

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il trattamento delle infezioni batteriche è ostacolato in tutto il mondo dalla diffusione globale di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi multiresistenti (MDR) o estremamente resistenti (XDR) e dalla mancanza di sviluppo di nuovi antibiotici attivi contro tali batteri MDR e XDR. Pertanto, è necessaria l'attuazione di strategie di trattamento alternative come la rivalutazione dei vecchi agenti antibiotici come risposta allo sviluppo della resistenza antimicrobica. In questo contesto, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per fosfomicina alla luce della relativa modalità d'azione peculiare e della struttura chimica che rende non comune la resistenza crociata. Ciò consente attività additive e sinergiche con altri antibiotici. Inoltre, vi sono differenze significative tra le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti contenenti fosfomicina negli Stati membri dell'UE, in particolare in riferimento alle indicazioni terapeutiche e alla posologia approvate, che giustificano un'armonizzazione.

Nel complesso, è necessario rivalutare il rapporto rischi/benefici delle indicazioni terapeutiche approvate tenendo conto dell'attuale conoscenza scientifica. Inoltre, è necessario riesaminare la dose e la durata appropriate del trattamento per le formulazioni orali, endovenose e intramuscolari, nonché l'adeguatezza delle informazioni sulla sicurezza e sulle proprietà farmacologiche.

Il 7 dicembre 2018, l'Autorità nazionale competente tedesca (Bfarm) ha avviato una procedura di rinvio ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto delle suddette considerazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fosfomicina e di emettere una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili e tenuto conto dell'attuale pratica clinica e delle attuali raccomandazioni delle linee guida cliniche, il CHMP ha ritenuto che, in generale, fosfomicina rappresenti comunque un'opzione terapeutica importante. Di seguito è riportato il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fosfomicina.

Fosfomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa

Per quanto riguarda fosfomicina polvere per soluzione per infusione destinata alla somministrazione endovenosa, il rapporto rischi/benefici delle seguenti indicazioni terapeutiche, in tutte le fasce di età, rimane positivo, qualora si ritenga inappropriato l'uso di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il loro trattamento iniziale:

- **Infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate**

Sebbene i dati clinici per l'uso di fosfomicina per via endovenosa (EV) in presenza di IVU complicate siano limitati, il CHMP ha concluso che fosfomicina EV presenta un rapporto rischi/benefici positivo nelle IVU complicate se si considerano i suddetti dati clinici in combinazione con le proprietà farmacocinetiche di fosfomicina (in particolare per la sua distribuzione nei reni e nella vescica), la sua buona attività *in vitro* contro i patogeni urinari [inclusi quelli resistenti (MDR)] e il suo profilo di sicurezza accettabile.

- **Endocardite infettiva (EI)**

Sebbene i dati relativi all'efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche siano limitati, il CHMP ha concluso che fosfomicina EV presenta un rapporto rischi/benefici positivo nel trattamento dell'endocardite batterica se si considerano i suddetti dati clinici in combinazione con le proprietà farmacocinetiche di fosfomicina, la sua buona attività *in vitro* contro i patogeni causali e il suo profilo di sicurezza accettabile.

- **Infezioni osteoarticolari**

L'indicazione terapeutica infezioni osteoarticolari è avvalorata da dati clinici sufficienti. Inoltre, fosfomicina si diffonde bene nel tessuto osseo raggiungendo elevate concentrazioni e mostra un'eccellente attività contro i principali patogeni causali, stafilococco aureo meticillino-sensibile (MSSA) e stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA), oltre a presentare un profilo di sicurezza accettabile. Pertanto, il CHMP ha concluso che fosfomicina EV presenta un rapporto rischi/benefici positivo in questa indicazione terapeutica.

- **Polmonite acquisita in ospedale (HAP), tra cui polmonite associata a ventilazione (VAP)**

Tra le indicazioni terapeutiche di fosfomicina EV erano presenti infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori, infezioni delle vie respiratorie e ascesso polmonare. Esiste una classificazione generale della polmonite in HAP, VAP e polmonite acquisita in comunità (CAP) che rappresentano entità distinte.

Le infezioni delle vie respiratorie inferiori (in particolare HAP/VAP) rappresentano una condizione potenzialmente letale che richiede un rapido avvio della terapia antimicrobica.

Sebbene i dati clinici disponibili a supporto dell'uso di fosfomicina in presenza di HAP/VAP provengano da studi non controllati o retrospettivi, se si considerano i suddetti dati in combinazione con la relativa buona penetrazione nel tessuto polmonare, l'attività microbiologica contro i patogeni delle vie respiratorie inferiori e il relativo profilo di sicurezza accettabile, il rapporto rischi/benefici in questa indicazione terapeutica è considerato positivo dal CHMP.

Al contrario, non sono disponibili dati sufficienti per stabilire l'efficacia di fosfomicina EV nel trattamento della CAP. Pertanto, il CHMP ha concluso che fosfomicina EV, in questa indicazione terapeutica, presenta un rapporto rischi/benefici negativo.

- **Infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI) complicate**

Sebbene i dati relativi all'efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche siano limitati nel trattamento di SSTI complicate, il CHMP ha concluso che fosfomicina EV presenta un rapporto rischi/benefici positivo in questa indicazione terapeutica se si considerano i suddetti dati clinici in combinazione con le proprietà farmacocinetiche di fosfomicina (in particolare per una buona distribuzione nel liquido interstiziale di tessuti molli), la sua buona attività *in vitro* contro i patogeni causali di SSTI complicate e il relativo profilo di sicurezza accettabile.

- **Meningite batterica**

Tra le indicazioni terapeutiche approvate per fosfomicina EV vi erano le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui meningite batterica, meningite, encefalite e ascesso cerebrale.

I dati clinici sull'uso di fosfomicina per le infezioni del SNC sono limitati, tuttavia, combinandoli con i dati farmacocinetici (PK) (buona penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica), le proprietà farmacodinamiche (PD) (attività antimicrobica contro patogeni rilevanti) di fosfomicina e il relativo profilo di sicurezza accettabile, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici in questa indicazione terapeutica fosse positivo.

- **Infezioni intra-addominali (IAI) complicate**

Nonostante le prove limitate, il CHMP ha considerato l'efficacia di fosfomicina EV accertata nel trattamento di IAI complicate in combinazione con altri agenti antibatterici sulla base dei dati clinici disponibili, dello spettro antibatterico di fosfomicina e del suo potenziale utilizzo per il trattamento di accessi intra-addominali non trattabili chirurgicamente. Tenendo conto anche del relativo profilo di sicurezza accettabile, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina EV in questa indicazione terapeutica è positivo.

- **Batteriemia che si verifica in associazione o si sospetta sia associata a una qualsiasi delle infezioni sopra elencate**

Sebbene vi sia una moderata evidenza clinica dell'efficacia di fosfomicina EV nel trattamento di batteriemia, considerando la gravità della condizione, l'attività di fosfomicina contro la maggior parte dei patogeni clinicamente rilevanti, come *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. ecc., il suo raggiungimento di livelli sierici elevati e il profilo di sicurezza accettabile, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina EV in questa indicazione terapeutica è positivo.

Per le seguenti indicazioni terapeutiche, il rapporto rischi/benefici è considerato negativo dal CHMP:

- **Infezioni delle vie respiratorie superiori e otite media**

Le infezioni delle vie respiratorie superiori includono diversi quadri patologici che coinvolgono le vie respiratorie superiori, come sinusite batterica, faringite, laringite o otite media.

Non sono stati presentati dati clinici che stabiliscano sufficientemente l'efficacia di fosfomicina EV nelle indicazioni terapeutiche di infezioni delle vie respiratorie superiori. Inoltre, le suddette infezioni non tengono conto di infezioni gravi o potenzialmente letali con opzioni di trattamento limitate, risultando autolimitanti o ben curabili con altri antibiotici come raccomandato nei rispettivi orientamenti.

Complessivamente, prendendo in considerazione l'efficacia di fosfomicina EV e le caratteristiche delle condizioni in questione (lieve e/o autolimitante), il CHMP considera negativo il rapporto rischi/benefici nel trattamento delle infezioni otorinolaringoiatriche.

- **Infezioni oftalmologiche**

Le infezioni oftalmologiche come la congiuntivite batterica sono in genere malattie autolimitanti, tipicamente trattate con antibiotici per uso topico. Dato che, secondo gli orientamenti esistenti, le suddette infezioni sono considerate infezioni minori trattabili con un'ampia gamma di antibiotici per uso topico, l'uso di fosfomicina in queste infezioni è considerato inadeguato.

L'uso di fosfomicina EV nel contesto delle infezioni oftalmologiche è supportato solo da scarse evidenze cliniche disponibili. Il CHMP non ha ritenuto che l'efficacia fosse sufficientemente dimostrata in queste indicazioni terapeutiche.

Complessivamente, prendendo in considerazione i dati disponibili su fosfomicina EV e le caratteristiche delle condizioni in questione (lieve e/o autolimitante), il rapporto rischi/benefici in tali condizioni è negativo.

- **Infezioni perioperatorie**

Il termine infezione perioperatoria/postoperatoria viene considerato non specifico dal punto di vista medico. Le infezioni postoperatorie dipendono dal tipo di intervento chirurgico, dai patogeni principali della rispettiva parte dell'organismo e possono, pertanto, differire nelle caratteristiche. L'efficacia non è accertata in questa indicazione terapeutica generica. Di conseguenza, il rapporto rischi/benefici è considerato negativo.

- **Indicazioni terapeutiche basate sull'attività antibatterica e sulle proprietà farmacocinetiche di fosfomicina; indicazioni terapeutiche limitate alle infezioni gravi causate da microrganismi definiti suscettibili in farmacodinamica e alla meningite stafilococcica meticillino-resistente**

Riguardo alle suddette tre indicazioni terapeutiche, il CHMP ha ritenuto che non vi sia stata una descrizione di alcuna indicazione terapeutica specifica, che possa definire la malattia target all'interno del paragrafo 4.1. Di conseguenza, tale descrizione delle indicazioni terapeutiche è stata ritenuta decisamente aspecifica e non conforme agli *Orientamenti RCP* (Revisione 2, 2009) né alle *Linee guida sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

In questa indicazione terapeutica aspecifica non è stata dimostrata alcuna efficacia clinica e pertanto il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina EV in questa indicazione terapeutica è negativo.

- **Infezioni gravi di altri sistemi di organi dovute a patogeni Gram-negativi sensibili a fosfomicina (vedere paragrafo 5.1) con opzioni terapeutiche limitate**

Questa indicazione terapeutica riguarda esclusivamente la terapia mirata qualora la sensibilità a fosfomicina EV sia stata confermata prima della somministrazione e ne limita l'uso alle infezioni in cui l'arsenale di opzioni di trattamento antimicrobico ammissibili è intrinsecamente limitato (ad esempio, a causa della ridotta accessibilità del tessuto farmacocinetico nelle infezioni gravi degli occhi, del tratto ORL, del dotto prostatico o biliare con o senza formazione di ascessi). Sebbene ciò possa applicarsi in situazioni cliniche isolate con opzioni terapeutiche limitate e rappresentare una potenziale esigenza clinica di fosfomicina EV, il CHMP ha concluso che questa indicazione terapeutica è troppo generica e sono disponibili solo dati clinici limitati, non sufficienti per stabilirne l'efficacia. Pertanto, il rapporto rischi/benefici nella presente indicazione terapeutica è negativo.

Il CHMP ha inoltre esaminato il regime posologico di fosfomicina per via endovenosa per le diverse indicazioni terapeutiche approvate e le sottopopolazioni di pazienti. Un regime posologico di 12(16)-24 g/giorno è giustificato per tutte le indicazioni terapeutiche proposte in pazienti adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni con funzionalità renale normale e compromissione renale da lieve a moderata, tenendo conto del fatto che la dose individuale deve essere selezionata in base alla gravità e al sito di infezione, alla situazione clinica del paziente (funzione organica, tollerabilità, comorbidità) e alla suscettibilità del patogeno pur confermando i regimi posologici efficaci esistenti. La raccomandazione posologica nella popolazione pediatrica è stata ulteriormente riesaminata sulla base di approcci di modellizzazione farmacocinetica e deve basarsi sull'età e sul peso corporeo. Occorre notare che gli approcci di modellizzazione farmacocinetica (modello NAD/PBPK) utilizzati per la modellizzazione e la simulazione farmacocinetiche presentano alcune limitazioni, in particolare per quanto riguarda la variabilità. Pertanto, si raccomanda un'ottimizzazione dei modelli farmacocinetici. Questo modello aggiornato deve essere preso in considerazione per un ricalcolo delle analisi PK/PD per la popolazione pediatrica non appena saranno disponibili ulteriori dati clinici sulla farmacocinetica (progetto di cooperazione GARDP).

Sono state aggiunte nuove avvertenze al paragrafo 4.4 del RCP riguardo alla necessità di una terapia combinata per ridurre il rischio di selezione della resistenza, nonché per evidenziare la necessità di un monitoraggio dei livelli di sodio e di potassio a causa del rischio di sovraccarico di sodio correlato all'infusione di fosfomicina EV.

Il CHMP ha inoltre riesaminato i dati esistenti in merito alle reazioni avverse osservate con l'uso di fosfomicina per via endovenosa. Il CHMP ha convenuto che questi rischi possono essere ridotti al

minimo mediante opportune avvertenze e raccomandazioni aggiunte alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Infine, sono state apportate revisioni ai paragrafi 5.1 e 5.2 per riflettere gli attuali dati farmacocinetici e farmacodinamici, inclusi i valori soglia dei test di suscettibilità e la prevalenza della resistenza acquisita.

In conclusione, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa rimanga positivo, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di cui all'allegato III del parere. Le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere modificate di conseguenza.

Fosfomicina trometamolo granulato per soluzione orale (2 g e 3 g)

Il rapporto rischi/benefici di fosfomicina trometamolo è considerato positivo nelle seguenti indicazioni terapeutiche.

- **Cistite non complicata nelle donne e nelle adolescenti**

Il rapporto rischi/benefici di fosfomicina trometamolo è considerato positivo nell'indicazione terapeutica della cistite non complicata nelle donne e nelle adolescenti. I dati disponibili mostrano che l'efficacia di fosfomicina è accertata nel trattamento della cistite nelle donne non in gravidanza. Il trattamento breve con una dose singola è associato a un'elevata compliance e il profilo di sicurezza è accettabile. Grazie al peculiare meccanismo d'azione di fosfomicina, il rischio di resistenze crociate può essere considerato relativamente basso. Alla luce dei dati scientifici disponibili, l'indicazione *trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate (cistite acuta) nelle donne* è giustificata per la dose singola di fosfomicina.

Per quanto riguarda l'appropriatezza di una dose singola di 3 g di fosfomicina trometamolo per il trattamento della cistite non complicata nelle donne in premenopausa, la totalità dei dati disponibili basati sull'evidenza microbiologica e clinica provenienti da RCT e meta-analisi indica attualmente che una dose singola di 3 g di fosfomicina trometamolo è la più adeguata per il trattamento di IVU acute non complicate in donne e adolescenti. Sulla base dei dati disponibili, è giustificato non specificare un limite di peso inferiore di 50 kg nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) per fosfomicina somministrata per via orale.

- **Profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia della prostata transrettale (TRPB) negli uomini adulti**

Il CHMP ha concluso che non vi sono prove sufficienti per accertare l'efficacia e la sicurezza di fosfomicina nell'indicazione terapeutica generica "Profilassi periprocedurale di infezioni urinarie prima delle procedure diagnostiche chirurgiche e transuretrali" (vedere di seguito la discussione sulle indicazioni terapeutiche con rapporto rischi/benefici negativo per fosfomicina trometamolo).

Tuttavia, per quanto riguarda l'indicazione terapeutica ristretta "Profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia della prostata transrettale", il CHMP ha ritenuto che esistano prove a supporto di un rapporto rischi/benefici positivo in questa indicazione.

A seguito di TRPB possono verificarsi varie complicazioni infettive, che vanno dalla batteriuria asintomatica o IVU alla prostatite, a volte con batteriemia e sepsi contingenti. La profilassi antimicrobica è raccomandata per i pazienti sottoposti a TRPB, in quanto riduce significativamente l'incidenza di queste complicazioni.

Sono state presentate ed esaminate tutte le pubblicazioni disponibili di studi clinici condotti durante diverse manovre urologiche in cui è stata utilizzata fosfomicina. In tutti gli studi, è stata dimostrata l'efficacia di fosfomicina trometamolo con un regime posologico a due dosi nel prevenire complicanze infettive dopo queste procedure. Sono state inoltre esaminate tre meta-analisi condotte in modo

indipendente che hanno confrontato l'efficacia di fosfomicina trometamolo con quella dei fluorochinoloni quando usata come profilassi per la TRPB. Tutte hanno concluso che i pazienti che hanno ricevuto fosfomicina trometamolo avevano meno probabilità di sviluppare infezioni.

Dati i vantaggi dell'utilizzo della chemioprophilassi nelle manovre urologiche, i dati clinici disponibili, la penetrazione prostatica di fosfomicina e una bassa prevalenza di resistenza in presenza di E. coli (patogeno causale più predominante delle infezioni post-TRPB), fosfomicina è considerata una valida alternativa terapeutica nella profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia alla prostata transrettale, in particolare alla luce della crescente resistenza ad altri agenti, specialmente i fluorochinoloni convenzionalmente utilizzati nella TRPB.

Lo schema posologico proposto con la prima dose somministrata 3 ore prima dell'inizio della procedura è ben giustificato. Tuttavia, la somministrazione della seconda dose 24 ore dopo la procedura non è stata studiata a fondo negli studi di farmacocinetica presentati. Inoltre, nessuno degli studi presentati ha confrontato l'efficacia del regime posologico costituito da una dose di fosfomicina con il regime a due dosi.

Lo schema posologico a due dosi, ovvero una bustina da 3 g 3 ore prima della procedura e una bustina da 3 g 24 ore dopo la procedura, secondo l'attuale regime posologico approvato rimane accettabile. Tuttavia, per confermare il regime attuale sono necessarie ulteriori prove a confronto della somministrazione di una dose di fosfomicina rispetto a due dosi.

In conclusione, il rapporto rischi/benefici dell'indicazione terapeutica "Profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia della prostata transrettale" è considerato positivo previa presentazione di ulteriori dati per definire meglio l'idoneità dello schema posologico, in particolare uno studio di fase I su volontari sani, incluse le analisi farmacocinetico-farmacodinamiche (fare riferimento all'allegato IV del presente parere). Le suddette analisi farmacocinetico-farmacodinamiche devono essere condotte considerando le "Linee guida sull'uso della farmacocinetica e farmacodinamica per lo sviluppo dei prodotti antimicrobici" (EMA/CHMP/594085/2015).

Le seguenti indicazioni terapeutiche per fosfomicina trometamolo si sono concluse con un rapporto rischi/benefici negativo:

- **Trattamento postoperatorio di IVU**

Non sono disponibili dati rilevanti sull'uso di fosfomicina nelle infezioni postoperatorie. Le pubblicazioni trattate sono tutte revisioni retrospettive di sperimentazioni cliniche non controllate o studi osservazionali o di coorte. Non forniscono alcuna prova che giustifichi l'uso di fosfomicina nelle infezioni urinarie postoperatorie. Non sono stati presentati altri dati clinici rilevanti che consentissero al CHMP di trarre conclusioni in merito a un rapporto rischi/benefici positivo per l'uso di fosfomicina nel trattamento post-operatorio di IVU. Di conseguenza, non è accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e pertanto il rapporto rischi/benefici è negativo.

- **Abbondante batteriuria asintomatica**

Non sono disponibili dati da studi clinici pubblicati, controllati o non controllati o da revisioni pubblicate che studino il beneficio della terapia con fosfomicina per uso orale e/o i potenziali rischi del trattamento con fosfomicina in pazienti di sesso femminile affette da batteriuria asintomatica. Nel complesso, tenendo conto della mancanza di dati relativi all'efficacia in questa indicazione terapeutica, del profilo di sicurezza di fosfomicina e della condizione patologica, il rapporto rischi/benefici della terapia con fosfomicina per via orale per il trattamento della batteriuria asintomatica è considerato negativo.

- **Sindrome uretro-vescicale batterica acuta**

In questa indicazione terapeutica non sono disponibili dati rilevanti a sostegno di un rapporto rischi/benefici positivo per l'uso di fosfomicina. Di conseguenza, non è accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e pertanto il rapporto rischi/benefici è negativo.

- **Uretrite aspecifica**

A causa della mancanza di dati disponibili a supporto dell'uso di fosfomicina trometamolo in presenza di uretrite aspecifica e dal momento che lo spettro di patogeni dell'uretrite non gonococcica (UNG) non è sensibile a fosfomicina, il CHMP ha concluso che l'efficacia per questa indicazione terapeutica non è accertata e il rapporto rischi/benefici è negativo.

- **IVU ricorrenti**

Sulla base delle risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'uso a lungo termine (6-12 mesi) di fosfomicina nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle basse vie urinarie non è considerato comprovato. Non sono stati identificati dati convincenti relativi all'efficacia o dati PK/PD a supporto di questa indicazione terapeutica a dose multipla. Di conseguenza, non è accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e pertanto il rapporto rischi/benefici è negativo.

- **Profilassi periprocedurale (indicazione generica)**

La visione d'insieme dei dati scientifici disponibili indica che non vi sono prove sufficienti a supporto dell'indicazione generica "Profilassi periprocedurale di infezioni urinarie prima delle procedure diagnostiche chirurgiche e transuretrali" a causa delle limitazioni metodologiche e dei diversi dosaggi utilizzati nei rispettivi studi. Pertanto, non è stata accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e il rapporto rischi/benefici per l'uso orale di fosfomicina con regimi posologici multipli è negativo.

- **Infezioni acute non complicate delle vie urinarie nei bambini**

Al momento non sono disponibili dati sufficienti provenienti da sperimentazioni cliniche condotte con una qualità accettabile dello studio metodologico per giustificare il trattamento delle infezioni acute non complicate delle vie urinarie nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con una dose singola di 2 g di fosfomicina trometamolo. Non sono altresì soddisfatte le ipotesi necessarie per un'estrapolazione dei dati disponibili negli adulti e applicarli ai bambini. Di conseguenza, non è accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e il rapporto rischi/benefici è negativo.

- **Batteriuria asintomatica e cistite acuta durante la gravidanza**

Le prove fornite da studi clinici relativi alla somministrazione di fosfomicina orale nella sottopopolazione di donne in gravidanza sono attualmente troppo limitate, sia per quanto riguarda la sicurezza che l'efficacia, per accertare un rapporto rischi/benefici positivo che possa giustificare un'etichettatura nel paragrafo 4.1. Inoltre, non sono disponibili prove sufficienti per determinare una durata e una dose del trattamento appropriate. Di conseguenza, non è accertata l'efficacia per questa indicazione terapeutica e il rapporto rischi/benefici è negativo.

A causa delle differenze sostanziali contenute nel paragrafo 4.3 dei diversi prodotti, il CHMP ha riesaminato i dati attualmente disponibili e ha armonizzato le controindicazioni associate all'uso di fosfomicina trometamolo. Il CHMP ha inoltre riesaminato i dati esistenti in merito alle reazioni avverse osservate con l'uso di fosfomicina trometamolo. Il CHMP ha convenuto che questi rischi possono essere ridotti al minimo mediante opportune avvertenze e raccomandazioni aggiunte alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Infine, sono state apportate revisioni ai paragrafi 5.1

e 5.2 per riflettere gli attuali dati farmacocinetici e farmacodinamici, inclusi i valori soglia dei test di suscettibilità e la prevalenza della resistenza acquisita.

In conclusione, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina trometamolo 3 g granulato per soluzione orale rimanga positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di cui all'allegato III del parere. Le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP ha inoltre concluso che, a causa dell'eliminazione dell'indicazione terapeutica *Infezioni acute non complicate delle vie urinarie nei bambini*, i prodotti contenenti fosfomicina 2 g granulato devono essere sospesi alle condizioni previste per revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato V del parere.

Fosfomicina calcio per uso orale

Fosfomicina calcio è approvata per il trattamento di infezioni delle vie urinarie, di infezioni gastrointestinali non complicate e di infezioni dermatologiche. Conformemente al RCP, la dose per tutte e tre le indicazioni terapeutiche negli adulti è compresa tra 500 mg e 1 g ogni 8 ore (1-2 capsule o 2-4 cucchiari di sospensione da 5 ml ogni 8 ore).

A causa delle differenze nelle proprietà farmacocinetiche, la portata dei dati esistenti relativi alla sicurezza e all'efficacia di fosfomicina trometamolo che possono essere estrapolati e applicati a fosfomicina calcio è limitata. I dati sulla dose raccomandata di fosfomicina trometamolo non sono applicabili a fosfomicina calcio a causa della diversa farmacocinetica. Inoltre, non sono disponibili dati che giustifichino la raccomandazione posologica riportata in etichetta per fosfomicina calcio (dosaggi multipli).

I dati presentati relativi alla concentrazione nelle urine di fosfomicina calcio sono estrapolati dai dati pubblicati per fosfomicina trometamolo e devono pertanto essere interpretati con cautela.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza presentati, si potrebbe presumere che il profilo di sicurezza di fosfomicina trometamolo e quello di fosfomicina calcio siano simili, possibilmente con più effetti indesiderati a livello gastrointestinale a causa del minore assorbimento di fosfomicina calcio.

Per indicazioni terapeutiche di infezioni gastrointestinali non complicate e infezioni dermatologiche, non sono disponibili dati clinici su fosfomicina calcio che abbiano studiato l'efficacia e la sicurezza e un regime posologico adeguato. Dato che fosfomicina trometamolo non è approvata per queste indicazioni terapeutiche, non è possibile estrapolare i dati di fosfomicina trometamolo e applicarli a fosfomicina calcio. Complessivamente, si deve concludere che al momento non sono disponibili dati che giustifichino l'uso di fosfomicina calcio per il trattamento di infezioni gastrointestinali e dermatologiche.

In considerazione della mancanza di dati relativi all'efficacia e alla sicurezza per le indicazioni trattamento di infezioni gastrointestinali e dermatologiche, il CHMP conclude che il rapporto rischi/benefici di queste indicazioni terapeutiche è negativo.

Per quanto riguarda l'indicazione "Trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate nelle donne", sebbene siano disponibili dati limitati sulla farmacocinetica e sull'efficacia di fosfomicina calcio, il CHMP ha concluso che, considerando i dati disponibili e un profilo di sicurezza positivo di fosfomicina calcio, per questa indicazione terapeutica vi sono prove sufficienti ad accertare un rapporto rischi/benefici positivo. Tuttavia, a causa delle limitazioni dei dati disponibili, le autorizzazioni all'immissione in commercio di prodotti contenenti fosfomicina calcio per il trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate sono soggette alla presentazione di ulteriori dati per definire meglio il profilo farmacocinetico, inclusa la conferma della dose appropriata, e l'efficacia di fosfomicina calcio per

il trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate nelle donne adulte (fare riferimento all'allegato IV del presente parere).

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti fosfomicina calcio dovranno impegnarsi a:

- fornire i risultati dello studio farmacocinetico pianificato e dell'analisi PK/PD/popPK all'autorità nazionale competente entro 16 mesi dal completamento della procedura di rinvio e prima dell'inizio della sperimentazione di non inferiorità;
- fornire il protocollo finale dello studio per la sperimentazione di non inferiorità nell'indicazione terapeutica di infezioni delle vie urinarie non complicate nelle donne adulte all'autorità nazionale competente 18 mesi dal completamento della procedura di rinvio, tenendo conto dei risultati dello studio farmacocinetico e dell'analisi PK/PD/popPK. Il protocollo finale dello studio deve essere presentato prima dell'inizio della sperimentazione di non inferiorità.

Per fosfomicina trometamolo, l'indicazione terapeutica "infezione acuta non complicata delle vie urinarie nei bambini" si è conclusa con un rapporto rischi/benefici negativo dal momento che non vi erano evidenze cliniche sufficienti a sostegno dell'uso nei bambini. Considerando che non sono stati forniti ulteriori dati per fosfomicina calcio in questa popolazione, il rapporto rischi/benefici per il trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate nei bambini con fosfomicina calcio è negativo.

Fosfomicina per uso intramuscolare

Questo medicinale è indicato per il trattamento di infezioni delle vie genitourinarie, delle vie respiratorie e dei tessuti causate da microrganismi sensibili alla fosfomicina (RCP di fosfomicina).

Tuttavia, durante il deferimento non sono stati presentati dati clinici rilevanti (inclusi quelli di farmacocinetica, di efficacia e di sicurezza) a supporto di questa via di somministrazione di fosfomicina e mancano prove relative alla fosfomicina per uso intramuscolare. I dati disponibili per la somministrazione intramuscolare di fosfomicina sono molto scarsi e, pertanto, la somministrazione intramuscolare di fosfomicina non è supportata in modo soddisfacente dai risultati pubblicati fino a oggi.

Considerando quanto sopra, il rapporto rischi/benefici di fosfomicina intramuscolare è considerato negativo. Pertanto, il CHMP raccomanda la sospensione dei prodotti a base di fosfomicina per uso intramuscolare alle condizioni previste per revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato V del parere.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti fosfomicina.
- Il CHMP ha esaminato la totalità dei dati, tra cui le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale, nonché l'esito di una consultazione con il gruppo di lavoro sulle malattie infettive (Infectious Disease Working Party).

Fosfomicina polvere per soluzione per infusione (fosfomicina per via endovenosa)

- Tenendo conto dei dati clinici disponibili e di un profilo di sicurezza accettabile, il rapporto rischi/benefici per fosfomicina polvere per soluzione per infusione (fosfomicina per via endovenosa) rimane positivo per il trattamento di infezioni complicate delle vie urinarie, endocardite infettiva, infezioni osteoarticolari, polmonite acquisita in ospedale, tra cui la

polmonite associata a ventilazione, infezioni della pelle e dei tessuti molli complicate, meningite batterica, infezioni intra-addominali complicate e batteriemia che si manifesta in associazione, o si sospetta che sia associata, con una qualsiasi delle infezioni summenzionate qualora non sia considerato opportuno utilizzare agenti antibatterici comunemente raccomandati per il loro trattamento iniziale.

- Il CHMP ha ritenuto sufficienti i dati disponibili a supporto delle revisioni del regime posologico per fosfomicina per via endovenosa per le varie indicazioni terapeutiche approvate e sottopopolazioni di pazienti, nonché la necessità di armonizzare il paragrafo riguardante le avvertenze speciali, compresa la necessità di aggiungere nuove avvertenze riguardanti la terapia combinata e il rischio di sovraccarico di sodio. Il CHMP ha inoltre riesaminato i dati esistenti in merito alle reazioni avverse osservate con l'uso di fosfomicina per via endovenosa e ha concluso che tali rischi possono essere ridotti al minimo mediante avvertenze e raccomandazioni appropriate nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Il CHMP ha inoltre ritenuto che debbano essere aggiornati anche i dati farmacocinetici e farmacodinamici contenuti nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Fosfomicina trometamolo granulato per soluzione orale (2 g e 3 g)

- Per quanto riguarda fosfomicina trometamolo 3 g granulato per soluzione orale, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici rimanga positivo nel trattamento della cistite acuta non complicata nelle donne e nelle adolescenti. Il CHMP ha altresì espresso le proprie conclusioni in merito all'appropriatezza di una dose singola di 3 g di fosfomicina trometamolo per questa indicazione terapeutica. Al momento non sussistono dati sufficienti per accertare un rapporto rischi/benefici positivo per il trattamento di infezioni acute non complicate delle vie urinarie nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con una dose singola di 2 g di fosfomicina trometamolo. Pertanto, il CHMP ha concluso che i medicinali contenenti fosfomicina 2 g granulato debbano essere sospesi. Ai fini della revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a presentare opportune evidenze scientifiche che dimostrino l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale in qualsiasi indicazione terapeutica.
- Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dell'indicazione terapeutica "Profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia della prostata transrettale (TRPB) negli uomini adulti" è positivo, a condizione che il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio definiscano ulteriormente la posologia a due dosi attraverso la generazione di ulteriori prove sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di fosfomicina trometamolo 3 g con questo regime posologico in questa indicazione terapeutica.
- Il CHMP ha espresso le proprie conclusioni in merito all'armonizzazione delle controindicazioni associate all'uso di fosfomicina trometamolo. Il CHMP ha inoltre riesaminato i dati esistenti in merito alle reazioni avverse osservate con l'uso di fosfomicina trometamolo granulato per soluzione orale e ha concluso che tali rischi possono essere ridotti al minimo mediante avvertenze e raccomandazioni appropriate nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Il CHMP ha inoltre ritenuto che debbano essere aggiornati anche i dati farmacocinetici e farmacodinamici contenuti nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Fosfomicina calcio per uso orale

- Per quanto riguarda fosfomicina calcio per uso orale, il CHMP ha concluso che, alla luce di tutti i dati disponibili, non sono state accertate l'efficacia e la sicurezza per le indicazioni terapeutiche

per il "trattamento di infezioni gastrointestinali e dermatologiche" e, pertanto, il rapporto rischi/benefici di tali indicazioni terapeutiche è negativo. Per quanto riguarda il trattamento delle infezioni non complicate delle vie urinarie nelle donne, il rapporto rischi/benefici di questa indicazione terapeutica rimane positivo, fatta salva la condizione per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio di definire ulteriormente il profilo farmacocinetico e confermare l'efficacia di fosfomicina calcio nel trattamento di infezioni non complicate delle vie urinarie nelle donne adulte.

Fosfomicina per uso intramuscolare

- Alla luce dell'insufficienza di dati per accertare l'efficacia e la sicurezza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per fosfomicina intramuscolare è negativo e che pertanto i medicinali devono essere sospesi. Ai fini della revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a presentare opportune evidenze scientifiche che dimostrino l'esistenza di un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale in qualsiasi indicazione terapeutica.

Parere del CHMP

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene inoltre che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina 3 g granulato per soluzione orale rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) e subordinatamente a una condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Al fine di supportare ulteriormente la posologia a due dosi, nell'indicazione "Profilassi antibiotica perioperatoria per biopsia della prostata transrettale", attraverso la generazione di ulteriori prove sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di fosfomicina trometamolo con questo regime posologico in tale indicazione terapeutica, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono condurre e presentare i risultati di uno studio di fase I su volontari sani, comprendente analisi farmacocinetico-farmacodinamiche.

Di conseguenza, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per fosfomicina polvere per soluzione per infusione endovenosa e fosfomicina 3 g granulato per soluzione orale.

Inoltre, alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina calcio per uso orale rimanga favorevole, fatta salva una condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'indicazione terapeutica trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate nelle donne adulte. Al fine di definire ulteriormente il profilo farmacocinetico e l'efficacia di fosfomicina calcio nel trattamento di infezioni non complicate delle vie urinarie nelle donne, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono condurre e presentare i risultati di uno studio farmacocinetico, comprendente analisi farmacocinetiche di popolazione e farmacocinetico-farmacodinamiche, nonché una sperimentazione di non inferiorità nell'indicazione terapeutica di infezioni non complicate delle vie urinarie in donne adulte.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fosfomicina calcio per uso orale.

Inoltre, il comitato ritiene altresì che il rapporto rischi/benefici di fosfomicina per uso intramuscolare e di fosfomicina 2 g granulato per soluzione orale non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per fosfomicina per uso intramuscolare e fosfomicina 2 g granulato per soluzione orale.

Per la revoca della sospensione di fosfomicina per uso intramuscolare, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono tenuti a presentare opportune evidenze scientifiche che dimostrino un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale in qualsiasi indicazione terapeutica.

Per la revoca della sospensione dei medicinali contenenti fosfomicina 2 g granulato per soluzione orale, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono tenuti a presentare opportune evidenze scientifiche che dimostrino un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale in qualsiasi indicazione terapeutica.