

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Bakteriālo infekciju ārstēšanu visā pasaulē apgrūtina globālā multirezistentu (*MDR*) vai ekstensīvi jeb plaši rezistentu (*XDR*) grampozitīvu un gramnegatīvu patogēnu izplatība un jaunu, pret šādām *MDR* un *XDR* baktērijām izstrādātu aktīvu antibiotiku trūkums. Tāpēc, reaģējot uz mikrobu rezistences attīstību, nepieciešams ieviest alternatīvas ārstēšanas stratēģijas, piemēram, vecāku antibiotisko līdzekļu atkārtotu izvērtēšanu. Šajā kontekstā pēdējos gados ir pieaugusi interese par fosfomicīnu, jo tā unikālā darbības mehānisma un ķīmiskās struktūras dēļ krusteniskā rezistence nav bieži sastopama. Tas ļauj panākt papildinošu un sinerģisku iedarbību ar citām antibiotikām. Turklāt pastāv nozīmīgas atšķirības fosfomicīnu saturošo zāļu informācijā dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs, jo īpaši attiecībā uz apstiprinātajām indikācijām un devām, tāpēc ir jāveic saskaņošana.

Kopumā nepieciešams pārvērtēt ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajās indikācijās, ņemot vērā pašlaik zināmo zinātnisko informāciju. Ir atkārtoti jāizvērtē arī attiecīgās devas un ārstēšanas ilgums iekšķīgi lietojamiem, intravenozi un intramuskulāri ievadāmiem preparātiem, kā arī informācijas par drošumu un farmakoloģiskajām īpašībām pietiekamība.

Vācijas nacionālā kompetentā iestāde (*Bfarm*) 2018. gada 7. decembrī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja pārvērtēšanas procedūru un pieprasīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*) izvērtēt iepriekšminēto aspektu ietekmi uz fosfomicīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību un sniegt atzinumu par attiecīgo reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pārskatot visus pieejamos datus un ņemot vērā pašreizējo klīnisko praksi un pašreizējos klīnisko pamatnostādņu ieteikumus, *CHMP* kopumā uzskatīja, ka fosfomicīns joprojām ir svarīga ārstēšanas iespēja. Fosfomicīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir sīkāk aprakstīta tālāk tekstā.

Fosfomicīna pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Fosfomicīna pulverim intravenozai ievadīšanai paredzēta infūziju šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība turpmāk minētajās indikācijās visās vecuma grupās joprojām ir pozitīva, ja sākotnējā ārstēšanā parasti ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošanu uzskata par nepiemērotu.

- **Komplicētas urīnceļu infekcijas (*cUTI*)**

Kaut gan klīniskie dati par intravenozu fosfomicīna lietošanu *cUTI* ārstēšanai ir ierobežoti, *CHMP* secināja, ka intravenozi (i. v.) ievadīta fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība *cUTI* gadījumā ir pozitīva, izvērtējot šos klīniskos datus apvienojumā ar fosfomicīna farmakokinētiskajām īpašībām (jo īpaši izkļiedi nierēs un urīnpūslī), labo *in vitro* aktivitāti pret urīnceļu patogēniem (tostarp *MDR*) un pieņemamo drošuma profilu.

- **Infekciozs endokardīts (*IE*)**

Kaut gan klīniskos pētījumos iegūtie dati par efektivitāti ir ierobežoti, *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība bakteriāla endokardīta ārstēšanā ir pozitīva, apsverot šos klīniskos datus apvienojumā ar fosfomicīna farmakokinētiskajām īpašībām, labo *in vitro* aktivitāti pret slimību ierosinošajiem patogēniem un pieņemamo drošuma profilu.

- **Kaulu un locītavu infekcijas**

Kaulu un locītavu infekcijas kā indikācija ir pamatota ar pietiekamiem klīniskajiem datiem. Fosfomicīns arī labi izplatās kaulaudos, sasniedzot augstas koncentrācijas vērtības, uzrāda izcilu aktivitāti pret galvenajiem slimību izraisošajiem patogēniem *MSSA* un *MRSA*, un tam ir pieņemams

drošuma profils. Tāpēc *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīnam ir pozitīva ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā.

- **Stacionārā iegūta pneimonija (HAP), tostarp ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija (VAP)**

I. v. fosfomicīna indikācijas ietver nozokomiālas apakšējo elpceļu infekcijas, elpceļu infekcijas un plaušu abscesu. Pneimoniju vispārīgi klasificē kā *HAP*, *VAP* un sadzīvē iegūtu pneimoniju (*CAP*), kas vērtējamas katra atsevišķi.

Apakšējo elpceļu infekcijas (īpaši *HAP/VAP*) ir dzīvībai bīstams stāvoklis, kura gadījumā ir steidzami jāuzsāk antibakteriāla terapija.

Kaut gan pieejamie klīniskie dati, kas pamato fosfomicīna lietošanu *HAP/VAP* ārstēšanai, ir iegūti nekontrolētos vai retrospektīvos pētījumos, izvērtējot šos datus apvienojumā ar fosfomicīna spēju labi iekļūt plaušu audos, tā mikrobioloģisko aktivitāti pret apakšējo elpceļu patogēniem un pieņemamo drošuma profilu, *CHMP* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva.

Turpretim nav pieejami pietiekami dati, lai noteiktu i. v. fosfomicīna efektivitāti *CAP* ārstēšanā. Tāpēc *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir negatīva.

- **Komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas (cSSTI)**

Kaut gan klīniskos pētījumos iegūtie dati par efektivitāti *cSSTI* ārstēšanā ir ierobežoti, *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva, apsverot šos klīniskos datus apvienojumā ar fosfomicīna farmakokinētiskajām īpašībām (jo īpaši labo izkliedi mīksto audu starpsūnu šķidrumā), labo *in vitro* aktivitāti pret *cSSTI* ierosinošajiem patogēniem un pieņemamo drošuma profilu.

- **Bakteriāls meningīts**

CNS infekcijas, kas apstiprinātas kā indikācijas i. v. fosfomicīna lietošanai, ietver, piemēram, bakteriālu meningītu, meningītu, encefalītu un smadzeņu abscesu.

Klīniskie dati par fosfomicīna lietošanu CNS infekciju gadījumā ir ierobežoti, bet, izvērtējot tos apvienojumā ar fosfomicīna farmakokinētiskajiem datiem (labu spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru) un farmakodinamiskajām īpašībām (antibakteriālo aktivitāti pret attiecīgajiem patogēniem), kā arī pieņemamo drošuma profilu, *CHMP* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva.

- **Komplicētas vēdera dobuma infekcijas (cIAI)**

Kaut gan pierādījumi ir ierobežoti, noteikto i. v. fosfomicīna efektivitāti *cIAI* ārstēšanā *CHMP* izvērtēja kombinācijā ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem, pamatojoties uz pieejamajiem klīniskajiem datiem, fosfomicīna antibakteriālās iedarbības spektru un iespējamo lietošanu ķirurģiski risināmu intraabdominālu abscesu ārstēšanā. Tā kā drošuma profils ir pieņemams, *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva.

- **Bakterēmija, kas veidojas saistībā ar kādu no iepriekš minētajām infekcijām vai ja par to ir aizdomas**

Kaut gan ir pieejami mēreni klīniskie pierādījumi par i. v. fosfomicīna efektivitāti bakterēmijas ārstēšanā, ņemot vērā šīs slimības nopietnību, fosfomicīna aktivitāti pret lielāko daļu no klīniski nozīmīgiem patogēniem, piemēram, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. u. tml., tā spēju sasniegt augstu līmeni serumā un pieņemamo drošuma profilu, *CHMP* secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir pozitīva.

CHMP uzskatīja, ka turpmāk minētajās indikācijās ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Augšējo elpceļu infekcijas un vidusauss iekaisums**

Augšējo elpceļu infekcijas ietver dažādus slimības norises variantus, kuros iesaistīti augšējie elpceļi, piemēram, bakteriāls sinusīts, faringīts, laringīts vai vidusauss iekaisums.

Nav iesniegti klīniskie dati, kas ļautu pietiekami pārliecinoši noteikt i. v. fosfomicīna efektivitāti augšējo elpceļu infekciju indikācijās. Turklāt šīs indikācijas ietver nevis smagas vai dzīvībai bīstamas infekcijas ar ierobežotām ārstēšanas iespējām, bet gan ir vai nu pašierobežojošas, vai labi pakļaujas ārstēšanai ar citām antibiotikām, kā ieteikts attiecīgajās pamatnostādnēs.

Kopumā, ņemot vērā i. v. fosfomicīna efektivitāti un attiecīgo saslimšanu raksturojumu (vieglas un/vai pašierobežojošas), ieguvumu un riska attiecību otorinolaringoloģisko infekciju ārstēšanā CHMP uzskatīja par negatīvu.

- **Oftalmoloģiskās infekcijas**

Oftalmoloģiskās infekcijas, piemēram, bakteriāls konjunktivīts, parasti ir pašierobežojošas slimības, ko tipiski ārstē ar lokāli lietojamām antibiotikām. Tā kā tās tiek uzskatītas par nelielām infekcijām, ko saskaņā ar pašreizējām pamatnostādnēm var ārstēt ar plašu lokāli lietojamu antibiotiku klāstu, fosfomicīna lietošanu šādu infekciju ārstēšanai uzskata par neatbilstošu.

Ir pieejami tikai trūcīgi klīniskie pierādījumi par i. v. fosfomicīna lietošanu oftalmoloģisku infekciju gadījumā. CHMP neuzskatīja, ka ir pietiekami pierādīta efektivitāte šajās indikācijās.

Kopumā, ņemot vērā pieejamos datus par i. v. fosfomicīnu un attiecīgo slimību raksturojumu (vieglas un/vai pašierobežojošas), ieguvumu un riska attiecība šajās indikācijās ir negatīva.

- **Perioperatīvā perioda infekcijas**

Terminu "infekcija perioperatīvajā/pēcoperācijas periodā" uzskata par medicīniski neprecīzu. Infekcijas pēcoperācijas periodā ir atkarīgas no ķirurģiskās iejaukšanās veida un galvenajiem patogēniem attiecīgajā ķermeņa daļā, tāpēc to raksturojums var atšķirties. Efektivitāte šajā plašajā terapeitiskajā indikācijā nav noteikta. Tāpēc ieguvumu un riska attiecību uzskata par negatīvu.

- **Indikācijas, kas balstītas uz fosfomicīna antibakteriālo aktivitāti un farmakokinētiskajām īpašībām. Indikācijas, kas aprobežojas ar smagām infekcijām, ko izraisījuši tādi mikroorganismi, kuri farmakodinamiski ir definēti kā jutīgi, kā arī pret meticilīnu rezistentu stafilokoku izraisītu meningītu**

Attiecībā uz šīm trim indikācijām CHMP uzskatīja, ka nav aprakstītas konkrētas indikācijas, kas definētu mērķa slimību zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā. Terapeitisko indikāciju aprakstu tāpēc uzskatīja par ļoti nespecifisku un neatbilstošu gan *Pamatnostādnēm par zāļu aprakstu* (2. redakcija, 2009. g.), gan *Pamatnostādnēm par bakteriālo infekciju ārstēšanai paredzēto zāļu izvērtēšanu* (CPMP/EWP/558/95 2. red.).

Šajā nespecifiskajā indikācijā nav pierādīta klīniskā efektivitāte, tāpēc CHMP secināja, ka i. v. fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir negatīva.

- **Citu orgānu sistēmu smagas infekcijas, ko izraisījuši pret fosfomicīnu jutīgi gramnegatīvie patogēni (skat. 5.1. apakšpunktu) un kuru ārstēšanas iespējas ir ierobežotas**

Šī indikācija ietver tikai mērķtiecīgu terapiju, kad pirms zāļu lietošanas ir apstiprināta jutība pret i. v. fosfomicīnu, un tā lietošana aprobežojas tikai ar tādām infekcijām, kuru gadījumā piemērotu antibakteriālās terapijas iespēju klāsts būtībā ir ierobežots (piemēram, tāpēc, ka ir samazināta audu farmakokinētiskā pieejamība smagu acu infekciju, ENT, prostatas vai žultspūšļa infekciju gadījumā ar abscesa veidošanos vai bez tās). Kaut gan tas var attiekties uz atsevišķām klīniskajām situācijām, kurās ārstēšanas iespējas ir ierobežotas un ir potenciāla klīniskā vajadzība lietot i. v. fosfomicīnu, *CHMP* secināja, ka šī indikācija ir pārāk plaša un ir pieejami tikai ierobežoti klīniskie dati, kas nav pietiekami, lai noteiktu efektivitāti. Tāpēc ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā ir negatīva.

CHMP pārskatīja arī intravenozi lietojama fosfomicīna devu režīmu dažādām apstiprinātajām indikācijām un pacientu apakšpopulācijām. Devu režīms 12(16)–24 g/dienā ir pamatots visās ierosinātajās indikācijās pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem ar normālu nieru darbību un ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ņemot vērā, ka deva jāizvēlas individuāli atkarībā no infekcijas vietas un smaguma pakāpes, pacienta klīniskā stāvokļa (orgānu darbības, panesamības, blakusslimībām) un patogēna jutības, un vienlaikus pārliedzinoties par esošo devu režīmu efektivitāti. Bērniem ieteiktās devas tika pārskatītas sīkāk, pamatojoties uz farmakokinētiskās modelēšanas metodēm, un deva jānosaka atkarībā no vecuma un ķermeņa svara. Jānorāda, ka farmakokinētiskās modelēšanas metodēm (*NAD/PBPK* modelim), ko izmanto farmakokinētiskai modelēšanai un simulēšanai, ir daži ierobežojumi, jo īpaši saistībā ar mainību. Tāpēc ir ieteicama farmakokinētisko modeļu optimizācija. Šāds atjaunināts modelis ir jāņem vērā farmakokinētisko/farmakodinamisko analīžu pārrēķinam bērnu mērķgrupai, tiklīdz ir pieejami papildu klīniskie farmakokinētiskie dati (*GARDP* sadarbības projekts).

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunktam tika pievienoti jauni brīdinājumi par vajadzību pēc kombinētās terapijas, lai mazinātu rezistences veidošanās risku, kā arī ir uzsvērtā nepieciešamība uzraudzīt nātrija un kālija līmeni, jo i. v. fosfomicīna infūzija ir saistīta ar nātrija pārslodzes risku.

CHMP arī pārskatīja esošos datus par nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas saistībā ar fosfomicīna intravenozu lietošanu. *CHMP* vienojās, ka šos riskus var mazināt, zāļu informācijā iekļaujot attiecīgus brīdinājumus un ieteikumus. Zāļu apraksta 5.1. un 5.2. apakšpunktā tika veiktas izmaiņas, lai atspoguļotu pašreizējos farmakokinētiskos un farmakodinamiskos datus, tostarp jutīguma testu robežvērtības un iegūtās rezistences izplatības rādītājus.

Rezumējot *CHMP* uzskata, ka fosfomicīna pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu informācijā, kā noteikts atzinuma III pielikumā. Reģistrācijas apliecību noteikumos ir jāveic attiecīgie grozījumi.

Fosfomicīna trometamola granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai (2 g un 3 g)

Fosfomicīna trometamola (FT) ieguvumu un riska attiecību uzskata par pozitīvu turpmāk minētajās indikācijās.

- **Nekomplicēts cistīts sievietēm un pusaudzēm**

Fosfomicīna trometamola ieguvumu un riska attiecību tādā indikācijā kā nekomplicēts cistīts sievietēm un pusaudzēm uzskata par pozitīvu. Pieejamie dati liecina, ka ir noteikta fosfomicīna efektivitāte cistīta ārstēšanā sievietēm, kurām nav iestājusies grūtniecība. Īslaicīga ārstēšana ar vienreizēju devu ir saistīta ar augstu līdzestību, un drošuma profils ir pieņemams. Fosfomicīna unikālā darbības mehānisma dēļ krusteniskās rezistences risku var uzskatīt par salīdzinoši zemu. Ņemot vērā pieejamos

zinātniskos datus, indikācija *Nekomplicētu urīnceļu infekciju (akūta cistīta) ārstēšana sievietēm* fosfomicīna vienreizējai devai ir pamatota.

Attiecībā uz fosfomicīna trometamola 3 g vienreizējās devas piemērotību nekomplicēta cistīta ārstēšanai sievietēm pirms menopauzes jānorāda, ka pieejamo mikrobioloģisko un klīnisko pierādījumu kopums, kas balstīts uz datiem no randomizēti kontrolētiem pētījumiem un metaanalīzēm, pašlaik liecina, ka fosfomicīna trometamola 3 g vienreizēja deva ir visatbilstošākā deva akūtu nekomplicētu urīnceļu infekciju ārstēšanai sievietēm un pusaudzēm. Saskaņā ar pieejamajiem datiem ir pamatojums iekšķīgi lietojama fosfomicīna zāļu informācijā nenoteikt zemāku, 50 kg svara ierobežojumu.

- **Perioperatīva profilaktiska antibiotiku terapija transrektālas prostatas biopsijas (TRPB) procedūrā pieaugušiem vīriešiem**

CHMP secināja, ka nav pietiekamu pierādījumu, lai noteiktu fosfomicīna efektivitāti un drošumu tādā plašā indikācijā kā "Periprocedurāla profilakse pret urīnceļu infekcijām pirms ķirurģiskām un transuretrālām diagnostiskām procedūrām" (skat. turpmāk tekstā diskusiju par fosfomicīna trometamola indikācijām ar negatīvu ieguvumu un riska attiecību).

Taču attiecībā uz sašaurināto indikāciju "Perioperatīva profilaktiska antibiotiku terapija transrektālas prostatas biopsijas procedūrā" CHMP uzskatīja, ka ir pierādījumi, kas pamato pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šajā indikācijā.

Kā komplikācijas pēc TRPB var rasties dažādas infekcijas, sākot no asimptomātiskas bakteriūrijas vai urīnceļu infekcijas līdz prostatītam, reizēm ar iespējamu bakterēmiju un sepsi. Pacientiem, kuriem veic TRPB, ir ieteicams nodrošināt profilaktisku antibakteriālo terapiju, jo tā būtiski samazina minēto komplikāciju biežumu.

Tika iesniegtas un pārskatītas visas pieejamās publikācijas no klīniskajiem pētījumiem par dažādām uroloģiskajām procedūrām, kurās izmantots fosfomicīns. Visos pētījumos tika pierādīta fosfomicīna trometamola divu devu režīma efektivitāte infekciozu komplikāciju novēršanā pēc šādām procedūrām. Tika pārskatītas arī trīs neatkarīgi veiktas metaanalīzes, kurās salīdzināta fosfomicīna trometamola un fluorhinolonu efektivitāte, lietojot tos profilaktiski TRPB gadījumā. Visās metaanalīzēs tika secināts, ka pacientiem, kuri saņēma fosfomicīna trometamolu, infekciju attīstīšanās iespējamība bija mazāka.

Ņemot vērā ieguvumus no ķīmiskās profilakses izmantošanas uroloģijas procedūrās, pieejamos klīniskos datus, fosfomicīna spēju iekļūt prostatā un maz izplatīto *E. coli* (patogēnu, kas pārsvarā izraisa infekcijas pēc TRPB) rezistenci, fosfomicīnu uzskata par vērtīgu terapeitisko alternatīvu lietošanai perioperatīvā profilaktiskā antibiotiku terapijā transrektālas prostatas biopsijas gadījumā, jo īpaši tāpēc, ka pieaug rezistence pret citiem aģentiem, konkrēti fluorhinoloniem, ko tradicionāli lieto TRPB procedūrās.

Ierosinātā dozēšanas shēma, pirmo devu ievadot 3 stundas pirms procedūras sākuma, ir labi pamatota. Taču otrās devas ievadīšana 24 stundas pēc procedūras nav padziļināti izpētīta iesniegtajos farmakokinētiskos pētījumos. Turklāt nevienā no pētījumiem nav salīdzināta vienas fosfomicīna devas un divu devu režīmu efektivitāte.

Divu devu shēma, proti, viens 3 g maisiņš 3 stundas pirms procedūras un viens 3 g maisiņš 24 stundas pēc procedūras saskaņā ar pašlaik apstiprināto dozēšanas režīmu joprojām ir pieņemama. Taču ir nepieciešami plašāki pierādījumi par vienas fosfomicīna devas režīma un divu devu režīma savstarpējo salīdzinājumu, lai apstiprinātu pašreizējo režīmu.

Rezumējot ieguvumu un riska attiecība indikācijā "Perioperatīva profilaktiska antibiotiku terapija transrektālas prostatas biopsijas procedūrā" tiek uzskatīta par pozitīvu ar nosacījumu, ka tiks iesniegti papildu dati, lai labāk raksturotu dozēšanas shēmas piemērotību, konkrēti I fāzes pētījums ar veselīgiem brīvprātīgajiem, ietverot farmakokinētiskās/farmakodinamiskās analīzes (skat. šā atzinuma

IV pielikumu). Šādas farmakokinētiskās/farmakodinamiskās analīzes jāveic saskaņā ar "Pamatnostādņem par farmakokinētikas un farmakodinamikas izmantošanu antibakteriālo zāļu izstrādē" (EMA/CHMP/594085/2015).

Tika secināts, ka turpmāk minētajās indikācijās fosfomicīna trometamola ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Urīnceļu infekciju ārstēšana pēcoperācijas periodā**

Nav pieejami atbilstoši dati par fosfomicīna lietošanu infekciju ārstēšanai pēcoperācijas periodā. Visas apspriestās publikācijas ir retrospektīvi pārskati par nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem vai novērošanas vai kohortas pētījumiem. Tie nesniedz pierādījumus, kas pamatotu fosfomicīna lietošanu urīnceļu infekciju ārstēšanai pēcoperācijas periodā. Netika iesniegti nekādi citi atbilstoši klīniskie dati, kas ļautu *CHMP* secināt, ka fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība urīnceļu infekciju ārstēšanā pēcoperācijas periodā ir pozitīva. Līdz ar to efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta, tāpēc ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Plaša asimptomātiska bakteriūrija**

Nav pieejami nekādi dati no publicētiem kontrolētiem vai nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem vai no publicētiem pārskatiem, kuros vērtēts iekšķīgi lietojama fosfomicīna terapijas sniegtais ieguvums un/vai potenciālie riski pacientēm ar asimptomātisku bakteriūriju. Kopumā, ņemot vērā efektivitātes datu trūkumu šajā indikācijā, kā arī fosfomicīna drošuma profilu un slimības stāvokli, iekšķīgi lietojama fosfomicīna terapijas ieguvumu un riska attiecību asimptomātiskas bakteriūrijas ārstēšanā uzskata par negatīvu.

- **Akūts bakteriāls uretrovezikālais sindroms**

Nav pieejami atbilstoši dati, kas pamatotu pozitīvu fosfomicīna ieguvumu un riska attiecību šajā indikācijā. Līdz ar to efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta, tāpēc ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Nespecifisks uretrīts**

Tā kā nav pieejami dati, kas pamatotu fosfomicīna trometamola lietošanu nespecifiska uretrīta ārstēšanā, un negonokoku uretrīta (NGU) patogēnu spektrs nav jutīgs pret fosfomicīnu, *CHMP* secināja, ka efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta un ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Atkārtotas urīnceļu infekcijas**

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecību īpašnieku (RAĪ) atbildēm, ilgstošu (6–12 mēnešu) fosfomicīna lietošanu atkārtotu apakšējo urīnceļu infekciju novēršanā neuzskata par pamatotu. Netika atrasti pārliecinoši dati par efektivitāti vai farmakokinētiskie/farmakodinamiskie dati, kas pamatotu šo vairākdevu indikāciju. Līdz ar to efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta, tāpēc ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Periprocedurāla profilakse (plaša indikācija)**

Vispārējais skatījums uz pieejamajiem zinātniskajiem datiem liecina, ka nav pietiekamu pierādījumu, lai pamatotu plašo indikāciju "Periprocedurāla profilakse pret urīnceļu infekcijām pirms ķirurģiskām un transuretrālām diagnostiskām procedūrām", jo pastāv metodoloģiski ierobežojumi un attiecīgajos pētījumos ir izmantotas atšķirīgas devas. Tāpēc efektivitāti šajā indikācijā nevar noteikt, un iekšķīgi lietojama fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība, izmantojot vairākus devu režīmus, ir negatīva.

- **Akūtas nekomplicētas urīnceļu infekcijas bērniem**

Pašlaik nav pieejami pietiekami dati no klīniskajiem pētījumiem ar pieņemamu metodoloģiskās izpētes kvalitāti, lai pamatotu akūtu nekomplicētu urīnceļu infekciju ārstēšanu ar fosfomicīna

trometamola vienreizēju 2 g devu bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem. Turklāt nav izpildīti nepieciešamie pieņēmumi, lai pieejamos datus par pieaugušajiem varētu ekstrapolēt attiecībā uz bērniem. Līdz ar to efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta, un ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

- **Asimptomātiska bakteriūrija un akūts cistīts grūtniecības laikā**

Pierādījumi no klīniskajiem pētījumiem par iekšķīgi lietojama fosfomicīna izmantošanu grūtnieču apakšpopulācijā gan drošuma, gan efektivitātes ziņā pašlaik ir pārāk ierobežoti, lai varētu atzīt ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un pamatot šādas indikācijas iekļaušanu zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā. Turklāt nav pieejami pietiekami pierādījumi, lai noteiktu piemērotu ārstēšanas ilgumu un devu. Līdz ar to efektivitāte šajā indikācijā nav noteikta, un ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Tā kā zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā sniegtā informācija dažādām zālēm būtiski atšķiras, *CHMP* pārskatīja pašlaik pieejamos datus un saskaņoja kontrindikācijas saistībā ar fosfomicīna trometamola lietošanu. *CHMP* pārskatīja arī esošos datus par nevēlamajām blakusparādībām, kas novērotas saistībā ar fosfomicīna trometamola lietošanu. *CHMP* vienojās, ka šos riskus var mazināt, zāļu informācijā iekļaujot attiecīgus brīdinājumus un ieteikumus. Zāļu apraksta 5.1. un 5.2. apakšpunktā tika veiktas izmaiņas, lai atspoguļotu pašreizējos farmakokinētiskos un farmakodinamiskos datus, tostarp jutīguma testu robežvērtības un iegūtās rezistences izplatības rādītājus.

Rezumējot *CHMP* uzskata, ka fosfomicīna trometamola 3 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva normālos lietošanas apstākļos, ņemot vērā saskaņotās izmaiņas zāļu informācijā, kā izklāstīts atzinuma III pielikumā. Reģistrācijas apliecību noteikumos ir jāveic attiecīgie grozījumi.

CHMP arī secināja, ka, tā kā tiek dzēsta indikācija *Akūtas nekomplicētas urīnceļu infekcijas bērniem*, fosfomicīna 2 g granulas saturošu zāļu reģistrācijas apliecību darbība ir jāaptur saskaņā ar nosacījumiem par reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanu, kas noteikti atzinuma V pielikumā.

Fosfomicīna kalcija sāls iekšķīgai lietošanai

Fosfomicīna kalcija sāls ir reģistrēts urīnceļu infekciju, nekomplicētu kuņģa-zarnu trakta infekciju un dermatoloģisku infekciju ārstēšanai. Saskaņā ar zāļu aprakstu visās trijās indikācijās deva pieaugušajiem ir no 500 mg līdz 1 g ik pēc 8 stundām (1–2 kapsulas vai 2–4 ēdamkarotes 5 ml suspensijas ik pēc 8 stundām).

Tā kā farmakokinētiskās īpašības atšķiras, tikai ierobežotu daļu no esošajiem datiem par fosfomicīna trometamola drošumu un efektivitāti var ekstrapolēt attiecībā uz fosfomicīna kalcija sāli. Dati par ieteicamo fosfomicīna trometamola devu nav attiecināmi uz fosfomicīna kalciju, jo farmakokinētika atšķiras. Nav pieejami arī dati, kas pamatotu ieteikumu par fosfomicīna kalcija sāls dozēšanu (vairāku devu) iekļaušanu zāļu informācijā.

Iesniegtie dati par fosfomicīna kalcija sāls koncentrāciju urīnā ir ekstrapolēti no publicētajiem datiem par fosfomicīna trometamolu, tāpēc tie jāinterpretē piesardzīgi.

Attiecībā uz iesniegtajiem datiem par drošumu varētu pieņemt, ka fosfomicīna trometamola un fosfomicīna kalcija sāls drošuma profili ir līdzīgi, bet, iespējams, ir vairāk kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, jo fosfomicīna kalcija sāls sliktāk uzsūcas.

Tādās indikācijās kā nekomplicētas kuņģa-zarnu trakta infekcijas un dermatoloģiskas infekcijas nav pieejami nekādi klīniskie dati par fosfomicīna kalcija sāli, kur būtu pētīta efektivitāte un drošums, kā arī piemērots devu režīms. Tā kā fosfomicīna trometamola lietošana šajās indikācijās nav apstiprināta,

nav praktiski iespējams ekstrapolēt fosfomicīna trometamola datus attiecībā uz fosfomicīna kalcija sāli. Kopumā jāsecina, ka pašlaik nav pieejami dati, kas pamatotu fosfomicīna kalcija sāls lietošanu kuņģa-zarnu trakta un dermatoloģisko infekciju ārstēšanai.

Tā kā trūkst datu par efektivitāti un drošumu tādās indikācijās kā kuņģa-zarnu trakta un dermatoloģisko infekciju ārstēšana, CHMP secina, ka ieguvumu un riska attiecība šajās indikācijās ir negatīva.

Kaut gan attiecībā uz indikāciju "Nekomplicētu urīnceļu infekciju (*uUTI*) ārstēšana sievietēm" pieejamie dati par fosfomicīna kalcija sāls farmakokinētiku un efektivitāti ir ierobežoti, CHMP secināja, ka, ņemot vērā pieejamos datus un fosfomicīna kalcija sāls pozitīvo drošuma profilu, pierādījumi ir pietiekami, lai noteiktu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šajā indikācijā. Taču pieejamo datu ierobežojumu dēļ *uUTI* ārstēšanai paredzētu fosfomicīna kalcija sāli saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbība tiks saglabāta tad, ja tiks iesniegti papildu dati, lai labāk raksturotu farmakokinētisko profilu, tostarp piemērotās devas apstiprinājums un dati par fosfomicīna kalcija sāls efektivitāti *uUTI* ārstēšanā pieaugušām sievietēm (skat. šā atzinuma IV pielikumu).

Fosfomicīna kalcija sāli saturošo zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir šādi pienākumi:

- iesniegt valsts kompetentajai iestādei rezultātus no plānotā farmakokinētikas pētījuma un farmakokinētikas/farmakodinamikas/populācijas farmakokinētiskās analīzes 16 mēnešu laikā pēc pārvērtēšanas procedūras pabeigšanas un pirms līdzvērtības pētījuma sākšanas;
- iesniegt valsts kompetentajai iestādei galīgo pētījuma protokola versiju līdzvērtības pētījumam par *uUTI* indikāciju pieaugušām sievietēm 18 mēnešu laikā pēc pārvērtēšanas procedūras pabeigšanas, ņemot vērā farmakokinētikas pētījuma un farmakokinētikas/farmakodinamikas/populācijas farmakokinētiskās analīzes rezultātus. Pētījuma protokola galīgā versija jāiesniedz pirms līdzvērtības pētījuma sākšanas.

Tika secināts, ka indikācijā "Akūtas nekomplicētas urīnceļu infekcijas bērniem" fosfomicīna trometamola ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, jo nav pietiekamu klīnisko pierādījumu, kas pamatotu lietošanu bērniem. Tā kā netika iesniegti papildu dati par fosfomicīna kalcija sāls lietošanu šajā populācijā, fosfomicīna kalcija sāls ieguvumu un riska attiecība *uUTI* ārstēšanā bērniem ir negatīva.

Fosfomicīns intramuskulārai lietošanai

Šīs zāles ir indicētas uroģenitālā trakta, elpceļu un audu infekciju ārstēšanai, ko izraisījuši pret fosfomicīnu jutīgi mikroorganismi (*Fosfocina* zāļu apraksts).

Taču pārvērtēšanas procedūras laikā netika iesniegti atbilstoši klīniskie dati (tostarp par farmakodinamiku, efektivitāti un drošumu), kas pamatotu šādu fosfomicīna ievadīšanas veidu, un trūkst pierādījumu par fosfomicīnu intramuskulārai lietošanai. Pieejamie dati par fosfomicīna intramuskulāru lietošanu ir ļoti ierobežoti, tāpēc ar līdz šim publicētajiem rezultātiem nevar pietiekami pamatot fosfomicīna intramuskulāru lietošanu.

Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus, intramuskulāri lietojama fosfomicīna ieguvumu un riska attiecību uzskata par negatīvu. Tāpēc CHMP iesaka apturēt intramuskulārai lietošanai paredzētu fosfomicīna zāļu reģistrācijas apliecību darbību saskaņā ar nosacījumiem par reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanu, kas noteikti atzinuma V pielikumā.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru fosfomicīnu saturošām zālēm.

- *CHMP* izskatīja datu kopumu, tostarp reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtās rakstiskās atbildes un mutiskos paskaidrojumus, kā arī rezultātus konsultācijām ar Infekcijas slimību darba grupu.

Fosfomicīna pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (fosfomicīns intravenozai lietošanai)

- Ņemot vērā pieejamos klīniskos datus un pieņemamo drošuma profilu, fosfomicīna pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai (intravenozai lietošanai paredzēta fosfomicīna) ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva šādu slimību ārstēšanā: komplikētas urīnceļu infekcijas, infekciozs endokardīts, kaulu un locītavu infekcijas, stacionārā iegūta pneimonija, tostarp ar plaušu mākslīgo ventilēšanu saistīta pneimonija, komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas, bakteriāls meningīts, komplikētas vēdera dobuma infekcijas un bakterēmija, kas veidojas saistībā ar kādu no iepriekš minētajām infekcijām vai ja par to ir aizdomas, kad sākotnējā ārstēšanā parasti ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošanu uzskata par nepiemērotu.
- *CHMP* uzskatīja, ka pieejamie dati ir pietiekami, lai pamatotu izmaiņas intravenozai lietošanai paredzēta fosfomicīna dozēšanas režīmā dažādās apstiprinātajās indikācijās un pacientu apakšpopulācijās, kā arī vajadzību saskaņot apakšpunktu ar īpašiem brīdinājumiem, tostarp pievienot jaunus brīdinājumus par kombinēto terapiju un nātrija pārslodzes risku. *CHMP* arī pārskatīja esošos datus par nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas saistībā ar fosfomicīna intravenozu lietošanu, un secināja, ka šos riskus var mazināt, zāļu informācijā iekļaujot attiecīgus brīdinājumus un ieteikumus. Komiteja arī uzskatīja, ka ir jāatjaunina arī zāļu informācijā iekļautie farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati.

Fosfomicīna trometamola granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai (2 g un 3 g)

- Attiecībā uz fosfomicīna trometamola 3 g granulām iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai *CHMP* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva akūta nekomplicēta cistīta ārstēšanā sievietēm un pusaudzēm. *CHMP* arī izdarīja secinājumus par vienreizējas fosfomicīna trometamola 3 g devas piemērotību šajā indikācijā. Pašlaik pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību akūtu nekomplicētu urīnceļu infekciju ārstēšanā bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem ar vienreizēju 2 g fosfomicīna trometamola devu. Tāpēc *CHMP* secināja, ka fosfomicīna 2 g granulas saturošu zāļu reģistrācijas apliecību darbība ir jāaptur. Lai apturēšanu atceltu, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz attiecīgi zinātniski pierādījumi, kas norāda uz pozitīvu zāļu ieguvumu un riska attiecību jebkurai indikācijai.
- *CHMP* secināja, ka indikācijā "Perioperatīva profilaktiska antibiotiku terapija transrektālas prostatas biopsijas (TRPB) procedūrā pieaugušiem vīriešiem" ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, ja reģistrācijas apliecības(-u) īpašnieks(-i) sīkāk raksturo divu devu režīmu, nodrošinot plašākus pierādījumus par fosfomicīna trometamola 3 g farmakokinētiku un farmakodinamiku ar šādu devu režīmu šajā indikācijā.
- *CHMP* secināja, ka ir jāsaskaņo kontrindikācijas saistībā ar fosfomicīna trometamola lietošanu. *CHMP* arī pārskatīja esošos datus par nevēlamām blakusparādībām, kas novērotas saistībā ar fosfomicīna trometamola granulām iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, un secināja, ka šos riskus var mazināt, zāļu informācijā iekļaujot attiecīgus brīdinājumus un ieteikumus. Komiteja arī uzskatīja, ka ir jāatjaunina arī zāļu informācijā iekļautie farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati.

Fosfomicīna kalcija sāls iekšķīgai lietošanai

- Attiecībā uz fosfomicīna kalcija sāli iekšķīgai lietošanai *CHMP* secināja, ka, ņemot vērā visus pieejamos datus, nav noteikta efektivitāte un drošums indikācijās "kuņģa-zarnu trakta un

dermatoloģisko infekciju ārstēšana”, tāpēc ieguvumu un riska attiecība šajās indikācijās ir negatīva. Attiecībā uz nekomplcētu urīnceļu infekciju ārstēšanu sievietēm ieguvumu un riska attiecība šajā indikācijā joprojām ir pozitīva, ja reģistrācijas apliecību noteikumos tiek sīkāk raksturots farmakokinētiskais profils un tiek apstiprināta fosfomicīna kalcija sāls efektivitāte nekomplcētu urīnceļu infekciju ārstēšanā pieaugušām sievietēm.

Fosfomicīns intramuskulārai lietošanai

- Tā kā nav pietiekamu datu, lai noteiktu efektivitāti un drošumu, CHMP secināja, ka intramuskulāri lietojama fosfomicīna ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, tāpēc šo zāļu reģistrācijas apliecību darbība ir jāaptur. Lai apturēšanu atceltu, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz attiecīgi zinātniski pierādījumi, kas norāda uz pozitīvu zāļu ieguvumu un riska attiecību jebkurai indikācijai.

CHMP atzinums

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka fosfomicīna pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti saskaņotie grozījumi.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja arī uzskata, ka fosfomicīna 3 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā, kā arī ieviests nosacījums reģistrācijas apliecībā. Lai sīkāk pamatotu divu devu režīmu indikācijā “Perioperatīva profilaktiska antibiotiku terapija transrektālas prostatas biopsijas procedūrā”, nodrošinot papildus pierādījumus par fosfomicīna trometamola farmakokinētiku un farmakodinamiku ar šādu devu režīmu šajā indikācijā, RAĪ ir jāveic I fāzes pētījums ar veselīgiem pieaugušajiem, ietverot farmakokinētikas/farmakodinamikas analīzes, un jāiesniedz tā rezultāti.

Tāpēc komiteja iesaka mainīt reģistrācijas apliecību noteikumus fosfomicīna pulverim infūziju šķīduma pagatavošanai un fosfomicīna 3 g granulām iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Turklāt, ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka iekšķīgai lietošanai paredzēta fosfomicīna kalcija sāls ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek ievērots reģistrācijas apliecības nosacījums *uUTI* ārstēšanas indikācijā pieaugušām sievietēm. Lai sīkāk raksturotu fosfomicīna kalcija sāls farmakokinētisko profilu un efektivitāti nekomplcētu urīnceļu infekciju ārstēšanā sievietēm, RAĪ ir jāveic farmakokinētikas pētījums, ietverot populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīzes, kā arī līdzvērtības pētījums par nekomplcētu urīnceļu infekciju ārstēšanas indikāciju pieaugušām sievietēm, un jāiesniedz šo pētījumu rezultāti.

Attiecīgi komiteja iesaka veikt izmaiņas iekšķīgi lietojama fosfomicīna kalcija sāls reģistrācijas apliecības noteikumos.

Komiteja arī uzskata, ka intramuskulārai lietošanai paredzēta fosfomicīna un fosfomicīna 2 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu komiteja iesaka apturēt intramuskulārai lietošanai paredzēta fosfomicīna un fosfomicīna 2 g granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai reģistrācijas apliecību darbību.

Lai intramuskulārai lietošanai paredzēta fosfomicīna reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu atceltu, reģistrācijas apliecības(-u) īpašniekam(-iem) ir jāiesniedz attiecīgi zinātniskie pierādījumi, kas norāda uz pozitīvu ieguvumu un riska attiecību jebkurai indikācijai.

Lai atceltu reģistrācijas apliecības darbības pārtraukšanu zālēm, kas satur fosfomicīna 2 g granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, RAĪ ir jāiesniedz attiecīgi zinātniskie pierādījumi, kas norāda uz pozitīvu ieguvumu un riska attiecību jebkurai indikācijai.