

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Liječenje bakterijskih infekcija otežano je diljem svijeta zbog globalnog širenja multirezistentnih (MDR) ili prošireno rezistentnih (XDR) Gram-pozitivnih i Gram-negativnih patogena te nedostatka razvoja novih antibiotika koji su aktivni protiv takvih MDR i XDR bakterija. Stoga je potrebna provedba alternativnih strategija liječenja kao što je ponovna procjena starijih antibiotskih agensa kao odgovor na razvoj antimikrobne rezistencije. U tom kontekstu posljednjih je godina poraslo zanimanje za fosfomicin s obzirom na njegov jedinstven način djelovanja i kemijsku strukturu koja smanjuje učestalost križne rezistencije. To omogućuje zbrojne i sinergijske aktivnosti s drugim antibioticima. Osim toga, u europskim državama članicama postoje značajne razlike u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže fosfomicin, posebice u pogledu odobrenih indikacija i doziranja, koje zahtijevaju usklađivanje.

Općenito, postoji potreba da se ponovno procijeni omjer koristi i rizika odobrenih indikacija uzimajući u obzir trenutačna znanstvena saznanja. Nadalje, treba ponovno procijeniti odgovarajuću dozu i trajanje liječenja za oralne, intravenske i intramuskularne formulacije te prikladnost informacija o sigurnosti i farmakološkim svojstvima.

Dana 7. prosinca 2018. njemačko nacionalno nadležno tijelo (Bfarm) pokrenulo je postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je od CHMP-a zatražilo procjenu učinka prethodno navedenih elemenata na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže fosfomicin i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Nakon pregleda svih dostupnih podataka i uzevši u obzir trenutačnu kliničku praksu i trenutačne kliničke preporuke o smjernicama, CHMP je zaključio da je, općenito gledajući, fosfomicin i dalje važna terapijska opcija. Omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže fosfomicin detaljno je objašnjen u nastavku.

Fosfomicin prašak za otopinu za infuziju

Omjer koristi i rizika sljedećih indikacija fosfomicina u obliku praška za otopinu za infuziju koji se primjenjuje intravenski ostaje pozitivan u svim dobnim skupinama, kada se primjena antibakterijskih agensa koji se često preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom:

- **komplikirane infekcije mokraćnog sustava (cUTI)**

Iako su klinički podatci o upotrebi intravenskog fosfomicina u kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava ograničeni, CHMP je zaključio da intravenski fosfomicin ima pozitivan omjer koristi i rizika u slučaju komplicirane infekcije mokraćnog sustava kada se ti klinički podatci uzmu u obzir u kombinaciji s farmakokinetičkim svojstvima fosfomicina (posebice njegova distribucija u bubreg i mjehur), dobrom *in vitro* aktivnosti protiv urinarnih (uključujući MDR) patogena i prihvatljivim sigurnosnim profilom.

- **infektivni endokarditis (IE)**

Iako su podatci o djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja ograničeni, CHMP je zaključio da intravenski fosfomicin ima pozitivan omjer koristi i rizika u liječenju bakterijskog endokarditisa kada se ti klinički podatci uzmu u obzir u kombinaciji s farmakokinetičkim svojstvima fosfomicina, dobrom *in vitro* aktivnosti protiv uzročnika bolesti i prihvatljivim sigurnosnim profilom.

- **infekcije kosti i zglobova**

Dovoljan broj kliničkih podataka podupire indikaciju infekcija kosti i zglobova. Nadalje, fosfomicin se dobro širi po koštanom tkivu dosežući visoke koncentracije i pokazuje izvrsnu aktivnost protiv

glavnih uzročnika bolesti MSSA i MRSA te ima prihvatljiv sigurnosni profil. Stoga je CHMP zaključio da u toj indikaciji intravenski fosfomicin ima pozitivan omjer koristi i rizika.

- **bolnička upala pluća (HAP), uključujući upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom (VAP)**

Bolničke infekcije donjih dišnih putova, infekcije dišnih putova i apscesi pluća navedeni su među indikacijama intravenskog fosfomicina. Upala pluća u općoj se klasifikaciji dijeli na bolničku upalu pluća (HAP), upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom (VAP) i izvanbolničku upalu pluća (CAP), koje predstavljaju različite entitete.

Infekcije donjih dišnih putova (posebice HAP/VAP) predstavljaju stanje opasno po život koje zahtijeva brzi početak primjene antimikrobne terapije.

Iako dostupni klinički podatci koji podupiru primjenu fosfomicina u HAP/VAP stanjima proizlaze iz nekontroliranih ili retrospektivnih ispitivanja, kada se ti podatci uzmu u obzir u kombinaciji s njegovim dobrim probijanjem u plućno tkivo, mikrobiološkom aktivnosti protiv patogena u donjim dišnim putovima i njegovim prihvatljivim sigurnosnim profilom, CHMP smatra da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika pozitivan.

S druge strane, nije dostupan dovoljan broj podataka kako bi se utvrdila djelotvornost intravenskog fosfomicina u liječenju izvanbolničke upale pluća. Stoga je CHMP zaključio da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika intravenskog fosfomicina negativan.

- **komplikirane infekcije kože i mekog tkiva (cSSTI)**

Iako su podatci o djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja ograničeni u liječenju komplikirane infekcije kože i mekog tkiva, CHMP je zaključio da intravenski fosfomicin ima pozitivan omjer koristi i rizika u toj indikaciji kada se ti klinički podatci uzmu u obzir u kombinaciji s farmakokinetičkim svojstvima fosfomicina (posebice dobra distribucija u bubrege i mjehur), dobrom *in vitro* aktivnosti protiv uzročnika bolesti za komplikirane infekcije kože i mekog tkiva i prihvatljivim sigurnosnim profilom.

- **bakterijski meningitis**

Među indikacijama koje su odobrene za intravenski fosfomicin navedene su infekcije središnjeg živčanog sustava, kao što su bakterijski meningitis, meningitis, encefalitis i apsces mozga.

Klinički podatci o primjeni fosfomicina u infekcijama središnjeg živčanog sustava ograničeni su, ali kada se uzmu u obzir u kombinaciji s farmakokinetičkim (PK) podacima (dobar prolaz kroz krvno-moždanu barijeru) i farmakodinamičkim (PD) (antimikrobna aktivnost protiv relevantnih patogena) svojstvima fosfomicina te njegovim prihvatljivim sigurnosnim profilom, CHMP je smatrao da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika pozitivan.

- **komplikirane intraabdominalne infekcije (cIAI)**

Unatoč ograničenom broju dokaza, CHMP je uzeo u obzir djelotvornost intravenskog fosfomicina koja je ustanovljena u liječenju komplikirane intraabdominalne infekcije u kombinaciji s drugim antibakterijskim agensima na temelju dostupnih kliničkih podataka, antibakterijski spektar fosfomicina i moguće primjene u liječenju intraabdominalnih apscesa koji su intraktabilni kirurškim putem. Uzevši u obzir i njegov prihvatljiv sigurnosni profil, CHMP je zaključio da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika intravenskog fosfomicina pozitivan.

- **bakterijemija koja je povezana, ili za nju se sumnja da je povezana, s bilo kojom od prethodno navedenih infekcija**

Iako postoje umjereni klinički dokazi o djelotvornosti intravenskog fosfomicina u liječenju bakterijemije, uzevši u obzir težinu tog stanja, da je fosfomicin aktivan protiv većine klinički relevantnih patogena, kao što su *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. itd. i da postiže visoke koncentracije u serumu te da mu je sigurnosni profil prihvatljiv, CHMP je zaključio da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika intravenskog fosfomicina pozitivan.

CHMP smatra da je u sljedećim indikacijama omjer koristi i rizika negativan:

- **infekcije gornjih dišnih putova i upale srednjeg uha**

Infekcije gornjih dišnih putova obuhvaćaju različite obrasce bolesti koji su povezani s gornjim dišnim putovima, kao što su bakterijski sinusitis, faringitis, laringitis ili upale srednjeg uha.

Nisu dostavljeni klinički podatci koji u dovoljnoj mjeri utvrđuju djelotvornost intravenskog fosfomicina u indikacijama infekcija gornjih dišnih putova. Nadalje, te infekcije ne objašnjavaju teške infekcije ili infekcije opasne po život s ograničenim opcijama liječenja jer su samoograničavajuće ili se mogu uspješno liječiti s pomoću drugih antibiotika, kao što je preporučeno u odgovarajućim smjernicama.

Općenito, uzimajući u obzir djelotvornost intravenskog fosfomicina i značajke stanja u pitanju (blaga i/ili samoograničavajuća), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika u liječenju otorinolaringoloških infekcija negativan.

- **oftalmološke infekcije**

Oftalmološke infekcije, kao što je bakterijski konjunktivitis, većinom su samoograničavajuće bolesti koje se obično liječe topikalnim antibioticima. Budući da se smatra da su te infekcije manje infekcije koje se mogu liječiti širokim rasponom topikalnih antibiotika u skladu s postojećim smjernicama, smatra se da primjena fosfomicina u liječenju tih infekcija nije prikladna.

Dostupni su samo nedostadni dokazi o primjeni intravenskog fosfomicina u kontekstu oftalmoloških infekcija. CHMP je smatrao da nije dostatno utvrđena djelotvornost u tim indikacijama.

Općenito, uzimajući u obzir dostupne podatke o intravenskom fosfomicinu i značajke stanja u pitanju (blaga i/ili samoograničavajuća), omjer koristi i rizika u tim je indikacijama negativan.

- **perioperativne infekcije**

Smatra se da je u medicini pojam perioperativna/postoperativna infekcija neodređen. Postoperativne infekcije ovise o vrsti kirurške intervencije, ključnim patogenima odgovarajućeg dijela tijela te se, stoga, mogu razlikovati u pogledu značajki. Nije utvrđena djelotvornost u toj širokoj terapijskoj indikaciji. Posljedično tome, omjer koristi i rizika smatra se negativnim.

- **indikacije temeljene na antibakterijskoj aktivnosti i farmakokinetičkim svojstvima fosfomicina; indikacije ograničene na teške infekcije prouzročene mikroorganizmima koje se u farmakodinamici definiraju kao podložne te stafilokokni meningitis otporan na meticilin**

U vezi s tim trima indikacijama, CHMP je smatrao da nisu opisane nikakve određene indikacije kojima bi se definirala ciljna bolest u okviru dijela 4.1. Smatralo se da je, kao takav, vrlo

neodređen opis terapijskih indikacija koji nije u skladu sa *Smjernicom sažetka opisa svojstava lijeka* (2. revizija, 2009.) ni sa *Smjernicom o ocjeni lijekova indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Nije dokazana klinička djelotvornost u toj neodređenoj indikaciji pa je CHMP zaključio da je u toj indikaciji omjer koristi i rizika intravenskog fosfomicina negativan.

- **teške infekcije drugih organskih sustava zbog Gram-negativnih patogena podložnih fosfomicinu (vidjeti dio 5.1.) s ograničenim terapijskim opcijama**

Ta indikacija pokriva ciljnu terapiju samo kada je potvrđena podložnost intravenskom fosfomicinu prije primjene i ograničava njegovu upotrebu u slučaju infekcija u kojima je izbor prihvatljivih opcija antimikrobnog liječenja intrinzično ograničen (primjerice, zbog smanjene farmakokinetičke pristupačnosti tkivu kod teških infekcija oka, otorinolaringoloških infekcija, infekcija prostate ili žučnih kanala s formacijama apscesa ili bez njih). Iako to može vrijediti u izoliranim kliničkim situacijama s ograničenim terapijskim opcijama i predstavlja potencijalnu kliničku potrebu za intravenskim fosfomicinom, CHMP je zaključio da je ta indikacija preširoka i da su dostupni samo ograničeni klinički podatci koji nisu dovoljni za utvrđivanje djelotvornosti. Stoga je u toj indikaciji omjer koristi i rizika negativan.

CHMP je pregledao i režim doziranja intravenskog fosfomicina za različite odobrene indikacije i podpopulacije bolesnika. Režim doziranja od 12 (16) – 24 g/dan opravdan je za sve predložene indikacije u odraslih bolesnika i adolescenata starijih od 12 godina s normalnom funkcijom bubrega i blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, uzimajući u obzir da pojedinačna doza mora biti odabrana ovisno o težini i mjestu infekcije, kliničkoj situaciji bolesnika (funkcija organa, podnošljivost, komorbiditeti) te podložnosti patogenu uz potvrđivanje postojećih učinkovitih režima doziranja. Preporuka doziranja u pedijatrijskoj populaciji dodatno je ispitana na temelju farmakokinetičkog pristupa modeliranju i treba se temeljiti na dobi te tjelesnoj težini. Treba primijetiti da farmakokinetički pristupi modeliranju (NAD/PBPK model) koji se koriste za farmakokinetičko modeliranje i simulaciju pokazuju određena ograničenja, posebice u pogledu varijabilnosti. Stoga se preporučuje optimizacija farmakokinetičkog modela. Taj bi ažurirani model trebalo uzeti u obzir za ponovno izračunavanje PK/PD analiza za pedijatrijsku populaciju čim bude dostupno više kliničkih farmakokinetičkih podataka (projekt suradnje s organizacijom GARDP).

Nova upozorenja dodana su u dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka u pogledu potrebe za kombinacijskom terapijom radi smanjenja rizika od odabira za rezistenciju i da se istakne potreba za praćenjem razina natrija i kalija zbog rizika od preopterećenja natrijem povezanog s infuzijom intravenskog fosfomicina.

CHMP je pregledao i postojeće podatke o nuspojavama uočenima pri primjeni intravenskog fosfomicina. CHMP se složio da se ti rizici mogu umanjiti odgovarajućim upozorenjima i preporukama u informacijama o lijeku. Naposljetku, izvršene su revizije dijelova 5.1. i 5.2. radi uvrštavanja trenutnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka, uključujući točke prekida ispitivanja podložnosti i prevalenciju stečene rezistencije.

Kao zaključak navedenoga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika fosfomicina u obliku praha za otopinu za infuziju i dalje pozitivan, pod uvjetom da se uvedu dogovorene promjene u informacije o lijeku kao što je navedeno u Prilogu III. mišljenju. Odobrenja za stavljanje u promet trebaju se izmijeniti u skladu s time.

Fosfomicin trometamol granule za oralnu otopinu (2 g i 3 g)

Omjer koristi i rizika fosfomicin trometamola smatra se pozitivnim u sljedećim indikacijama:

- **nekomplirani cistitis u žena i adolescentica**

Omjer koristi i rizika fosfomicin trometamola smatra se pozitivnim u indikaciji nekompliciranog cistitisa u žena i adolescentica. Dostupni podatci ukazuju na to da je djelotvornost fosfomicina utvrđena u liječenju cistitisa u žena koje nisu trudne. Kratkotrajno liječenje s pomoću jednokratne doze povezano je s visokom usklađenosti, a sigurnosni je profil prihvatljiv. Zbog jedinstvenog mehanizma djelovanja fosfomicina, rizik od križnih rezistencija može se smatrati relativno malim. S obzirom na dostupne znanstvene podatke, indikacija *liječenja nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava (akutni cistitis) u žena* opravdana je za jednokratnu dozu fosfomicina.

U vezi s prikladnosti jednokratne doze od 3 g fosfomicin trometamola za liječenje nekompliciranog cistitisa u žena u predmenopauzi, svi dostupni mikrobiološki i klinički podatci temeljeni na dokazima iz randomiziranih kliničkih ispitivanja te metaanaliza trenutačno ukazuju na to da je jednokratna doza fosfomicin trometamola od 3 g najprikladnija doza za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u žena i adolescentica. Na temelju dostupnih podataka, opravdano je da se u informacijama o lijeku za fosfomicin za oralnu primjenu ne navodi donja granica tjelesne težine od 50 kg.

- **perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate (TRPB) u odraslih muškaraca**

CHMP je zaključio da ne postoji dovoljno dokaza kako bi se utvrdila djelotvornost i sigurnost fosfomicina u širokoj indikaciji „Periproceduralna profilaksa urinarnih infekcija prije kirurških i transuretralnih dijagnostičkih postupaka“ (vidjeti raspravu o indikacijama s negativnim omjerom koristi i rizika za fosfomicin trometamol u nastavku).

Međutim, u vezi sa suženom indikacijom „Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate“, CHMP je smatrao da postoje dokazi koji podupiru pozitivan omjer koristi i rizika u toj indikaciji.

Nakon transrektalne biopsije prostate može doći do niza infektivnih komplikacija, od asimptomatske bakteriurije ili infekcije mokraćnog sustava do prostatitisa, ponekad s nepredviđenom bakterijemijom i sepsom. Antimikrobna profilaksa preporučuje se bolesnicima koji se podvrgavaju transrektalnoj biopsiji prostate jer znatno smanjuje incidenciju tih komplikacija.

Dostavljene su i ocijenjene sve dostupne publikacije kliničkih ispitivanja u različitim urološkim manevrima u kojima je upotrijebljen fosfomicin. U svim je ispitivanjima dokazano da je fosfomicin trometamol djelotvoran u režimu od dvije doze za sprječavanje infektivnih komplikacija nakon tih postupaka. Pregledane su i tri nezavisno provedene metaanalize u kojima je djelotvornost fosfomicin trometamola uspoređena s djelotvornošću fluorokinolona pri profilaktičkoj upotrebi kod transrektalne biopsije prostate. U svima je zaključeno da je za bolesnike koji su primili fosfomicin trometamol postojala manja vjerojatnost da će razviti infekcije.

S obzirom na koristi upotrebe kemoprofilakse pri urološkim manevrima, dostupne kliničke podatke, probijanje fosfomicina u prostatu i nisku prevalenciju rezistencije u bakteriji *E. coli* (najdominantniji uzročnik infekcija nakon transrektalne biopsije prostate), fosfomicin se smatra vrijednom terapijskom alternativom u perioperativnoj antibiotskoj profilaksi za transrektalnu biopsiju prostate, posebice s obzirom na rastuću otpornost na druge agense, ponajviše fluorokinolone koji se tradicionalno upotrebljavaju pri transrektalnoj biopsiji prostate.

Predloženi program doziranja u kojem se prva doza primjenjuje 3 sata prije početka postupka odgovarajuće je opravdan. Međutim, primjena druge doze 24 sata nakon postupka nije temeljito istražena u dostavljenim farmakokinetičkim ispitivanjima. Nadalje, ni u jednom dostavljenom ispitivanju nije se usporedila djelotvornost režima od jedne doze fosfomicina s režimom od dvije doze.

Program od dvije doze, odnosno vrećica od 3 g prije postupka i jedna vrećica od 3 g 24 sata nakon postupka, na temelju trenutno odobrenog režima doziranja, i dalje je prihvatljiva. Međutim, potrebni su dodatni dokazi o uspoređivanju primjene režima od jedne doze fosfomicina u odnosu na režim od dvije doze radi potvrđivanja djelotvornosti trenutnog režima.

Zaključno, omjer koristi i rizika indikacije „Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate” smatra se pozitivnim pod uvjetom da se dostave dodatni podatci kako bi se bolje okarakterizirala prikladnost programa doziranja, posebice ispitivanje 1. faze u zdravih dobrovoljaca uključujući farmakokinetičke i farmakodinamičke analize (pogledati Prilog IV. ovome mišljenju). Te bi farmakokinetičke i farmakodinamičke analize trebalo provesti uzimajući u obzir dokument „*Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*” [„Smjernice o upotrebi farmakokinetike i farmakodinamike u razvoju antimikrobnih lijekova”] (EMA/CHMP/594085/2015).

Zaključeno je da sljedeće indikacije fosfomicin trometamola imaju negativan omjer koristi i rizika:

- **postoperativno liječenje infekcija mokraćnog sustava**

Nisu dostupni relevantni podatci o primjeni fosfomicina u postoperativnim infekcijama. Spomenute publikacije su retrospektivni pregledi nekontroliranih kliničkih ispitivanja ili opservacijskih ili kohortnih ispitivanja. Ne navode dokaze kojima bi se opravdala primjena fosfomicina u postoperativnim urinarnim infekcijama. Nisu dostavljeni drugi relevantni klinički podatci koji bi CHMP-u omogućili da izvede zaključak o pozitivnom omjeru koristi i rizika za primjenu fosfomicina u postoperativom liječenju infekcija mokraćnog sustava. Djelotvornost za tu indikaciju, kao takvu, nije utvrđena, stoga je omjer koristi i rizika negativan.

- **obilna asimptomatska bakteriurija**

Nisu dostupni podatci iz objavljenih, bilo kontroliranih bilo nekontroliranih kliničkih ispitivanja ili iz objavljenih pregleda u kojima se istražuje korist oralne terapije fosfomicinom i/ili mogući rizici od liječenja fosfomicinom u bolesnika s asimptomatskom bakteriurijom. Općenito, uzimajući u obzir nedostatak podataka o djelotvornosti u toj indikaciji, sigurnosni profil fosfomicina i stanje bolesti, omjer koristi i rizika oralne terapije fosfomicinom za liječenje asimptomatske bakteriurije smatra se negativnim.

- **akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom**

Nisu dostupni relevantni podatci koji podupiru pozitivan omjer koristi i rizika za primjenu fosfomicina u toj indikaciji. Učinkovitost za tu indikaciju, kao takvu, nije utvrđena, stoga je omjer koristi i rizika negativan.

- **nespecifični uretritis**

Zbog nedostatka dostupnih podataka koji podupiru primjenu fosfomicin trometamola u nespecifičnom uretritisu i s obzirom na činjenicu da spektar patogena negonokoknog uretritisa (NGU) nije osjetljiv na fosfomicin, CHMP je zaključio da nije utvrđena djelotvornost za tu indikaciju te da je omjer koristi i rizika negativan.

- **ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava**

Na temelju odgovora nositelja odobrenja za stavljanje u promet, smatra se da dugotrajna upotreba (6 – 12 mjeseci) fosfomicina u sprječavanju ponavljajućih infekcija donjeg mokraćnog sustava nije dovoljno potkrijepljena. Nisu utvrđeni uvjerljivi podatci o djelotvornosti ili PK/PD podatci koji bi poduprli tu indikaciju višekratne doze. Djelotvornost za tu indikaciju, kao takvu, nije utvrđena, stoga je omjer koristi i rizika negativan.

- **periproceduralna profilaksa (široka indikacija)**

Cjelokupni pregled dostupnih znanstvenih podataka ukazuje na to da ne postoji dovoljno dokaza koji podupiru široku indikaciju „Periproceduralna profilaksa urinarnih infekcija prije kirurških i transuretralnih dijagnostičkih postupaka“ zbog metodoloških ograničenja i različitih doza koje su korištene u pojedinim ispitivanjima. Stoga nije utvrđena djelotvornost za tu indikaciju, a omjer koristi i rizika za oralnu primjenu fosfomicina putem režima višekratnih doza negativan je.

- **akutne nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava u djece**

Trenutačno ne postoji dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja koja su provedena metodologijom prihvatljive kvalitete kako bi se opravdalo liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava u djece u dobi od 6 do 12 godina s pomoću jednokratne doze fosfomicin trometamola od 2 g. Nadalje, nisu ispunjene nužne pretpostavke za ekstrapolaciju dostupnih podataka odraslih osoba na djecu. Djelotvornost za tu indikaciju, kao takvu, nije utvrđena, a omjer koristi i rizika je negativan.

- **asimptomatska bakteriurija i akutni cistitis tijekom trudnoće**

Dokazi iz kliničkih ispitivanja u vezi s primjenom oralnog fosfomicina u podpopulaciji trudnica trenutačno su, u pogledu sigurnosti, ali i djelotvornosti, previše ograničeni da bi se mogao utvrditi pozitivan omjer koristi i rizika kojim bi se opravdalo označavanje u dijelu 4.1. Osim toga, ne postoji dovoljno dostupnih dokaza kako bi se utvrdilo odgovarajuće trajanje liječenja i doza koja se tijekom njega primjenjuje. Učinkovitost za tu indikaciju, kao takvu, nije utvrđena, a omjer koristi i rizika je negativan.

Zbog znatnih razlika u dijelu 4.3. različitih lijekova, CHMP je pregledao trenutačno dostupne podatke i uskladio kontraindikacije povezane s primjenom fosfomicin trometamola. CHMP je pregledao i postojeće podatke o nuspojavama uočenima pri primjeni fosfomicin trometamola. CHMP se složio da se ti rizici mogu umanjiti odgovarajućim upozorenjima i preporukama u informacijama o lijeku. Naposljetku, izvršene su revizije dijelova 5.1. i 5.2. radi uvrštavanja postojećih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka, uključujući točke prekida ispitivanja podložnosti i prevalenciju stečene rezistencije.

Kao zaključak navedenoga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika fosfomicin trometamol granula od 3 g za oralnu otopinu i dalje pozitivan pod uobičajenim uvjetima upotrebe, uzimajući u obzir dogovorene promjene u informacijama o lijeku kao što je navedeno u Prilogu III. mišljenju. Odobrenja za stavljanje u promet trebaju se izmijeniti u skladu s time.

CHMP je zaključio i da zbog brisanja indikacije *Akutne nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava u djece* lijekove koji sadrže fosfomicin granule od 2 g treba obustaviti pod uvjetima za ukidanje obustave odobrenja za stavljanje u promet kao što je navedeno u Prilogu V. mišljenju.

Fosfomicin kalcij za oralnu primjenu

Fosfomicin kalcij odobren je za liječenje infekcija mokraćnog sustava, nekomplikiranih gastrointestinalnih infekcija i dermatoloških infekcija. U skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka, doza za sve tri indikacije u odraslih osoba iznosi 500 mg – 1 g svakih 8 sati (1 – 2 kapsule ili 2 – 4 žlice otopine od 5 ml svakih 8 sati).

Zbog razlika u farmakokinetičkim svojstvima opseg postojećih podataka o sigurnosti i djelotvornosti fosfomicin trometamola koji se mogu ekstrapolirati na fosfomicin kalcij ograničen je. Podatci o preporučenoj dozi fosfomicin trometamola nisu primjenjivi na fosfomicin kalcij zbog različitih farmakokinetičkih svojstava. Nadalje, podatci kojima se opravdava označena preporučena doza za fosfomicin kalcij (višekratne doze) nisu dostupni.

Dostavljeni podatci o koncentraciji fosfomicin kalcija u urinu ekstrapolirani su iz podataka objavljenih za fosfomicin trometamol pa ih je potrebno tumačiti s oprezom.

U vezi s dostavljenim podacima o sigurnosti, može se pretpostaviti da su sigurnosni profili fosfomicin trometamola i fosfomicin kalcija slični, možda s više gastrointestinalnih nuspojava zbog lošije apsorpcije fosfomicin kalcija.

U pogledu indikacija nekomplikiranih gastrointestinalnih infekcija i dermatoloških infekcija nisu dostupni klinički podatci o fosfomicin kalciju u kojima su ispitane djelotvornost i sigurnost te prikladan režim doziranja. Budući da fosfomicin trometamol nije odobren za te indikacije, ekstrapolacija podataka o fosfomicin trometamolu na fosfomicin kalcij nije moguća. Sve u svemu, mora se donijeti zaključak da trenutno nema dostupnih podataka kojima bi se opravdala primjena fosfomicin kalcija za liječenje gastrointestinalnih i dermatoloških infekcija.

S obzirom na nedostatak podataka o djelotvornosti i sigurnosti za indikacije liječenja gastrointestinalnih i dermatoloških infekcija, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika tih indikacija negativan.

U vezi s indikacijom „Liječenje nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava (uUTI) u žena“, iako su dostupni ograničeni podatci o farmakokinetici i djelotvornosti fosfomicin kalcija, CHMP je zaključio da, s obzirom na dostupne podatke i pozitivni sigurnosni profil spoja CaFO, ima dovoljno dokaza kako bi se utvrdio pozitivan omjer koristi i rizika za tu indikaciju. Međutim, zbog ograničenja dostupnih podataka, odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fosfomicin kalcij za liječenje nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava podliježu dostavljanju dodatnih podataka radi bolje karakterizacije farmakokinetičkog profila, uključujući potvrdu o odgovarajućoj dozi i djelotvornosti fosfomicin kalcija za liječenje nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih žena (pogledati Prilog IV. ovome mišljenju).

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fosfomicin kalcij obvezuju se:

- dostaviti rezultate planiranog farmakokinetičkog (PK) ispitivanja i PK / PD / populacijske farmakokinetičke (popPK) analize nadležnom nacionalnom tijelu u roku od 16 mjeseci nakon dovršetka postupka upućivanja i prije početka ispitivanja neinferiornosti,
- dostaviti konačni protokol ispitivanja za ispitivanje neinferiornosti u indikaciji nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih žena nadležnom nacionalnom tijelu u roku od 18 mjeseci nakon dovršetka postupka upućivanja uzimajući u obzir rezultate PK ispitivanja i PK / PD / popPK analize. Konačan protokol ispitivanja treba se dostaviti prije početka ispitivanja neinferiornosti.

U pogledu fosfomicin trometamola, zaključeno je da indikacija „akutne nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava u djece“ ima negativan omjer koristi i rizika jer nije bilo dovoljno kliničkih dokaza kojima bi se poduprla primjena u djece. S obzirom na to da nisu dostavljeni dodatni podatci za fosfomicin kalcij u toj populaciji, omjer koristi i rizika za liječenje nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava u djece s pomoću fosfomicin kalcija je negativan.

Fosfomicin za intramuskularnu primjenu

Ovaj je lijek indiciran za liječenje infekcija urogenitalnog sustava, dišnih putova i tkiva prouzročenih mikroorganizmima koji su osjetljivi na fosfomicin (sažetak opisa svojstava lijeka Fosfocina).

Međutim, nisu dostavljeni relevantni klinički podatci (uključujući PK, djelotvornost i sigurnost) kojima bi se podupro taj put primjene fosfomicina tijekom postupka upućivanja, a nedostaju i dokazi u pogledu fosfomicina za intramuskularnu primjenu. Dostupni podatci za intramuskularnu primjenu fosfomicina vrlo su oskudni pa intramuskularna primjena fosfomicina, kao takva, nije poduprta dosad objavljenim rezultatima u zadovoljavajućoj mjeri.

S obzirom na prethodno navedeno, omjer koristi i rizika intramuskularnog fosfomicina smatra se negativnim. Stoga CHMP preporučuje obustavu lijekova koji sadrže fosfomicin za intramuskularnu promjenu pod uvjetima za ukidanje obustave odobrenja za stavljanje u promet kao što je navedeno u Prilogu V. mišljenju.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrilo je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže fosfomicin.
- CHMP je razmotrio sve dostupne podatke, uključujući odgovore koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje u promet, u pisanom obliku i tijekom usmenog obrazloženja, te ishode savjetovanja s Radnom skupinom za infektivne bolesti.

Fosfomicin prašak za otopinu za infuziju (intravenski fosfomicin)

- Uzimajući u obzir dostupne kliničke podatke i prihvatljiv sigurnosni profil, omjer koristi i rizika za fosfomicin prašak za otopinu za infuziju (intravenski fosfomicin) ostaje pozitivan za liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, infektivnog endokarditisa, infekcija kosti i zglobova, bolničke upale pluća, uključujući upalu pluća povezanu s mehaničkom ventilacijom, kompliciranih infekcija kože i mekog tkiva, bakterijskog meningitisa, kompliciranih intraabdominalnih infekcija i bakterijemije koja je povezana, ili za nju se sumnja da je povezana, s bilo kojom od prethodno navedenih infekcija kada se primjena antibakterijskih agensa koji se često preporučuju za njihovo početno liječenje smatra neprikladnom.
- CHMP je smatrao da su dostupni podatci dostatni za potporu revizija režima doziranja za intravenski fosfomicin za razne odobrene indikacije i podpopulacije bolesnika te potrebu da se uskladi dio o posebnim upozorenjima, uključujući potrebu da se dodaju nova upozorenja za kombinacijsku terapiju i rizik od preopterećenja natrijem. CHMP je pregledao i postojeće podatke o nuspojavama uočenima pri primjeni intravenskog fosfomicina te je zaključio da se ti rizici mogu svesti na najmanju moguću mjeru s pomoću odgovarajućih upozorenja i preporuka u informacijama o lijeku. Također se smatralo da je potrebno ažurirati i farmakokinetičke te farmakodinamičke podatke u informacijama o lijeku.

Fosfomicin trometamol granule za oralnu otopinu (2 g i 3 g)

- U vezi s fosfomicin trometamol granulama od 3 g za oralnu otopinu, CHMP je smatrao da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan u liječenju akutnog nekompliciranog cistitisa u žena i adolescentica. CHMP je donio zaključak i o prikladnosti jednokratne doze fosfomicin trometamola od 3 g za tu indikaciju. Trenutačno ne postoji dovoljno podataka kako bi se utvrdio pozitivan omjer koristi i rizika za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u djece u dobi od 6 do 12 godina s pomoću jednokratne doze fosfomicin trometamola od 2 g. Stoga je CHMP zaključio da lijekovi koji sadrže fosfomicin granule od 2 g trebaju biti obustavljeni. Da bi se ukinula obustava, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze koji će dokazati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka u svakoj indikaciji.
- CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika indikacije „Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate u odraslih muškaraca“ pozitivan pod uvjetom da nositelji odobrenja za stavljanje u promet dodatno okarakteriziraju doziranje u dvije doze s pomoću stvaranja dodatnih dokaza o farmakokinetici i farmakodinamici fosfomicin trometamola od 3 g s tim režimom doziranja u toj indikaciji.

- CHMP je donio zaključak o usklađivanju kontraindikacija povezanih s primjenom fosfomicin trometamola. CHMP je pregledao i postojeće podatke o nuspojavama uočenima pri primjeni fosfomicin trometamol granula za oralnu otopinu te je zaključio da se ti rizici mogu svesti na najmanju moguću mjeru s pomoću odgovarajućih upozorenja i preporuka u informacijama o lijeku. Također se smatralo da je potrebno ažurirati i farmakokinetičke te farmakodinamičke podatke u informacijama o lijeku.

Fosfomicin kalcij za oralnu primjenu

- U vezi s fosfomicin kalcijem za oralnu primjenu, CHMP je zaključio da s obzirom na sve dostupne podatke nisu utvrđene djelotvornost i sigurnost za sve indikacije „liječenja gastrointestinalnih i dermatoloških infekcija“ te je, stoga, omjer koristi i rizika tih indikacija negativan. U vezi s liječenjem nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u žena, omjer koristi i rizika te indikacije ostaje pozitivan pod uvjetom da se odobrenjima za stavljanje u promet dodatno okarakterizira farmakokinetički profil i potvrdi djelotvornost fosfomicin kalcija u liječenju nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih žena.

Fosfomicin za intramuskularnu primjenu

- S obzirom na to da ne postoji dovoljno podataka kako bi se utvrdilo djelotvornost i sigurnost, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za intramuskularni fosfomicin negativan, stoga lijekovi trebaju biti obustavljeni. Kako bi se ukinula obustava, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze koji će dokazati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka u svakoj indikaciji.

Mišljenje CHMP-a

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika fosfomicin praška za otopinu za infuziju ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra i da omjer koristi i rizika fosfomicin granula od 3 g za oralnu otopinu ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene i pod uvjetom da se izmijeni odobrenje za stavljanje u promet. Kako bi se dodatno poduprlo doziranje u dvije doze, nositelj(i) odobrenja za stavljanje u promet u indikaciji „Perioperativna antibiotska profilaksa za transrektalnu biopsiju prostate“, s pomoću stvaranja dodatnih dokaza o farmakokinetici i farmakodinamici fosfomicin trometamola s tim režimom doziranja u toj indikaciji, treba(ju) provesti i dostaviti rezultate ispitivanja 1. faze na zdravim dobrovoljcima uključujući farmakokinetičke i farmakodinamičke analize.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet fosfomicin praška za otopinu za infuziju i fosfomicin granula od 3 g za oralnu otopinu.

Nadalje, s obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika fosfomicin kalcija za oralnu primjenu ostaje povoljan pod uvjetom da se izmijeni odobrenje za stavljanje u promet za indikaciju liječenja nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih žena. Kako bi se dodatno okarakterizirao farmakokinetički profil i djelotvornost fosfomicin kalcija u liječenju nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u žena, nositelj(i) odobrenja za stavljanje u promet treba(ju) provesti i dostaviti rezultate farmakokinetičkog ispitivanja, uključujući populacijske farmakokinetičke analize te farmakokinetičke i farmakodinamičke analize, i ispitivanja neinferiornosti u indikaciji nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih žena.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet fosfomicin kalcija za oralnu primjenu.

Osim toga, Odbor smatra i da omjer koristi i rizika fosfomicina za intramuskularnu primjenu i fosfomicin granula od 2 g za oralnu otopinu nije povoljan.

Stoga u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ Odbor preporučuje obustavu izdavanja odobrenja za stavljanje u promet fosfomicina za intramuskularnu primjenu i fosfomicin granula od 2 g za primjenu u oralnoj otopinu.

Kako bi se ukinula obustava fosfomicina za intramuskularnu primjenu, nositelji odobrenja za stavljanje u promet moraju dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze kako bi se utvrdio pozitivan omjer koristi i rizika lijeka u svakoj indikaciji.

Kako bi se ukinula obustava lijekova koji sadrže fosfomicin granule od 2 g, nositelj(i) odobrenja za stavljanje u promet treba(ju) dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze kako bi se utvrdio pozitivan omjer koristi i rizika lijeka u svakoj indikaciji.