

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## **Mokslinės išvados**

Bakterinių infekcijų gydymą apsunkina visame pasaulyje plintantys daugeliui vaistų atsparūs (DVA) arba itin vaistams atsparūs (IVA) gramteigiami ir gramneigiami patogenai ir prieš tokias DVA ir IVA bakterijas veiksmingų naujų antibiotikų trūkumas. Todėl, reaguojant į besivystantį bakterijų atsparumą antimikrobinėms medžiagoms, būtina įgyvendinti alternatyvias gydymo strategijas, pvz., iš naujo įvertinti senesnius antibiotikus. Susiklosčius tokioms aplinkybėms, pastaruosius kelerius metus didėjo susidomėjimas fosfomicinu, atsižvelgiant į unikalų jo veikimo būdą ir cheminę struktūrą, dėl kurios vartojant šį vaistą retai išsivysto bakterijų kryžminis atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Tai suteikia galimybę pasinaudoti šio vaisto pridėtinu ir sinerginiu poveikiu, kuris pasireiškia, kai jis vartojamas kartu su kitais antibiotikais. Be to, ES valstybėse narėse patvirtintuose preparatuose, kurių sudėtyje yra fosfomicino, informaciniuose dokumentuose nustatyta reikšmingų skirtumų, visų pirma susijusių su patvirtintomis indikacijomis ir dozavimu, todėl šią informaciją reikia suderinti.

Apskritai, būtina iš naujo įvertinti pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į šiuo metu turimas mokslines žinias. Be kita ko, reikia iš naujo įvertinti tinkamą geriamųjų, į veną ir į raumenis leidžiamų vaistinių preparatų dozę ir gydymo jais trukmę, taip pat įvertinti, ar pateikta tinkama informacija apie vaistų saugumą ir farmakologines savybes.

Todėl 2018 m. gruodžio 7 d. Vokietijos nacionalinė kompetentinga institucija (vok. *Bfarm*) pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų duomenų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfomicino, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

### **Mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis ir atsižvelgdamas į dabartinę klinikinę praktiką bei šiuo metu patvirtintose klinikinėse gairėse pateikiamas rekomendacijas, CHMP iš esmės laikėsi nuomonės, kad fosfomicinas vis tiek tebėra vienas iš gydymui svarbių vaistų. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfomicino, naudos ir rizikos santykis išsamiai aptartas toliau.

### **Fosfomicino milteliai infuziniam tirpalui**

Pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamų fosfomicino miltelių leisti į veną skirtam infuziniam tirpalui naudos ir rizikos santykis visose amžiaus grupėse tebėra teigiamas, kai manoma, kad netinka vartoti antibakterinių vaistų, kuriuos paprastai rekomenduojama vartoti taikant pirminį šių ligų gydymą.

#### **• Komplikuotos šlapimo takų infekcijos (kŠTI)**

Nors klinikinių duomenų apie intraveninio fosfomicino vartojimą gydant kŠTI nėra daug, CHMP priėjo prie išvados, kad, šiuos klinikinius duomenis vertinant kartu su fosfomicino farmakokinetinėmis savybėmis (ypač jo pasiskirstymu inkstuose ir šlapimo pūslėje), pakankamu jo *in vitro* aktyvumu prieš šlapimo takų infekcijų sukėlėjus (įskaitant DVA patogenus) ir priimtinomis jo saugumo charakteristikomis, pagal kŠTI indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

#### **• Infekcinis endokarditas (IE)**

Nors klinikinių tyrimų metu surinkta nedaug duomenų apie šio vaisto veiksmingumą, CHMP priėjo prie išvados, kad, šiuos klinikinius duomenis vertinant kartu su fosfomicino farmakokinetinėmis savybėmis, pakankamu jo *in vitro* aktyvumu prieš bakterinio endokardito sukėlėjus ir priimtinomis jo saugumo charakteristikomis, pagal bakterinio endokardito gydymo indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Kaulų ir sąnarių infekcijos**

Kaulų ir sąnarių infekcijų indikacija pagrįsta pakankamais klinikiniais duomenimis. Be to, fosfomicinas gerai įsiskverbia į kaulinį audinį ir jame susidaro didelė šio vaisto koncentracija, taip pat jis labai veiksmingas prieš pagrindinius kaulų ir sąnarių infekcijų sukėlėjus, meticilinui jautrų (MSSA) ir meticilinui atsparų auksinį stafilokoką (MRSA), ir jo saugumo charakteristikos yra priimtinos. Todėl CHMP padarė išvadą, kad pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Hospitalinė pneumonija (HP), įskaitant su plaučių ventiliatoriumi susijusią pneumoniją (SPVSP)**

Nozokominės apatinių kvėpavimo takų infekcijos, kvėpavimo trakto infekcijos ir plaučių abscesai buvo įtraukti į intraveninio fosfomicino indikacijų sąrašą. Paprastai pneumonija skirstoma į HP, SPVSP ir visuomenėje įgytą pneumoniją (VĮP) ir tai yra atskiros ligos.

Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (ypač HP ir SPVSP) yra gyvybei pavojinga būklė, kuriai esant būtina kuo greičiau pradėti gydymą antimikrobinėmis medžiagomis.

Nors turimi klinikiniai duomenys, kuriais pagrįstas fosfomicino vartojimas gydant HP ir SPVSP, surinkti atliekant nekontroliuojamus arba retrospektyvinius tyrimus, CHMP laikosi nuomonės, kad, šiuos duomenis vertinant kartu su geru šio vaisto įsiskverbimu į plaučių audinį, jo mikrobiologiniu aktyvumu prieš apatinių kvėpavimo takų ligų sukėlėjus ir priimtinomis jo saugumo charakteristikomis, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Priešingai, duomenų, kuriais remiantis būtų galima patvirtinti intraveninio fosfomicino veiksmingumą gydant VĮP, nepakanka. Todėl CHMP padarė išvadą, kad pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos (KOMAI)**

Nors klinikinių tyrimų metu surinkta nedaug duomenų apie šio vaisto veiksmingumą gydant KOMAI, CHMP priėjo prie išvados, kad, šiuos kliniskus duomenis vertinant kartu su fosfomicino farmakokinetinėmis savybėmis (visų pirma geru jo pasiskirstymu minkštųjų audinių intersticiniame skystyje), pakankamu jo in vitro aktyvumu prieš KOMAI sukėlėjus ir priimtinomis jo saugumo charakteristikomis, pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Bakterinis meningitas**

Centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijos, kaip antai bakterinis meningitas, meningitas, encefalitas ir galvos smegenų abscesas, buvo įtrauktos į patvirtintų intraveninio fosfomicino indikacijų sąrašą.

Klinikinių duomenų apie fosfomicino vartojimą gydant CNS infekcijas nėra daug, bet CHMP laikėsi nuomonės, kad, juos vertinant kartu su farmakokinetiniais duomenimis (geru šio vaisto prasiskverbimu po kraujo-galvos smegenų barjerą) ir farmakodinaminėmis savybėmis (antimikrobinio aktyvumu prieš atitinkamus patogenus), pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Komplikuotos pilvo ertmės infekcijos (kPEI)**

Nepaisydamas negausių duomenų, CHMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, atsižvelgiant į antibakterinio fosfomicino veikimo spektrą ir jo galimą naudą gydant chirurginiu būdu nepašalinamus pilvo ertmės abscesus, intraveninio fosfomicino veiksmingumas gydant kPEI, jį vartojant kartu su kitais antibakteriniais vaistais, yra įrodytas. Be kita ko,

atsižvelgdamas į priimtinas jo saugumo charakteristikas, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Bakteriemiija, kuri pasireiškia esant kuriai nors iš pirmiau minėtų infekcijų arba, įtariama, yra susijusi su viena iš tų infekcijų**

Nors nėra daug klinikinių duomenų, patvirtinančių intraveninio fosfomicino veiksmingumą gydant bakteriemiiją, atsižvelgdamas į šios ligos sunkumą, taip pat į tai, kad fosfomicinas yra veiksmingas prieš daugumą kliniškai svarbių patogenų, tokių kaip *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* genties bakterijas ir kt., ir į tai, kad serume susidaro didelė šio vaisto koncentracija ir jo saugumo charakteristikos yra priimtinos, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP laikosi nuomonės, kad pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir vidurinis otitas**

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos apima įvairias viršutinės kvėpavimo trakto dalies ligas; tai gali būti bakterinis sinusitas, faringitas, laringitas arba vidurinis otitas.

Nepateikta jokių klinikinių duomenų, kurių pakaktų siekiant įrodyti pagal viršutinių kvėpavimo takų infekcijų indikacijas vartojamo intraveninio fosfomicino veiksmingumą. Be to, šios infekcijos nelaikomos sunkiomis arba gyvybei pavojingomis infekcijomis, kurioms gydyti reikalingų vaistų pasirinkimo galimybės būtų apribotos; jos yra savaime praeinančios arba lengvai gydomos kitais antibiotikais, kuriuos rekomenduojama vartoti atitinkamose gairėse.

Taigi, atsižvelgdamas į intraveninio fosfomicino veiksmingumą ir į aptariamų ligų ypatumus (jos yra lengvos ir (arba) savaime praeinančios), CHMP laikosi nuomonės, kad šio vaisto naudos ir rizikos santykis gydant otorinolaringologines infekcijas yra neigiamas.

- **Oftalmologinės infekcijos**

Tokios oftalmologinės infekcijos, kaip bakterinis konjunktyvitas, paprastai yra savaime praeinančios ligos, kurios dažniausiai gydomos išviršinio poveikio antibiotikais. Kadangi šios infekcijos laikomos nesunkiomis infekcijomis, kurias pagal šiuo metu patvirtintas gaires galima gydyti labai įvairiais išviršinio poveikio antibiotikais, fosfomicino vartojimas esant šioms indikacijoms laikomas nepagrįstu.

Surinkta tik labai nedaug klinikinių duomenų apie intraveninio fosfomicino vartojimą esant oftalmologinėms infekcijoms. CHMP nusprendė, kad nepakanka duomenų pagal šias indikacijas vartojamo fosfomicino veiksmingumui įrodyti.

Taigi, atsižvelgiant į turimus intraveninio fosfomicino duomenis ir į aptariamų ligų ypatumus (jos yra lengvos ir (arba) savaime praeinančios), pagal šias indikacijas vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Perioperacinės infekcijos**

Terminas „perioperacinė (pooperacinė) infekcija“ yra medicininis požiūriu neapibrėžtas. Pooperacinės infekcijos priklauso nuo chirurginės intervencijos rūšies ir pagrindinių atitinkamos kūno dalies infekcijų sukėlėjų, todėl jos gali skirtis savo ypatumais. Fosfomicino veiksmingumas pagal šią plačią terapinę indikaciją neįrodytas. Todėl jo naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

- **Fosfomicino antibakteriniu aktyvumu ir farmakokinetinėmis savybėmis grindžiamos indikacijos, indikacijos apribotos iki sunkių infekcijų, kurias sukelia mikroorganizmai, farmakodinamikoje apibrėžiami kaip jautrūs mikroorganizmai, ir meticilinui atsparių stafilokokų sukeltas meningitas**

Dėl šių trijų indikacijų CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo atveju neaprašyta jokių konkrečių indikacijų, kuriomis būtų galima apibrėžti tikslinę ligą 4.1 skyriuje. Todėl nuspręsta, kad tai yra labai nekonkretus terapinių indikacijų aprašymas ir jis neatitinka nei *Gairių dėl preparato charakteristikų santraukos rengimo* (2 redakcija, 2009 m.), nei *Gairių dėl bakterinių infekcijų gydymui skirtų vaistinių preparatų vertinimo* (CPMP/EWP/558/95, 2 red.) nuostatų.

Pagal šią nekonkrečią indikaciją vartojamo vaisto klinikinis veiksmingumas neįrodytas, todėl CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamo intraveninio fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Fosfomicinui jautrių gramneigiamų patogenų sukeltos sunkios kitų organų sistemų infekcijos (žr. 5.1 skyrių), kurioms gydyti tinkamų vaistų nėra daug**

Ši indikacija apima tik tikslinį gydymą, kai jautrumas intraveniniam fosfomicinui patvirtinamas prieš jį vartojant; šia indikacija vaisto vartojimas apribojamas iki infekcijų, kai dėl esminių audinių savybių (pvz., sumažėjus farmakokinetiniam audinių prieinamumui esant sunkioms akių, ausų, nosies ir gerklės, prostatos arba tulžies latakų infekcijoms, susidarius arba nesusidarius abscesui) tinkamų antimikrobinių vaistų pasirinkimo galimybės apribotos. Nors šią indikaciją galima taikyti pavieniais klinikiniais atvejais, kai nėra daug tinkamų vaistų pasirinkimo galimybių, ir ja galima pagrįsti galimą klinikinį intraveninio fosfomicino poreikį, CHMP priėjo prie išvados, kad ši indikacija per plati ir kad turimų negausių klinikinių duomenų nepakanka veiksmingumui įrodyti. Todėl pagal šią indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

CHMP taip pat peržiūrėjo intraveninio fosfomicino dozavimo režimą pagal įvairias patvirtintas indikacijas ir skirtingas pacientų populiacijos grupes. Dozavimo režimas, kai pacientui skiriama 12(16)–24 g vaisto per parą, yra pagrįstas pagal visas pasiūlytas suaugusių pacientų ir paauglių nuo 12 metų, kurių inkstų veikla nesutrikusi arba kuriems diagnozuota lengvų arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, indikacijas, atsižvelgiant į tai, kad kiekvienu atveju dozę reikia parinkti pagal infekcijos sunkumą ir lokalizaciją, paciento klinikinę situaciją (organų funkciją, vaisto toleravimą, gretutines ligas) ir patogeno jautrumą, patvirtinant esamus veiksmingus dozavimo režimus. Taip pat, remiantis farmakokinetinio (FK) modeliavimo metodais, buvo peržiūrėta rekomendacija dėl vaisto dozavimo vaikų populiacijoje, ir ji turėtų būti grindžiama paciento amžiumi ir kūno svoriu. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad FK modeliavimui ir simuliacijai naudojami FK modeliavimo metodai (NAD / fiziologija pagrįstas farmakokinetinis (FPFK) modelis) turi tam tikrų trūkumų, ypač susijusių su variantiškumu. Todėl FK modelius rekomenduojama optimizuoti. Tokį atnaujintą modelį reikėtų taikyti perskaičiuojant vaikų populiacijos farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenų analizės rezultatus, kai bus gauta daugiau klinikinių farmakokinetinių tyrimų duomenų (Visuotinės antibiotikų mokslinių tyrimų ir technologinės plėtros partnerystės (angl. GARDP) bendradarbiavimo projektas).

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius buvo papildytas naujais įspėjimais dėl būtinybės taikyti gydymą vaistų deriniu, siekiant sumažinti atsparumo kuriam nors iš antibiotikų atsiradimo riziką, taip pat siekiant atkreipti dėmesį į būtinybę stebėti natrio ir kalio koncentraciją paciento kraujyje dėl natrio pertekliaus rizikos, susijusios su intraveninio fosfomicino infuzija.

CHMP taip pat peržiūrėjo esamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant intraveninį fosfomiciną. CHMP pritarė, kad šią riziką galima sumažinti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamus įspėjimus ir rekomendacijas. Galiausiai buvo pakoreguota 5.1 ir

5.2 skyriuose pateikta informacija, kad į ją būtų įtraukti šiuo metu turimi farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenys, įskaitant duomenis apie jautrumo tyrimais nustatytus trūkio taškus ir įgyto atsparumo paplitimą.

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad fosfomicino miltelių infuziniam tirpalui naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti nuomonės III priede išdėstyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta. Atitinkamai turėtų būti pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos.

### **Fosfomicino trometamolio granulės geriamajam tirpalui (2 g ir 3 g)**

Pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamo fosfomicino trometamolio naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Moterų ir paauglių mergaičių nekomplikuotas cistitas**

Pagal moterų ir paauglių mergaičių nekomplikuoto cistito indikaciją vartojamo fosfomicino trometamolio naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu. Iš turimų duomenų matyti, kad fosfomicino veiksmingumas gydant ne nėščių moterų cistitą yra įrodytas. Trumpas gydymas, kai reikia išgerti tik vieną vaisto dozę, siejamas su labai geru gydymo nurodymų laikymusi, saugumo charakteristikos taip pat yra priimtinos. Dėl unikalios fosfomicino veikimo mechanizmo kryžminio atsparumo atsiradimo riziką galima laikyti palyginti nedidele. Atsižvelgiant į turimus mokslinius duomenis, fosfomicino vienos dozės indikacija „moterų nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų (ūminio cistito) gydymas“ yra pagrįsta.

Kalbant apie vienos 3 g fosfomicino trometamolio dozės tinkamumą gydant nekomplikuotą ikimenopauzinio amžiaus moterų cistitą, pažymėtina, kad, remiantis visais šiuo metu turimais mikrobiologiniais ir klinikiniais įrodymais pagrįstais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais (AIKT) ir metaanalizės duomenimis, viena 3 g fosfomicino trometamolio dozė yra tinkamiausia dozė gydant ūmines nekomplikuotas moterų ir paauglių ŠTI. Remiantis turimais duomenimis, sprendimas geriamojo fosfomicino preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti apatinės 50 kg svorio ribos yra pagrįstas.

- **Perioperacinė profilaktika antibiotikais prieš atliekant transrektalinę prostatos biopsiją (TPB) suaugusiems vyrams**

CHMP priėjo prie išvados, kad nepakanka duomenų, kad būtų galima įrodyti pagal plačią indikaciją „Periprocedūrinė šlapimo takų infekcijų profilaktika prieš atliekant chirurgines ir transuretrines diagnostines procedūras“ vartojamo fosfomicino veiksmingumą ir saugumą (žr. toliau aptariamas indikacijas, pagal kurias vartojamo fosfomicino trometamolio naudos ir rizikos santykis yra neigiamas).

Tačiau dėl susiaurintos indikacijos „Perioperacinė profilaktika antibiotikais atliekant transrektalinę prostatos biopsiją“ CHMP laikėsi nuomonės, kad yra duomenų, kuriais galima pagrįsti teigiamą pagal šią indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykį.

Atlikus TPB, pacientui gali išsivystyti įvairios infekcijos, nuo besimptomės bakteriurijos arba šlapimo takų infekcijos iki prostatito, kai kuriais atvejais su galima bakteriemija ir sepsiu. Profilaktika antimikrobinėmis medžiagomis rekomenduojama pacientams, kuriems atliekama TPB, nes ją taikant, reikšmingai sumažėja šių komplikacijų atvejų skaičius.

Buvo pateiktos ir peržiūrėtos visos esamos klinikinės tyrimų, kurių metu buvo atliekamos įvairios urologinės procedūros ir naudojamas fosfomicinas, publikacijos. Atliekant visus tyrimus įrodyta, kad, taikant dviejų dozių režimą, fosfomicino trometamolis yra veiksmingas siekiant išvengti infekcinių komplikacijų po šių procedūrų. Taip pat buvo peržiūrėtos trys nepriklausomai atliktos metaanalizės, kuriomis siekta palyginti fosfomicino trometamolio ir fluorochinolonų veiksmingumą, kai jie vartojami

profilaktiškai atliekant TPB. Atlikus visas metaanalizes, prieita prie išvados, kad pacientams, kurie vartojo fosfomicino trometamolį, kilo mažesnė infekcijų rizika.

Atsižvelgiant į chemoprofilaktikos naudą atliekant urologines procedūras, taip pat į turimus klinikinius duomenis, fosfomicino įsiskverbimą į prostatos audinį ir nedidelį *E. coli* bakterijų (labiausiai paplitusio po TPB išsivystančių infekcijų sukėlėjo) atsparumo antibiotikams paplitimą, fosfomicinas laikomas naudinga terapine alternatyva, kai atliekant transrektalinę prostatos biopsiją taikoma perioperacinė profilaktika antibiotikais, ypač atsižvelgiant į didėjantį bakterijų atsparumą kitiems vaistams, būtent fluorochinolonams, kurie paprastai vartojami atliekant TPB.

Siūloma dozavimo schema, kai pirma dozė skiriama likus 3 valandoms iki procedūros pradžios, yra tinkamai pagrįsta. Tačiau pateiktuose farmakokinetiniuose tyrimuose nebuvo išsamiai ištirta, kaip veikia praėjus 24 valandoms po procedūros skiriama antra vaisto dozė. Be to, nė viename iš pateiktų tyrimų nelygintas fosfomicino vienos dozės režimo ir dviejų dozių režimo veiksmingumas.

Dviejų dozių schema, t. y. 3 g paketėlis likus 3 h iki procedūros ir vienas 3 g paketėlis praėjus 24 h po procedūros, tebėra priimtina pagal šiuo metu patvirtintą dozavimo režimą. Vis dėlto reikia surinkti daugiau duomenų, t. y. palyginti fosfomicino vienos dozės ir dviejų dozių režimus, kad būtų galima patvirtinti šiuo metu taikomą režimą.

Taigi, pagal indikaciją „Perioperacinė profilaktika antibiotikais atliekant transrektalinę prostatos biopsiją“ vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu, tačiau reikia pateikti daugiau duomenų, pagal kuriuos būtų galima išsamiau įvertinti šios dozavimo schemos tinkamumą, t. y. pateikti I fazės tyrimą su sveikais savanoriais, įskaitant farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų analizes (žr. šios nuomonės IV priedą). Šios farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų analizės turėtų būti atliekamos atsižvelgiant į gaires dėl farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenų naudojimo kuriant antimikrobinius vaistinius preparatus (angl. *Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*, EMA/CHMP/594085/2015).

Prieita prie išvados, kad pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamo fosfomicino trometamolį naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Pooperacinis šlapimo takų infekcijų gydymas**

Atitinkamų duomenų apie fosfomicino vartojimą gydant pooperacines infekcijas nėra. Visos aptartos publikacijos yra retrospektyvinės nekontroliuojamų klinikinių tyrimų apžvalgos arba stebimieji ar kohortiniai tyrimai. Jose nepateikta jokių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti fosfomicino vartojimą gydant pooperacines šlapimo takų infekcijas. Nepateikta jokių kitų svarbių klinikinių duomenų, kuriais remdamasis CHMP galėtų padaryti išvadą, kad pagal pooperacinio šlapimo takų infekcijų gydymo indikaciją vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Taigi, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumas neįrodytas, todėl jo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Reikšminga besimptomė bakteriurija**

Nėra jokių publikuotų kontroliuojamų ar nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ar publikuotų apžvalgų, kuriose būtų vertinama gydymo geriamuoju fosfomicinu nauda ir (arba) galima gydymo fosfomicinu rizika besimptomė bakteriurija sergančioms pacientėms. Apskritai, atsižvelgiant į duomenų apie pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumą stoką, taip pat į fosfomicino saugumo charakteristikas ir į šios ligos sukeltą būklę, geriamojo fosfomicino naudos ir rizikos santykis gydant besimptomę bakteriuriją laikomas neigiamu.

- **Ūminis bakterinis uretrovezikalinis sindromas**

Atitinkamų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti teigiamą pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykį, nėra. Taigi, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumas neįrodytas, todėl jo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Nespecifinis uretritas**

Nesant duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti fosfomicino trometamolio vartojimą gydant nespecifinį uretritą, ir atsižvelgdamas į tai, kad negonokokinio uretrito sukėlėjai neįautrūs fosfomicinui, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino trometamolio veiksmingumas neįrodytas, o jo naudos ir rizikos santykis neigiamas.

- **Pasikartojančios šlapimo takų infekcijos**

Remiantis registruotojų pateiktais atsakymais, ilgalaikis (6–12 mėn.) fosfomicino vartojimas siekiant išvengti pasikartojančių apatinių šlapimų takų infekcijų laikomas nepagrįstu. Nenustatyta jokių įtikinamų veiksmingumo duomenų arba farmakokinetinių ir (arba) farmakodinaminių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šią daugiadozę indikaciją. Taigi, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumas neįrodytas, todėl jo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Periprocedūrinė profilaktika (plati indikacija)**

Apžvelgus visus turimus mokslinius duomenis, nustatyta, kad dėl metodologinių trūkumų ir atitinkamų tyrimų metu vartotų skirtingų vaisto dozių nepakanka duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti plačią indikaciją „Periprocedūrinė šlapimo takų infekcijų profilaktika prieš atliekant chirurgines ir transuretrines diagnostines procedūras“. Todėl pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumas neįrodytas ir pagal daugiadozį režimą per burną vartojamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Ūminės nekomplikuotos vaikų šlapimo takų infekcijos**

Šiuo metu yra nepakankamai tyrimo metodologijos požiūriu kokybiškai atliktų klinikinių tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti vienos fosfomicino trometamolio 2 g dozės vartojimą gydant 6–12 metų vaikų ūmines nekomplikuotas šlapimo takų infekcijas. Be to, nėra atitinkamų būtinų prielaidų, kurioms esant turimus suaugusiųjų tyrimų duomenis būtų galima ekstrapoliuoti vaikams. Taigi, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino trometamolio veiksmingumas neįrodytas, o naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- **Besimptomė bakteriurija ir ūminis cistitas nėštumo laikotarpiu**

Šiuo metu surinkta pernelyg mažai klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su geriamojo fosfomicino vartojimo atitinkamame nėščiųjų populiacijos pogrupyje saugumu ir veiksmingumu, kad būtų galima įrodyti teigiamą pagal šią indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykį ir įtraukti šią indikaciją į 4.1 skyrių. Be to, nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti tinkamą gydymo trukmę ir vaisto dozę. Taigi, pagal šią indikaciją vartojamo fosfomicino veiksmingumas neįrodytas, o naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Dėl skirtingų preparatų informacinių dokumentų 4.3 skyriuje nustatytų esminių skirtumų CHMP peržiūrėjo šiuo metu turimus duomenis ir suderino kontraindikacijas, susijusias su fosfomicino trometamolio vartojimu. CHMP taip pat peržiūrėjo esamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant fosfomicino trometamolį. CHMP pritarė, kad šią riziką galima sumažinti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamus įspėjimus ir rekomendacijas. Galiausiai buvo pakoreguota 5.1 ir 5.2 skyriuose pateikta informacija, kad į ją būtų įtraukti šiuo metu turimi



farmakokinetinių ir farmakodinaminių tyrimų duomenys, įskaitant duomenis apie jautrumo tyrimais nustatytus trūkio taškus ir įgyto atsparumo paplitimą.

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į šios nuomonės III priede išdėstytus sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamos fosfomicino trometamolio granulių geriamajam tirpalui 3 g dozės naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas. Atitinkamai turėtų būti pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos.

CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad, išbraukus indikaciją „vaikų ūminės nekomplikuotos šlapimo takų infekcijos“, reikėtų sustabdyti 2 g paketėliais tiekiamų fosfomicino granulių registracijos pažymėjimų galiojimą, kurį būtų galima atnaujinti įvykdžius nuomonės V priede išdėstytas sustabdyto registracijos pažymėjimų galiojimo atnaujinimo sąlygas.

### **Geriamoji fosfomicino kalcio druska**

Fosfomicino kalcio druska patvirtinta pagal šlapimo takų infekcijų, nekomplikuotų virškinamojo trakto infekcijų ir dermatologinių infekcijų gydymo indikaciją. Pagal preparato charakteristikų santrauką pagal visas tris indikacijas suaugusiesiems skiriama dozė yra 500 mg–1 g kas 8 valandas (1–2 kapsulės arba 2–4 šaukštai po 5 ml suspensijos kas 8 valandas).

Dėl farmakokinetinių savybių skirtumų tik nedidelę dalį esamų duomenų apie fosfomicino trometamolio saugumą ir veiksmingumą galima ekstrapoliuoti fosfomicino kalcio druskai. Dėl skirtingos farmakokinetikos duomenų apie rekomenduojamą fosfomicino trometamolio dozę negalima taikyti fosfomicino kalcio druskai. Be to, nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti informaciniuose dokumentuose pateiktą rekomendaciją dėl fosfomicino kalcio druskos dozavimo (kelių dozių).

Pateikti duomenys apie fosfomicino kalcio koncentraciją šlapime ekstrapoliuoti iš publikuotų duomenų apie fosfomicino trometamolį, todėl juos reikėtų vertinti atsargiai.

Dėl pateiktų saugumo duomenų, galima daryti prielaidą, kad fosfomicino trometamolio ir fosfomicino kalcio druskos saugumo charakteristikos yra panašios, tik dėl prastesnės absorbcijos fosfomicino kalcio druska galimai sukelia daugiau šalutinio poveikio virškinamajam traktui reiškinių.

Kalbant apie nekomplikuotų virškinamojo trakto infekcijų ir dermatologinių infekcijų indikacijas, pažymėtina, kad klinikiniais tyrimais nebuvo ištirtas fosfomicino kalcio druskos veiksmingumas ir saugumas bei tinkamas dozavimo režimas. Kadangi fosfomicino trometamolis nepatvirtintas pagal šias indikacijas, fosfomicino trometamolio duomenų neįmanoma ekstrapoliuoti fosfomicino kalcio druskai. Taigi, daroma išvada, kad šiuo metu nėra duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti fosfomicino kalcio druskos vartojimą gydant virškinamojo trakto ir dermatologines infekcijas.

Atsižvelgdamas į tai, kad nėra duomenų apie pagal virškinamojo trakto ir dermatologinių infekcijų gydymo indikacijas vartojamos fosfomicino kalcio druskos veiksmingumą ir saugumą, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šias indikacijas vartojamo šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Nors nėra daug duomenų apie fosfomicino kalcio druskos farmakokinetiką ir veiksmingumą, dėl indikacijos „Moterų nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų (nŠTI) gydymas“ CHMP priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į turimus duomenis ir teigiamas fosfomicino kalcio druskos saugumo charakteristikas, yra pakankamai duomenų, kuriais galima įrodyti teigiamą pagal šią indikaciją vartojamos fosfomicino kalcio druskos naudos ir rizikos santykį. Vis dėlto, dėl turimų duomenų trūkumų pagal nŠTI gydymo indikaciją vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra fosfomicino kalcio druskos, registracijos pažymėjimų galiojimui nustatoma sąlyga pateikti daugiau duomenų, pagal kuriuos būtų galima išsamiau įvertinti pagal suaugusių moterų nŠTI gydymo indikaciją vartojamos fosfomicino kalcio druskos farmakokinetines charakteristikas, įskaitant tinkamos dozės patvirtinimą, ir veiksmingumą (žr. šios nuomonės IV priedą).

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfomicino kalcio druskos, registruotojai privalo įsipareigoti:

- per 16 mėnesių po kreipimosi procedūros užbaigimo ir prieš pradėdant tyrimą neprastesniam poveikiui įrodyti nacionalinei kompetentingai institucijai pateikti suplanuoto farmakokinetinio (FK) tyrimo ir farmakokinetinių (FK), farmakodinaminių (FD) ir populiacinių farmakokinetinių (popFK) duomenų analizės rezultatus;
- per 18 mėnesių po kreipimosi procedūros užbaigimo nacionalinei kompetentingai institucijai pateikti galutinį pagal suaugusių moterų nŠTI indikaciją vartojamo vaistinio preparato neprastesnio poveikio patvirtinimo tyrimo protokolą, atsižvelgiant į FK tyrimo ir FK, FD ir popFK duomenų analizės rezultatus. Galutinis tyrimo protokolą turėtų būti pateiktas prieš pradėdant neprastesnio poveikio patvirtinimo tyrimą.

Prieita prie išvados, kad pagal indikaciją „vaikų ūminė nekomplikuota šlapimo takų infekcija“ vartojamo fosfomicino trometamolio naudos ir rizikos santykis yra neigiamas, nes nepakanka klinikinių duomenų jo vartojimui vaikų populiacijoje pagrįsti. Atsižvelgiant į tai, kad nebuvo pateikta daugiau duomenų apie fosfomicino kalcio poveikį šioje populiacijoje, pagal vaikų nŠTI gydymo indikaciją vartojamos fosfomicino kalcio druskos naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

### **I raumenis leidžiamas fosfomicinas**

Šis vaistinis preparatas skirtas gydyti fosfomicinui jautrių mikroorganizmų sukeltas urogenitalinio trakto, kvėpavimo trakto ir audinių infekcijas (Fosfocina preparato charakteristikų santrauka).

Tačiau kreipimosi procedūros metu nepateikta atitinkamų klinikinių duomenų (įskaitant FK, veiksmingumo ir saugumo duomenis) šiam fosfomicino vartojimo būdui pagrįsti ir trūksta duomenų apie į raumenis leidžiamą fosfomiciną. Turima labai mažai duomenų apie fosfomicino vartojimą į raumenis, taigi, lig šiol paskelbtų tyrimų rezultatų nepakanka fosfomicino vartojimui į raumenis pagrįsti.

Atsižvelgiant į visa tai, kas išdėstyta pirmiau, į raumenis leidžiamo fosfomicino naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu. Todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti į raumenis leidžiamų fosfomicino preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą, kurį būtų galima atnaujinti įvykdžius nuomonės V priede išdėstytas sustabdyto registracijos pažymėjimo galiojimo atnaujinimo sąlygas.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta procedūra dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fosfomicino.
- CHMP apsvaustė visus duomenis, įskaitant registruotojų raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus atsakymus, taip pat konsultacijų su infekcinių ligų darbo grupe rezultatus.

#### Fosfomicino milteliai infuziniam tirpalui (intraveninis fosfomicinas)

- Atsižvelgiant į turimus klinikinius duomenis ir priimtinas saugumo charakteristikas, fosfomicino miltelių infuziniam tirpalui (intraveninio fosfomicino) naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, kai jais gydomos komplikuotos šlapimo takų infekcijos, infekcinis endokarditas, kaulų ir sąnarių infekcijos, hospitalinė pneumonija, įskaitant su plaučių ventilatoriumi susijusią pneumoniją, komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos, bakterinis meningitas, komplikuotos pilvo ertmės infekcijos ir bakteriemija, kuri pasireiškia esant kuriai nors iš pirmiau minėtų infekcijų arba, įtariama, yra susijusi su viena iš tų infekcijų, kai netinka vartoti antibakterinius vaistus, kuriuos paprastai rekomenduojama vartoti taikant pirminį šių ligų gydymą.

- CHMP nusprendė, kad turimų duomenų pakanka pagal įvairias patvirtintas indikacijas ir skirtinguose pacientų populiacijos pogrupiuose vartojamo intraveninio fosfomicino dozavimo režimui pakoreguoti, taip pat kad jų pakanka siekiant pagrįsti poreikį suderinti specialiųjų įspėjimų skyrių, įskaitant poreikį papildyti šį skyrių naujais įspėjimais dėl gydymo vaistų deriniu ir natrio pertekliaus susidarymo rizikos. CHMP taip pat peržiūrėjo esamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant intraveninį fosfomiciną, ir priėjo prie išvados, kad šią riziką galima sumažinti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamus įspėjimus ir rekomendacijas. Taip pat nuspręsta, kad reikia atnaujinti ir preparato informaciniuose dokumentuose pateiktus farmakokinetinius ir farmakodinaminius duomenis.

#### Fosfomicino trometamolio granulės geriamajam tirpalui (2 g ir 3 g)

- CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal moterų ir paauglių mergaičių ūminio nekomplikuoto cistito gydymo indikaciją vartojamos fosfomicino trometamolio granulių geriamajam tirpalui 3 g dozės naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas. CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad esant šiai indikacijai skiriama viena fosfomicino trometamolio 3 g dozė yra tinkama. Šiuo metu nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti, kad vienos fosfomicino trometamolio 2 g dozės naudos ir rizikos santykis gydant 6–12 metų vaikų ūmines nekomplikuotas šlapimo takų infekcijas yra teigiamas. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad 2 g pakėteliais tiekiamų fosfomicino granulių registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas. Siekdamas, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų pateikti atitinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad pagal bet kurią indikaciją vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.
- CHMP priėjo prie išvados, kad pagal indikaciją „perioperacinė profilaktika antibiotikais atliekant transrektalinę prostatos biopsiją (TPB) suaugusiems vyrams“ vartojamo fosfomicino trometamolio naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau registruotojas (-ai) turi įvykdyti sąlygą – išsamiau ištirti dviejų dozių dozavimo režimą, surinkdamas daugiau duomenų apie fosfomicino trometamolio 3 g dozės farmakokinetiką ir farmakodinamiką, kai toks dozavimo režimas taikomas esant minėtai indikacijai.
- CHMP priėjo prie išvados, kad reikia suderinti su fosfomicino trometamolio vartojimu susijusias kontraindikacijas. CHMP taip pat peržiūrėjo esamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant fosfomicino trometamolio granules geriamajam tirpalui, ir priėjo prie išvados, kad šią riziką galima sumažinti į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamus įspėjimus ir rekomendacijas. Taip pat nuspręsta, kad reikia atnaujinti ir preparato informaciniuose dokumentuose pateiktus farmakokinetinius ir farmakodinaminius duomenis.

#### Geriamoji fosfomicino kalcio druska

- Dėl geriamosios fosfomicino kalcio druskos CHMP priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į visus turimus duomenis, pagal virškinamojo trakto ir dermatologinių infekcijų gydymo indikacijas vartojamo vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas neįrodyti, todėl jo naudos ir rizikos santykis esant šioms indikacijoms yra neigiamas. Pagal moterų nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų gydymo indikaciją vartojamos fosfomicino kalcio druskos naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdyta registracijos pažymėjimų galiojimo sąlyga, t. y. reikia išsamiau ištirti fosfomicino kalcio druskos farmakokinetines savybes ir patvirtinti jos veiksmingumą gydant suaugusių moterų nekomplikuotas šlapimo takų infekcijas.

#### Į raumenis leidžiamas fosfomicinas

- Atsižvelgdamas į tai, kad nepakanka duomenų į raumenis leidžiamo fosfomicino veiksmingumui ir saugumui įrodyti, CHMP priėjo prie išvados, šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis

yra neigiamas, todėl reikėtų sustabdyti jų registracijos pažymėjimų galiojimą. Siekdamas, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų pateikti atitinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad pagal bet kurią indikaciją vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

## **CHMP nuomonė**

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad fosfomicino miltelių infuziniam tirpalui naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad fosfomicino granulių geriamajam tirpalui 3 g dozės naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įvykdyta registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga. Kad registruotojas (-ai) galėtų išsamiau pagrįsti dviejų dozių dozavimo režimo taikymą esant indikacijai „perioperacinė profilaktika antibiotikais atliekant transrektalinę prostatos biopsiją“ ir tuo tikslu surinkti daugiau duomenų apie fosfomicino trometamolio farmakokinetiką ir farmakodinamiką, kai toks dozavimo režimas taikomas esant minėtai indikacijai, jis (-ie) turėtų atlikti I fazės tyrimą su sveikais tiriamaisiais, įskaitant farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų analizes, ir pateikti jų rezultatus.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti fosfomicino miltelių infuziniam tirpalui ir 3 g paketėliais tiekiamų fosfomicino granulių geriamajam tirpalui registracijos pažymėjimų sąlygas.

Be to, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad pagal suaugusių moterų nŠTI gydymo indikaciją vartojamos geriamosios fosfomicino kalcio druskos naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti įvykdyta registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga. Siekdamas (-i) išsamiau iširti pagal moterų nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų gydymo indikaciją vartojamos fosfomicino kalcio druskos farmakokinetines charakteristikas ir veiksmingumą, registruotojas (-ai) turėtų atlikti farmakokinetinį tyrimą, įskaitant populiacinių farmakokinetinių ir farmakokinetinių bei farmakodinaminių duomenų analizes, taip pat tyrimą, kuriuo patvirtintų neprastesnį šio vaistinio preparato poveikį, kai jis vartojamas pagal suaugusių moterų nekomplikuotų šlapimo takų infekcijų indikaciją, ir pateikti jų rezultatus.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti geriamosios fosfomicino kalcio druskos registracijos pažymėjimo sąlygas.

Be to, komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad į raumenis leidžiamo fosfomicino ir 2 g paketėliais tiekiamų fosfomicino granulių geriamajam tirpalui naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja sustabdyti į raumenis leidžiamo fosfomicino ir 2 g paketėliais tiekiamų fosfomicino granulių geriamajam tirpalui registracijos pažymėjimų galiojimą.

Siekdamas (-i), kad sustabdytas į raumenis leidžiamo fosfomicino registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas (-ai) privalo pateikti tinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad pagal bet kurią indikaciją vartojamo šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Siekdamas (-i), kad sustabdytas 2 g paketėliais tiekiamų fosfomicino granulių geriamajam tirpalui registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas (-ai) turėtų pateikti tinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad pagal bet kurią indikaciją vartojamo šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.