestä.

Johtopäätöksenä lääkevalmistekomitea katsoo, että oraaliliuoksen valmistamiseen tarkoitettujen fosfomysiini-trometamolirakeiden (3 g) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka ovat tämän lausunnon liitteessä III. Myös myyntilupia on muutettava tämän mukaisesti.

Lisäksi lääkevalmistekomitea päätti, että *lasten akuutit komplisoitumattomat virtsatieinfektiot* - käyttöaiheen poistamisen vuoksi fosfomysiinirakeita (2 g) sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat on peruutettava väliaikaisesti niiden myyntiluvan peruuttamisen kumoamista koskevien ehtojen mukaisesti, jotka on esitetty tämän lausunnon liitteessä V.

### **Suun kautta käytettäväksi tarkoitettu fosfomysiinikalsium**

Fosfomysiinikalsium on hyväksytty virtsatieinfektioiden, komplisoitumattomien maha-suolikanavan infektioiden ja ihoinfektioiden hoitoon. Valmisteyhteenvedon mukaan kaikissa kolmessa käyttöaiheessa aikuisten annos on 500 mg–1 g kahdeksan tunnin välein (1–2 kapselia tai 2–4 mittalusikallista, jonka tilavuus on 5 ml, suspensiota kahdeksan tunnin välein).

Farmakokineettisten ominaisuuksien erojen vuoksi se, missä määrin fosfomysiini-trometamolin turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja voidaan ekstrapoloida fosfomysiinikalsiumiin, on rajallista. Fosfomysiini-trometamolin suositeltua annosta koskevat tiedot eivät ole sovellettavissa fosfomysiinikalsiumiin farmakokineettisten erojen vuoksi. Saatavilla ei ole myöskään tietoja, joilla voitaisiin perustella fosfomysiinikalsiumin ilmoitettu annostussuositus (useita annoksia).

Toimitetut tiedot, jotka koskevat fosfomysiinikalsiumin pitoisuutta virtsassa, on ekstrapoloitu fosfomysiini-trometamolista julkaistuista tiedoista, ja niitä on siksi tulkittava varoen.

Turvallisuudesta toimitettujen tietojen osalta voidaan olettaa, että fosfomysiini-trometamolin ja fosfomysiinikalsiumin turvallisuusprofiilit ovat samanlaiset, joskin maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia voi olla enemmän, koska fosfomysiinikalsium imeytyy huomattavasti enemmän kuin fosfomysiini-trometamoli.

Komplisoitumattomia maha-suolikanavan infektiota ja ihoinfektioita koskevien käyttöaiheiden osalta saatavilla ei ole sellaisia kliinisiä tietoja, joissa olisi tarkasteltu tehoa ja turvallisuutta ja asianmukaista annostusta. Koska fosfomysiini-trometamolia ei ole hyväksytty näiden käyttöaiheiden osalta, fosfomysiini-trometamolia koskevia tietoja ei voida ekstrapoloida fosfomysiinikalsiumiin. On siis todettava, että tällä hetkellä ei ole saatavilla sellaisia tietoja, joiden pohjalta fosfomysiinikalsiumin käyttö maha-suolikanavan ja ihon infektioiden hoidossa olisi perusteltua.

Koska tietoja tehosta ja turvallisuudesta maha-suolikanavan ja ihon infektioiden hoidossa ei ole, lääkevalmistekomitea katsoo, että hyöty-riskisuhde on näiden käyttöaiheiden osalta kielteinen.

Käyttöaiheesta ”naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoito” lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka fosfomysiinikalsiumin farmakokineettiikkaa ja tehoa koskevia tietoja on saatavilla niukasti, saatavilla olevien tietojen ja fosfomysiinikalsiumin suotuisan turvallisuusprofiilin perusteella on kuitenkin riittävästi näyttöä, jotta suotuisa hyöty-riskisuhde voidaan vahvistaa tässä käyttöaiheessa. Saatavilla olevien tietojen epätäydellisyyden vuoksi niiden fosfomysiinikalsiumia sisältävien valmisteiden, joita käytetään komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoitoon, myyntilupien haltijoiden on toimitettava lisätietoja, joiden avulla fosfomysiinikalsiumin farmakokineettistä profiilia voidaan luonnehtia tarkemmin ja vahvistaa sen asianmukainen annos ja teho aikuisten naisten komplisoitumattoman virtsatieinfektion hoidossa (ks. tämän lausunnon liite IV).

Fosfomysiinikalsiumia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien haltijoiden on sitouduttava

- toimittamaan kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tulokset suunnitellusta farmakokineettisestä tutkimuksesta ja farmakokineettisestä/farmakodynaamisesta/populaatiofarmakokineettisestä analyysistä 16 kuukauden kuluessa tämän lausuntomenettelyn päättymisestä ja ennen vertailukelpoisuustutkimuksen aloittamista
- toimittamaan aikuisten naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoito -käyttöaihetta koskevan vertailukelpoisuustutkimuksen lopullinen tutkimussuunnitelma, jossa otetaan huomioon farmakokineettisen tutkimuksen ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen/populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset, kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle 18 kuukauden kuluessa tämän lausuntomenettelyn päättymisestä. Lopullinen tutkimussuunnitelma on toimitettava ennen vertailukelpoisuustutkimuksen aloittamista.

”Lasten akuutit komplisoitumattomat virtsatieinfektiot” -käyttöaiheen osalta fosfomysiini-trometamolin hyöty-riskisuhteen todettiin olevan kielteinen, koska sen käyttöä lapsilla tukevaa kliinistä näyttöä ei ollut tarpeeksi. Koska fosfomysiinikalsiumin käytöstä tässä populaatiossa ei toimitettu lisätietoja, lasten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa fosfomysiinikalsiumin hyöty-riskisuhde on kielteinen.

### **Lihakseen annettava fosfomysiini**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu sukupuolielinten ja virtsateiden, hengitysteiden ja muiden kudosten infektioiden hoitoon silloin, kun ne ovat fosfomysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamia (Fosfocinan valmisteyhteenveto).

Lausuntomenettelyn aikana ei kuitenkaan toimitettu merkityksellisiä kliinisiä tietoja (myöskään farmakokinetiikasta, tehosta ja turvallisuudesta), jotka olisivat tukeneet tätä fosfomysiinin antoreittiä, joten näyttöä lihakseen annettavasta fosfomysiinistä ei ole. Saatavilla olevat tiedot fosfomysiinin käytöstä lihakseen annettuna ovat hyvin niukkoja, eivätkä tähän mennessä julkaistut tulokset tue fosfomysiinin käyttöä lihakseen annettuna riittävästi.

Kaiken edellä esitetyn perusteella lihakseen annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhdetta on siis pidettävä kielteisenä. Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että lihakseen annettavien fosfomysiinivalmisteiden myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti niiden myyntiluvan peruuttamisen kumoamista koskevien ehtojen mukaisesti, jotka on esitetty tämän lausunnon liitteessä V.

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea tarkasteli fosfomysiiniä sisältäviä lääkevalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot, joihin kuuluivat myös myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset ja suullisessa kuulemisessa esitetyt vastaukset sekä infektiosairauksia koskevan työryhmän kuulemisen tulokset.

#### Fosfomysiiniä sisältävä infuusiokuiva-aine, liuosta varten (laskimoon annettava fosfomysiini)

- Saatavilla olevien kliinisten tietojen ja hyväksyttävän turvallisuusprofiilin perusteella liuoksen valmistamiseen tarkoitettuna, fosfomysiiniä sisältävän infuusiokuiva-aineen (laskimoon annettava fosfomysiini) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa seuraavien infektioiden hoidossa: komplisoituneet virtsatieinfektiot, infektiivinen endokardiitti, luuston ja nivelten infektiot, sairaalakeuhkokuume ja hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume, komplisoituneet

iho- ja pehmytkudosinfektiot, bakteeriaivokalvotulehdus, komplisoituneet vatsansisäiset infektiot ja bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän johonkin edellä mainittuihin infektoihin, kun sellaisten antibakteeristen aineiden käyttöä pidetään epätarkoituksenmukaisena, joita yleensä suositellaan niiden ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi.

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot riittävät tukemaan laskimoon annettavan fosfomysiinin annostuksen muuttamista hyväksytyissä eri käyttöaiheissa ja potilasalaryhmissä ja että erityisvaroituksia koskeva kohta on yhtenäistettävä ja siihen on lisättävä uusia varoituksia, jotka koskevat yhdistelmähoitoa ja natriumylukuormituksen riskiä. Lääkevalmistekomitea arvioi myös nykyiset tiedot haittavaikutuksista, joita on havaittu laskimoon annettavan fosfomysiinin käytön yhteydessä, ja totesi, että näitä riskejä voidaan minimoida valmistetiedoissa olevilla asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietojen farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot on päivitettävä.

#### Fosfomysiini-trometamolirakeet oraaliliuosta varten (2 g ja 3 g)

- Oraaliliuoksen valmistamista varten tarkoitettujen fosfomysiini-trometamolirakeiden (3 g) osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa aikuisten ja nuorten naisten akuutin komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen hoidossa. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että tässä käyttöaiheessa 3 g:n kerta-annos fosfomysiini-trometamolia on asianmukainen. Tällä hetkellä on liian vähän tietoja, joiden nojalla voitaisiin vahvistaa, että hyöty-riskisuhde 6–12-vuotiaiden lasten akuuttien komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa 2 g:n kerta-annoksella fosfomysiiniä olisi suotuisa. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti, että fosfomysiinirakeita (2 g) sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat on peruutettava väliaikaisesti. Jotta peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on kaikissa käyttöaiheissa suotuisa.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että käyttöaiheessa ”perioperatiivinen antibioottiprofylaksi peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä” hyöty-riskisuhde on suotuisa, mutta ehtona on, että myyntiluvan haltija (haltijat) luonnehtii (luonnehtivat) kaksi annosta sisältävää annostusta tarkemmin tuottamalla lisää näyttöä fosfomysiini-trometamolilin (3 g) farmakokinetiikasta ja farmakodynaamiikasta tällä annostuksella tässä käyttöaiheessa.
- Lääkevalmistekomitea päätti, että fosfomysiini-trometamolilin käyttöön liittyvät vasta-aiheet on yhtenäistettävä. Lääkevalmistekomitea arvioi myös nykyiset tiedot haittavaikutuksista, joita on havaittu oraaliliuoksen valmistamiseen tarkoitettujen fosfomysiini-trometamolirakeiden käytön yhteydessä, ja totesi, että näitä riskejä voidaan minimoida valmistetiedoissa olevilla asianmukaisilla varoituksilla ja suosituksilla. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietojen farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot on päivitettävä.

#### Suun kautta käytettäväksi tarkoitettu fosfomysiinikalsium

- Suun kautta käytettäväksi tarkoitettun fosfomysiinikalsiumin osalta lääkevalmistekomitea totesi, että kun otetaan huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot, tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu käyttöaiheissa ”maha-suolikanavan ja ihon infektiot”. Näin ollen hyöty-riskisuhde on näiden käyttöaiheiden osalta kielteinen. Naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoito -käyttöaiheen osalta hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta myyntilupien ehtona on, että fosfomysiinikalsiumin farmakokineettistä profiilia luonnehditaan tarkemmin ja että sen teho aikuisten naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa vahvistetaan.

#### Lihakseen annettava fosfomysiini

- Koska tietoja ei ole riittävästi tehon ja turvallisuuden vahvistamiseen, lääkevalmistekomitea katsoi, että lihakseen annettavan fosfomysiinin hyöty-riskisuhde on kielteinen, ja näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat on siksi peruutettava väliaikaisesti. Jotta peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on kaikissa käyttöaiheissa suotuisa.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että liuosta varten tarkoitetun, fosfomysiiniä sisältävän infuusiokuiva-aineen hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lisäksi komitea katsoo edellä esitetyn perusteella, että oraaliliuosta varten tarkoitettujen fosfomysiinirakeiden (3 g) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan myyntiluvan ehto täyttyy. Jotta kaksi annosta sisältävää annostusta käyttöaiheessa ”perioperatiivinen antibioottiprofylaksi peräsuolen kautta tehtävän eturauhasbiopsian yhteydessä” voitaisiin perustella nykyistä paremmin, tarvitaan lisää näyttöä fosfomysiini-trometamolin farmakokineetikasta ja farmakodynamiikasta tällä annostuksella tässä käyttöaiheessa. Siksi myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tehtävä vaiheen 1 tutkimus terveillä vapaaehtoisilla sekä farmakokineettisiä/farmakodynaamisia analyyseja ja toimitettava niiden tulokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että liuosta varten tarkoitetun, fosfomysiiniä sisältävän infuusiokuiva-aineen ja oraaliliuosta varten tarkoitettujen fosfomysiinirakeiden (3 g) myyntilupien ehtoja muutetaan.

Lisäksi komitea katsoo edellä esitetyn perusteella, että suun kautta käytettävän fosfomysiinikalsiumin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntilupa sisältävä ehto, joka koskee aikuisten naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoito -käyttöaihetta, otetaan huomioon. Jotta fosfomysiinikalsiumin farmakokineettistä profiilia ja tehoa naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa voitaisiin luonnehtia tarkemmin, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tehtävä farmakokineettinen tutkimus sekä populaatiofarmakokineettisiä, farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia analyyseja ja vertailukelpoisuustutkimus aikuisten naisten komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoito -käyttöaiheesta ja toimitettava niiden tulokset.

Komitea suosittelee, että suun kautta käytettävän fosfomysiinikalsiumin myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lisäksi komitea katsoo, että lihakseen annettavan fosfomysiinin ja oraaliliuosta varten tarkoitettujen fosfomysiinirakeiden (2 g) hyöty-riski ei ole suotuisa.

Direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti komitea suosittelee, että lihakseen annettavien fosfomysiinivalmisteiden ja oraaliliuosta varten tarkoitettujen fosfomysiinirakeiden (2 g) myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti.

Jotta lihakseen annettavien fosfomysiinivalmisteiden myyntiluvan peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on kaikissa käyttöaiheissa suotuisa.

Jotta oraaliliuosta varten tarkoitettujen fosfomysiinirakeiden (2 g) myyntiluvan peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on kaikissa käyttöaiheissa suotuisa.