

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De behandeling van bacteriële infecties wordt mondiaal belemmerd door de wereldwijde verspreiding van multiresistente (MDR – "multidrug-resistant") of bijzonder resistente (XDR – "extensively drug-resistant") grampositieve en gramnegatieve ziekteverwekkers en het gebrek aan ontwikkeling van nieuwe antibiotica die werkzaam zijn tegen dergelijke MDR- en XDR-bacteriën. Daarom is de implementatie van alternatieve behandelingsstrategieën zoals de herwaardering van oudere antibiotica nodig als reactie op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. In dit verband is de interesse voor fosfomycine in de afgelopen jaren toegenomen in het licht van zijn unieke werking en chemische structuur die kruisresistentie ongebruikelijk maakt. Dit maakt een additieve en synergetische werking in combinatie met andere antibiotica mogelijk. Bovendien zijn er significante verschillen tussen de productinformatie van fosfomycine-bevattende producten in de Europese lidstaten, met name wat betreft de goedgekeurde indicaties en de dosering, die harmonisatie rechtvaardigen.

In het algemeen is het noodzakelijk de baten-risicoverhouding van de goedgekeurde indicaties te herzien in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis. Ook moeten de passende dosis en duur van de behandeling voor orale, intraveneuze en intramusculaire formuleringen opnieuw worden beoordeeld, evenals de geschiktheid van de informatie over de veiligheid en de farmacologische eigenschappen.

Op 7 december 2018 heeft de Duitse nationale bevoegde autoriteit (Bfarm) een verwijzingsprocedure ingeleid op grond van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, en het CHMP verzocht het effect van bovengenoemde elementen op de baten-risicoverhouding van fosfomycine-geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden behouden, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Na alle beschikbare gegevens te hebben onderzocht en rekening houdend met de huidige klinische praktijk en de huidige aanbevelingen inzake klinische richtsnoeren, was het CHMP over het algemeen van mening dat fosfomycine nog steeds een belangrijke therapeutische optie is. De baten-risicoverhouding van de fosfomycine-bevattende geneesmiddelen wordt hieronder beschreven.

Fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie

Voor fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie, bedoeld voor intraveneuze toediening, blijft de baten-risicoverhouding van de volgende indicaties in alle leeftijdsgroepen positief wanneer het ongeschikt wordt geacht om antibacteriële stoffen te gebruiken die gewoonlijk voor de initiële behandeling hiervan worden aanbevolen:

- **gecompliceerde urineweginfecties**

Hoewel de klinische gegevens voor het gebruik van intraveneuze fosfomycine bij gecompliceerde urineweginfecties beperkt zijn, heeft het CHMP geconcludeerd dat fosfomycine een positieve baten-risicoverhouding heeft bij gecompliceerde urineweginfecties, wanneer men kijkt naar deze klinische gegevens in combinatie met de farmacokinetische eigenschappen van fosfomycine (met name de verspreiding ervan naar de nieren en de blaas), de goede in-vitroactiviteit ervan tegen urinaire ziekteverwekkers (met inbegrip van MDR) en het aanvaardbare veiligheidsprofiel.

- **infectueuze endocarditis**

Hoewel de gegevens over de werkzaamheid uit klinische proeven beperkt zijn, heeft het CHMP geconcludeerd dat intraveneuze fosfomycine bij de behandeling van bacteriële endocarditis een positieve baten-risicoverhouding heeft wanneer men kijkt naar deze klinische gegevens in

combinatie met de farmacokinetische eigenschappen van fosfomycine, de goede in-vitroactiviteit tegen causatieve pathogenen en het aanvaardbare veiligheidsprofiel.

- **bot- en gewrichtsinfecties**

De indicatie bot- en gewrichtsinfecties wordt ondersteund door voldoende klinische gegevens. Ook verspreidt fosfomycine zich goed in het botweefsel, waarbij hoge concentraties worden bereikt, en vertoont het een uitstekende werking met betrekking tot de belangrijkste causatieve pathogenen MSSA en MRSA en heeft het een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Daarom concludeerde het CHMP dat intraveneuze fosfomycine bij deze indicatie een positieve baten-risicoverhouding heeft.

- **nosocomiale pneumonie (NP), waaronder beademing-gerelateerde pneumonie (VAP)**

Onder indicaties voor intraveneuze fosfomycine vielen nosocomiale infecties van de onderste luchtwegen, luchtweginfecties en longabces. Er is een algemene indeling van longontsteking in HAP, VAP en buiten het ziekenhuis verworven pneumonie (CAP) die elk verschillende kenmerken hebben.

Infecties van de onderste luchtwegen (vooral HAP/VAP) vormen een levensbedreigende aandoening waarvoor een snelle aanvang van antimicrobiële therapie vereist is.

Hoewel de beschikbare klinische gegevens ter ondersteuning van het gebruik van fosfomycine bij HAP/VAP afkomstig zijn uit ongecontroleerde of retrospectieve onderzoeken, wordt de baten-risicoverhouding voor deze indicatie door het CHMP als positief beschouwd wanneer deze gegevens worden beschouwd in combinatie met het feit dat fosfomycine goed doordringt in het longweefsel, microbiologisch werkzaam is tegen pathogenen van de onderste luchtwegen en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft.

Er zijn daarentegen onvoldoende gegevens beschikbaar om de werkzaamheid van intraveneuze fosfomycine bij de behandeling van buiten het ziekenhuis verworven longontsteking vast te stellen. Daarom concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze fosfomycine voor deze indicatie negatief is.

- **gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen (cSSTI)**

Hoewel de werkzaamheidsgegevens van klinische onderzoeken naar de behandeling van cSSTI beperkt zijn, concludeerde het CHMP dat intraveneuze fosfomycine een positieve baten-risicoverhouding heeft bij deze indicatie wanneer deze klinische gegevens worden bekeken in combinatie met de farmacokinetische eigenschappen van fosfomycine (met name een goede distributie in interstitiële vloeistof van zachte weefsels), de goede in vitro werkzaamheid tegen cSSTI veroorzakende pathogenen en het aanvaardbare veiligheidsprofiel van fosfomycine.

- **bacteriële meningitis**

Goedgekeurde indicaties voor intraveneuze fosfomycine bij ontstekingen van het centrale zenuwstelsel zijn onder andere bacteriële meningitis, meningitis, encefalitis en hersenabces.

De klinische gegevens over het gebruik van fosfomycine voor infecties van het centrale zenuwstelsel zijn beperkt, maar indien beschouwd in combinatie met farmacokinetische (PK – pharmacokinetic) gegevens (een goede penetratie van de bloed-hersenbarrière) en de farmacodynamische (PD) eigenschappen (antimicrobiële werking tegen relevante pathogenen) van fosfomycine en het aanvaardbare veiligheidsprofiel ervan is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding voor deze indicatie positief is.

- **gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI)**

Ondanks beperkt bewijs heeft het CHMP de werkzaamheid van intraveneuze fosfomycine overwogen bij de behandeling van cIAI in combinatie met andere antibacteriële stoffen, in overweging genomen op basis van de beschikbare klinische gegevens, het antibacteriële spectrum van fosfomycine en het mogelijke gebruik ervan voor de behandeling van chirurgisch onbehandelbare intra-abdominale abcessen. Rekening houdend met het aanvaardbare veiligheidsprofiel van fosfomycine concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze fosfomycine voor deze indicatie positief is.

- **bacteriëmie die optreedt in verband met of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met een van de hierboven genoemde infecties**

Hoewel er een matig klinisch bewijs is voor de werkzaamheid van intraveneuze fosfomycine bij de behandeling van bacteriëmie, concludeerde het CHMP gelet op de ernst van de aandoening, het feit dat fosfomycine werkzaam is tegen het merendeel van de klinisch relevante pathogenen, zoals *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., dat het een hoog serumniveau bereikt en dat het veiligheidsprofiel aanvaardbaar is, dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze fosfomycine voor deze indicatie positief is.

Voor de volgende indicaties wordt de baten-risicoverhouding door het CHMP als negatief beschouwd:

- **Infecties van de bovenste luchtwegen en middenoorontsteking**

Bij infecties van de bovenste luchtwegen hoort een ander ziektepatroon van de bovenste luchtwegen, zoals bacteriële sinusitis, faryngitis, laryngitis of middenoorontsteking.

Er zijn geen klinische gegevens ingediend die de werkzaamheid van de intraveneuze fosfomycine voor indicaties van infecties van de bovenste luchtwegen voldoende aantonen. Bovendien zijn bij deze infecties geen ernstige of levensbedreigende infecties met beperkte behandelingsmogelijkheden inbegrepen; de infecties zijn ofwel zelfbeperkend of goed behandelbaar met andere antibiotica, zoals aanbevolen in de respectieve richtsnoeren.

Over het algemeen wordt de baten-risicoverhouding bij de behandeling van oor-, neus- of keelinfecties als negatief beoordeeld door het CHMP, rekening houdend met de werkzaamheid van intraveneuze fosfomycine en de kenmerken van de betrokken aandoeningen (licht en/of zelfbeperkend).

- **Oogheelkundige infecties**

Oogheelkundige infecties, zoals bacteriële conjunctivitis, zijn gewoonlijk zelfbeperkende aandoeningen die normaal gesproken met topische antibiotica worden behandeld. Aangezien deze infecties worden beschouwd als kleine infecties die volgens de bestaande richtsnoeren met een breed scala aan topische antibiotica kunnen worden behandeld, wordt het gebruik van fosfomycine bij deze infecties als ontoereikend beschouwd.

Voor het gebruik van intraveneuze fosfomycine in de context van oogheelkundige infecties is slechts ontoereikend klinisch bewijsmateriaal beschikbaar. Het CHMP achtte de voor deze indicaties vastgestelde werkzaamheid niet voldoende aangetoond.

Rekening houdend met de beschikbare gegevens over intraveneuze fosfomycine en de kenmerken van de betrokken aandoeningen (licht en/of zelfbeperkend) is de baten-risicoverhouding voor deze indicaties negatief.

- **Peri-operatieve infecties**

De term peri-operatieve/postoperatieve infectie wordt gezien als medisch onspecifiek. Postoperatieve infecties zijn afhankelijk van het soort chirurgische ingreep, de belangrijkste ziekteverwekkers van het respectieve deel van het lichaam en kunnen dus verschillen wat de kenmerken betreft. De werkzaamheid wordt niet aangetoond voor deze brede therapeutische indicatie. Daarom wordt de baten-risicoverhouding als negatief beschouwd.

- **Indicaties op basis van de antibacteriële werkzaamheid en de farmacokinetische eigenschappen van fosfomycine; Indicaties beperkt tot ernstige infecties veroorzaakt door in farmacodynamica als vatbaar gedefinieerde micro-organismen en methicilline-resistente stafylokokkenmeningitis**

Wat deze drie indicaties betreft, was het CHMP van mening dat er geen specifieke indicaties werden beschreven die de doelziekte zouden definiëren in rubriek 4.1. Dit werd daarom beschouwd als een zeer niet-specifieke beschrijving van de therapeutische indicaties en is niet in overeenstemming met het *Richtsnoer inzake samenvattingen van productkenmerken* (herziening 2, 2009), noch met het *Richtsnoer voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties* (CPMP/EWP/558/95 rev. 2).

In deze niet-specifieke indicatie wordt geen klinische werkzaamheid aangetoond en daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van intraveneuze fosfomycine voor deze indicatie negatief is.

- **Ernstige infecties van andere orgaansystemen door voor fosfomycine vatbare gramnegatieve ziekteverwekkers (zie rubriek 5.1) met beperkte therapeutische opties**

Deze indicatie heeft alleen betrekking op de specifieke behandeling bij bevestiging van gevoeligheid voor intraveneuze fosfomycine vóór toediening, en beperkt het gebruik ervan tot infecties waarbij het arsenaal aan in aanmerking komende opties voor antimicrobiële behandelingen intrinsiek beperkt is (bv. door verminderde farmacokinetische toegang tot weefsel bij ernstige infecties van de ogen, KNO, prostaat of galwegen, met of zonder abcesvorming). Hoewel dit kan worden toegepast in geïsoleerde klinische situaties met beperkte therapeutische opties en een mogelijke klinische noodzaak voor intraveneuze fosfomycine, concludeerde het CHMP dat deze indicatie te ruim is en dat slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn die niet voldoende zijn om de werkzaamheid aan te tonen. Daarom is de baten-risicoverhouding bij deze indicatie negatief.

Het CHMP heeft ook het doseringsschema voor intraveneuze fosfomycine voor de verschillende goedgekeurde indicaties en subpopulaties patiënten onderzocht. Een doseringsschema van 12(16)-24 g/dag is gerechtvaardigd voor alle voorgestelde indicaties bij volwassen patiënten en adolescenten van meer dan 12 jaar met een normale nierfunctie en licht tot matige nierfunctiestoornis, rekening houdend met het feit dat de individuele dosis afhankelijk moet worden gemaakt van de ernst en de plaats van de infectie, de klinische situatie van de patiënt (orgaanfunctie, verdraagbaarheid, comorbiditeiten) en de gevoeligheid van de ziekteverwekker, waarbij de bestaande effectieve doseringsschema's worden bevestigd. De doseringsaanbeveling bij pediatrie patiënten werd verder onderzocht op basis van PK-modellen en moet gebaseerd zijn op de leeftijd en het lichaamsgewicht. Er moet worden opgemerkt dat de modellen van het PK-model (NAD/PBPK) voor PK-modellering en simulatie een aantal beperkingen vertonen, met name wat de variabiliteit betreft. Daarom wordt een optimalisering van de PK-modellen aanbevolen. Dit geactualiseerde model moet in overweging worden genomen bij de herberekening van de PK/PD-analyses voor de pediatrie populatie, zodra meer klinische PK-gegevens beschikbaar zijn (samenwerkingsproject GARDP).

In rubriek 4.4 van de samenvatting van productkenmerken zijn nieuwe waarschuwingen toegevoegd met betrekking tot de noodzaak van combinatietherapie om het risico op selectie voor resistentie te beperken, en om de noodzaak te benadrukken om de natrium- en kaliumconcentratie te monitoren als gevolg van een risico op natriumoverbelasting met betrekking tot infusie van intraveneuze fosfomycine.

Het CHMP heeft ook de bestaande gegevens over bijwerkingen waargenomen die bij het gebruik van intraveneuze fosfomycine werden waargenomen. Het CHMP stemde ermee in dat deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt door middel van passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie. Ten slotte werden de rubrieken 5.1 en 5.2 herzien om rekening te houden met de huidige farmacokinetische en farmacodynamische gegevens, met inbegrip van breekpunten van gevoeligheidstests en prevalentie van verworven resistentie.

Tenslotte is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie positief blijft, behoudens de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III bij het advies. De vergunningen voor het in de handel brengen moeten dienovereenkomstig worden gewijzigd.

Fosfomycinetrometamol-granulaat voor drank (2 g en 3 g)

De baten-risicoverhouding van fosfomycinetrometamol wordt als positief beoordeeld voor de volgende indicaties:

- **Ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten**

De baten-risicoverhouding van fosfomycinetrometamol wordt als positief beschouwd bij de indicatie ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de werkzaamheid van fosfomycine bij de behandeling van cystitis bij niet-zwangere vrouwen is vastgesteld. De korte behandeling met een enkele dosis wordt in verband gebracht met een hoge mate van naleving en het veiligheidsprofiel is aanvaardbaar. Vanwege het unieke werkingsmechanisme van fosfomycine kan het risico op kruisresistentie als relatief laag worden beschouwd. Gezien de beschikbare wetenschappelijke gegevens is de indicatie *behandeling van niet-gecompliceerde urineweginfecties (acute cystitis) bij vrouwen* gerechtvaardigd voor de eenmalige toediening van fosfomycine.

Wat betreft de geschiktheid van een eenmalige dosis van 3 g fosfomycinetrometamol voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen, blijkt uit het totaal van de huidige microbiologische en klinische gegevens die beschikbaar zijn op basis van RCT's en meta-analyse dat één enkele dosis fosfomycinetrometamol van 3 g de meest geschikte dosis is voor de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen en adolescenten. Op basis van de beschikbare gegevens is het gerechtvaardigd om geen gewichtsondergrens van 50 kg in de productinformatie voor oraal toegediende fosfomycine te specificeren.

- **Peri-operatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie (TRPB) bij volwassen mannen**

Het CHMP heeft geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is om de werkzaamheid en veiligheid van fosfomycine vast te stellen voor de brede indicatie "Periprocedurale profylaxe van urineweginfecties vóór chirurgische en transuretraal diagnostische procedures" (zie hieronder de bespreking over indicaties met een negatieve baten-risicoverhouding voor fosfomycinetrometamol).

Met betrekking tot de beperkte indicatie 'Perioperatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie' was CHMP echter van mening dat er bewijs is ter ondersteuning van een positieve baten-risicoverhouding voor deze indicatie.

Na TRPB kunnen verschillende infectueuze complicaties optreden, variërend van asymptomatische bacteriurie of urineweginfectie tot prostatitis, soms met contingente bacteriëmie en sepsis. Antimicrobiële profylaxe wordt aanbevolen voor patiënten die TRPB ondergaan, aangezien dit de incidentie van deze complicaties aanzienlijk vermindert.

Alle beschikbare publicaties van klinische onderzoeken naar verschillende urologische ingrepen waarbij fosfomycine werd gebruikt, werden ingediend en beoordeeld. Uit alle onderzoeken bleek dat fosfomycinetrometamol werkzaam is bij een behandeling met twee doses bij het voorkomen van infectueuze complicaties na deze procedures. Drie onafhankelijke uitgevoerde meta-analyses werden ook bestudeerd, waarbij de werkzaamheid van fosfomycinetrometamol vergeleken werd met die van fluoroquinolonen bij profylactisch gebruik bij TRPB. Alle partijen kwamen tot de conclusie dat patiënten die FT toegediend kregen minder kans hadden infecties te ontwikkelen.

Gezien de voordelen van het gebruik van chemoprofylaxe bij urologische ingrepen, de beschikbare klinische gegevens, de prostatiche penetratie van fosfomycine en een lage prevalentie van resistentie bij E. coli (meest voorkomende causatieve pathogeen bij post-TRPB-infecties), wordt fosfomycine beschouwd als een waardevol therapeutisch alternatief bij peri-operatieve antibioticaprofylaxe voor transrectale prostaatbiopsie, met name in het licht van de toenemende resistentie tegen andere stoffen, met name de fluoroquinolonen die traditioneel bij TRPB worden gebruikt.

Het voorgestelde doseringsschema, waarin de eerste dosis drie uur vóór de aanvang van de procedure wordt toegediend, is goed onderbouwd. De toediening van de tweede dosis 24 uur na de procedure werd echter niet grondig onderzocht in de ingediende PK-onderzoeken. Bovendien is in geen van de ingediende studies de werkzaamheid vergeleken van een schema met één dosis fosfomycine ten opzichte van een schema met twee doses.

Het tweeledige doseringsschema, namelijk een zakje van 3 g drie uur vóór de procedure en één zakje van 3 g vierentwintig uur na de procedure, volgens het huidige goedgekeurde doseringsschema, blijft aanvaardbaar. Er is echter meer bewijs nodig om de toediening van één dosis fosfomycine te vergelijken met twee doses om het huidige behandelingschema te bevestigen.

Tenslotte kan worden gesteld dat de baten-risicoverhouding voor de indicatie 'Peri-operatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie' positief is, mits verdere gegevens worden ingediend om de geschiktheid van het doseringsschema beter te bepalen, met name een fase I-onderzoek onder gezonde vrijwilligers, met inbegrip van farmacokinetische en farmacodynamische analyses (zie bijlage IV bij dit Advies). Deze farmacokinetische en farmacodynamische analyses moeten worden uitgevoerd met inachtneming van het "Richtsnoer inzake het gebruik van de farmacokinetiek en farmacodynamiek bij de ontwikkeling van antimicrobiële geneesmiddelen" (EMA/CHMP/594085/2015).

Van de volgende indicaties voor fosfomycinetrometamol is vastgesteld dat zij een negatieve baten-risicoverhouding hebben:

- **Postoperatieve behandeling van urineweginfecties**

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van fosfomycine bij postoperatieve infecties. Alle besproken publicaties zijn evaluaties achteraf van ongecontroleerde klinische proeven of observatie- of cohortstudies. Zij leveren geen bewijsmateriaal om het gebruik van fosfomycine bij postoperatieve urineweginfecties te rechtvaardigen. Er werden geen andere relevante klinische gegevens ingediend die het CHMP in staat zouden stellen conclusies te trekken over een positieve baten-risicoverhouding voor het gebruik van fosfomycine bij de postoperatieve behandeling van urineweginfecties. Daarom is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld, waardoor de baten-risicoverhouding negatief is.

- **Overvloedige asymptomatische bacteriurie**

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gepubliceerde, gecontroleerde of ongecontroleerde klinische onderzoeken of uit gepubliceerde evaluaties waarbij onderzoek wordt gedaan naar de voordelen van orale fosfomycinetherapie en/of de potentiële risico's van de behandeling met fosfomycine bij vrouwelijke patiënten met asymptomatische bacteriurie. Rekening houdend met het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid voor deze indicatie, het veiligheidsprofiel van fosfomycine en de aandoening, wordt de baten-risicoverhouding van de orale fosfomycinetherapie voor de behandeling van asymptomatische bacteriurie negatief geacht.

- **Acuut bacterieel uretrovesicaal syndroom**

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar om een positieve baten-risicoverhouding voor het gebruik van fosfomycine voor deze indicatie te ondersteunen. Daarom is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld, waardoor de baten-risicoverhouding negatief is.

- **Niet-specifieke urethritis**

Vanwege het gebrek aan beschikbare gegevens ter ondersteuning van het gebruik van fosfomycinetrometamol bij niet-specifieke urethritis en gezien het feit dat het pathogene spectrum van niet-gonokokken-urethritis (NGU) niet gevoelig is voor fosfomycine, concludeerde het CHMP dat de werkzaamheid voor deze indicatie niet is vastgesteld en dat de baten-risicoverhouding negatief is.

- **Terugkerende urineweginfecties**

Op basis van de antwoorden van de houders voor de vergunning van het in handel brengen is langdurig gebruik (6-12 maanden) van fosfomycine bij de preventie van terugkerende infecties van de lagere urinewegen niet onderbouwd. Er zijn geen overtuigende gegevens over de werkzaamheid of PK/PD-gegevens vastgesteld ter ondersteuning van deze indicatie voor meervoudige doses. Daarom is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld, waardoor de baten-risicoverhouding negatief is.

- **Periprocedurale profylaxe (brede indicatie)**

Uit het algemene beeld van de beschikbare wetenschappelijke gegevens blijkt dat er onvoldoende bewijs is om de brede indicatie "Periprocedurale profylaxe van urineweginfecties vóór chirurgische en transuretrale diagnostische procedures" te ondersteunen als gevolg van de beperkingen van de methodologie en de verschillende doseringen die in de respectievelijke studies zijn gebruikt. Daarom is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld en is de baten-risicoverhouding voor het orale gebruik van fosfomycine met schema's voor meerdere doses negatief.

- **Acute ongecompliceerde urineweginfecties bij kinderen**

Momenteel zijn er onvoldoende gegevens uit klinische proeven met een aanvaardbare methodologische onderzoekskwaliteit beschikbaar om de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties bij kinderen in de leeftijd van 6-12 jaar met een eenmalige dosis van 2 g fosfomycinetrometamol te rechtvaardigen. Bovendien is niet voldaan aan de aannamen die nodig zijn om de beschikbare gegevens voor volwassenen naar kinderen te extrapoleren. Als zodanig is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld en is de baten-risicoverhouding negatief.

- **Asymptomatische bacteriurie en acute cystitis tijdens de zwangerschap**

Het bewijs uit klinische onderzoeken met betrekking tot de toediening van orale fosfomycine in de subpopulatie zwangere vrouwen is momenteel te beperkt, zowel wat veiligheid als werkzaamheid betreft, om een positieve baten-risicobalans te bevestigen waarmee de vermelding in rubriek 4.1 gerechtvaardigd zou worden. Bovendien is er onvoldoende bewijs beschikbaar om een geschikte

behandelingsduur en -dosis te bepalen. Als zodanig is de werkzaamheid voor deze indicatie niet vastgesteld en is de baten-risicoverhouding negatief.

Als gevolg van aanzienlijke verschillen in rubriek 4.3 van de verschillende producten, heeft het CHMP de huidige beschikbare datum herzien en de contra-indicaties voor het gebruik van fosfomycinetrometamol geharmoniseerd. Het CHMP heeft ook de bestaande gegevens over bijwerkingen bestudeerd die bij het gebruik van intraveneuze fosfomycinetrometamol werden waargenomen. Het CHMP stemde ermee in dat deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt door middel van passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie. Ten slotte werden de rubrieken 5.1 en 5.2 herzien om rekening te houden met de huidige farmacokinetische en farmacodynamische gegevens, met inbegrip van breekpunten van gevoeligheidstests en prevalentie van verworven resistentie.

Concluderend is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycinetrometamol 3 g granulaat voor drank positief blijft onder normale gebruiksomstandigheden, rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III bij het advies. De vergunningen voor het in de handel brengen moeten dienovereenkomstig worden gewijzigd.

Ook kwam het CHMP tot de conclusie dat producten die fosfomycine 2 g granulaat bevatten vanwege het schrappen van de indicatie voor *acute ongecompliceerde urineweginfecties bij kinderen* moeten worden geschorst onder de voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen zoals beschreven in bijlage V van het advies.

Fosfomycinecalcium voor oraal gebruik

Fosfomycinecalcium is goedgekeurd voor de behandeling van urineweginfecties, ongecompliceerde gastro-intestinale infecties en dermatologische infecties. Volgens de samenvatting van de productkenmerken is de dosis voor alle drie de indicaties bij volwassenen 500 mg — 1 g om de 8 uur (1-2 capsules 2-4 eetlepels van 5 ml suspensie om de 8 uur).

Vanwege verschillen in de farmacokinetische eigenschappen is de reikwijdte van de bestaande gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van fosfomycinetrometamol die kunnen worden geëxtrapoleerd naar fosfomycinecalcium beperkt. De gegevens over de aanbevolen dosis fosfomycinetrometamol zijn niet van toepassing op fosfomycinecalcium vanwege de verschillende PK. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar die de aangegeven doseringsaanbeveling voor fosfomycinecalcium (meerdere doses) rechtvaardigen.

De ingediende gegevens over de concentratie van fosfomycinecalcium in urine worden geëxtrapoleerd uit gegevens die voor fosfomycinetrometamol zijn gepubliceerd, en moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Wat de ingediende veiligheidsgegevens betreft, kan worden aangenomen dat het veiligheidsprofiel van fosfomycinetrometamol en fosfomycinecalcium vergelijkbaar zijn met mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen als gevolg van een slechtere absorptie van fosfomycinecalcium.

Voor indicaties van ongecompliceerde gastro-intestinale infecties en dermatologische infecties zijn geen klinische gegevens over fosfomycinecalcium beschikbaar die het resultaat zijn van onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en een passend doseringsschema. Aangezien fosfomycinetrometamol niet voor deze indicaties is goedgekeurd, is de extrapolatie van de gegevens van fosfomycinetrometamol naar fosfomycinecalcium niet haalbaar. In zijn algemeenheid moet worden geconcludeerd dat er op dit moment geen gegevens beschikbaar zijn die het gebruik van fosfomycinecalcium voor de behandeling van gastro-intestinale en dermatologische infecties rechtvaardigen.

Gezien het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling bij de indicaties gastro-intestinale en dermatologische infecties, concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding voor deze indicaties negatief is.

Met betrekking tot de indicatie 'Behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen', concludeerde het CHMP, hoewel het CHMP slechts beperkte gegevens over de PK en de werkzaamheid van fosfomycinecalcium heeft, dat er, gezien de beschikbare gegevens en een positief veiligheidsprofiel van fosfomycinecalcium, voldoende bewijs is om voor deze indicatie een positieve baten-risicoverhouding vast te stellen. Vanwege de beperkingen van de beschikbare gegevens zijn de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die fosfomycinecalcium bevatten voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties echter onderworpen aan indiening van nadere gegevens voor een betere karakterisering van het PK-profiel, met inbegrip van een bevestiging van de passende dosis en de werkzaamheid van fosfomycinecalcium voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassen vrouwen (zie bijlage IV bij dit Advies).

De houders van een vergunning voor het in de handel brengen van fosfomycinecalciumhoudend geneesmiddelen moeten:

- de resultaten van de geplande PK-studie en PK/PD/popPK-analyse aan de nationale bevoegde autoriteit te verstrekken binnen 16 maanden na de afronding van de verwijzingsprocedure en vóór aanvang van de non-inferioriteitstrial,
- het definitieve onderzoeksprotocol voor de non-inferioriteitstrial bij de indicatie ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassen vrouwen verstrekken aan de nationale bevoegde autoriteit binnen 18 maanden na afronding van de verwijzingsprocedure waarbij de resultaten van de PK-studie en de PK/PDK-analyse in aanmerking worden genomen. Het definitieve onderzoeksprotocol moet vóór het begin van het non-inferioriteitsonderzoek worden ingediend.

Voor fosfomycinetrometamol werd voor de indicatie "acute ongecompliceerde urineweginfectie bij kinderen" afgesloten met een negatieve baten-risicoverhouding, aangezien er onvoldoende klinisch bewijs was om het gebruik bij kinderen te ondersteunen. Aangezien er geen verdere gegevens voor fosfomycinecalcium in deze populatie werden verstrekt, is de baten-risicoverhouding voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij kinderen met fosfomycinecalcium negatief.

Fosfomycine voor intramusculair gebruik

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor de behandeling van infecties van het urogenitale kanaal, de ademhalingswegen en de weefsels, veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor fosfomycine (Fosfocina SmPC).

Er werden echter geen relevante klinische gegevens (met inbegrip van PK, werkzaamheid en veiligheid) ingediend ter ondersteuning van deze wijze van toediening van fosfomycine tijdens de verwijzingsprocedure en er is een gebrek aan bewijs voor het gebruik van fosfomycine voor intramusculair gebruik. De beschikbare gegevens voor de intramusculaire toepassing van fosfomycine zijn zeer schaars en de intramusculaire toepassing van fosfomycine wordt niet op bevredigende wijze gestaafd door de tot op heden gepubliceerde resultaten.

Rekening houdend met het bovenstaande wordt de baten-risicoverhouding van intramusculaire fosfomycine als negatief beschouwd. Daarom beveelt het CHMP de schorsing van producten met fosfomycine voor intramusculair gebruik aan, met inachtneming van de in bijlage V bij het advies opgenomen voorwaarden voor het opheffen van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor fosfomycine-bevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft het geheel van de gegevens onderzocht, inclusief de antwoorden die de houders van de handelsvergunning schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting hebben ingediend, evenals de resultaten van een overleg met de werkgroep Infectieziekten.

Fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie (intraveneuze fosfomycine)

- Rekening houdend met de beschikbare klinische gegevens en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel blijft de baten-risicoverhouding voor fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie (intraveneuze fosfomycine) voor de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, infectieuze endocarditis, bot- en gewrichtsinfecties, nosocomiale pneumonie met inbegrip van beademing-gerelateerde longontsteking, gecompliceerde infecties van de huid en weke delen, bacteriële meningitis, gecompliceerde intra-abdominale infecties en bacteriëmie die optreedt in verband met, of waarvan vermoed wordt dat deze verband houdt met een van de bovengenoemde infecties wanneer het ongeschikt wordt geacht om antibacteriële stoffen te gebruiken die gewoonlijk voor de initiële behandeling hiervan worden aanbevolen.
- Het CHMP achtte de beschikbare gegevens voldoende om de herzieningen van het doseringsschema voor intraveneuze fosfomycine voor de verschillende goedgekeurde indicaties en patiëntensubpopulaties te ondersteunen, evenals de noodzaak om het gedeelte over bijzondere waarschuwingen te harmoniseren, met inbegrip van de noodzaak om nieuwe waarschuwingen voor combinatietherapie en risico op natriumoverbelasting toe te voegen. Het CHMP heeft ook de bestaande gegevens over bijwerkingen bestudeerd die zijn waargenomen bij het gebruik van intraveneuze fosfomycine en heeft geconcludeerd dat deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt door middel van passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie. Ook de farmacokinetische en farmacodynamische gegevens in de productinformatie moeten worden geactualiseerd.

Fosfomycinetrometamol-granulaat voor drank (2 g en 3 g)

- Voor fosfomycinetrometamol 3 g granulaat voor drank was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding positief blijft voor de behandeling van acute ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten. Het CHMP heeft ook de geschiktheid van een enkele dosis van 3 g fosfomycinetrometamol beoordeeld voor deze indicatie. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om een positieve baten-risicoverhouding vast te stellen voor de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties bij kinderen van 6-12 jaar met een enkele dosis 2 g fosfomycinetrometamol. Daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat geneesmiddelen die fosfomycine 2 g granulaat bevatten, moeten worden geschorst. De vergunninghouder moet passend wetenschappelijk bewijs overleggen om voor iedere indicatie een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen zodat de schorsing kan worden opgeheven.
- Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de indicatie 'Peri-operatieve antibioticaprofylaxe voor transrectale prostaatbiopsie (TRPB) bij volwassen mannen' positief is, mits de houders van de vergunning voor het in de handel brengen een voorwaarde stellen om de dosering met twee doses verder te karakteriseren door middel van meer bewijs over de

farmacokinetiek en farmacodynamiek van fosfomycinetrometamol 3 g met dit doseringsschema voor deze indicatie.

- Het CHMP heeft een conclusie getrokken over de harmonisatie van contra-indicaties in verband met het gebruik van fosfomycinetrometamol. Het CHMP beoordeelde ook de bestaande gegevens over bijwerkingen die zijn waargenomen bij het gebruik van fosfomycinetrometamol-granulaat voor drank en concludeerde dat deze risico's kunnen worden geminimaliseerd door passende waarschuwingen en aanbevelingen in de productinformatie. Ook de farmacokinetische en farmacodynamische gegevens in de productinformatie moeten worden geactualiseerd.

Fosfomycinecalcium voor oraal gebruik

- Aangaande het oraal gebruik van fosfomycinecalcium heeft het CHMP geconcludeerd dat, in het licht van alle beschikbare gegevens, de werkzaamheid en veiligheid van de indicaties 'behandeling van gastro-intestinale en dermatologische infecties' niet zijn vastgesteld en dat de baten-risicoverhouding van deze indicaties derhalve negatief is. Wat de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen betreft, blijft de baten-risicoverhouding van deze indicatie positief mits de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen het farmacokinetische profiel verder karakteriseren en de werkzaamheid van fosfomycinecalcium bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassen vrouwen bevestigen.

Fosfomycine voor intramusculair gebruik

- Gezien het gebrek aan gegevens om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen, concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding voor intramusculaire fosfomycine negatief is en dat de geneesmiddelen daarom moeten worden geschorst. Om de schorsing op te heffen, moet de vergunninghouder passend wetenschappelijk bewijs overleggen om bij elke indicatie een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen.

Het advies van het CHMP

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie gunstig blijft, behoudens de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Gezien het bovenstaande is het Comité ook van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycine 3 g-granulaat voor orale oplossing gunstig blijft, behoudens de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en onder voorbehoud van een voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen. Om de dosering van twee doses verder te ondersteunen bij de indicatie 'Perioperatieve antibiotische profylaxe voor transrectale prostaatbiopsie', door generatie van verder bewijs over de farmacokinetiek en farmacodynamiek van fosfomycinetrometamol met dit doseringsschema bij deze indicatie, dient de vergunninghouder de resultaten van een fase I-onderzoek bij gezonde vrijwilligers uit te voeren en in te dienen, inclusief farmacokinetische en farmacodynamische analyses.

Daarom adviseert het Comité tot wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van fosfomycinepoeder voor oplossing voor infusie en fosfomycine 3 g-granulaat voor drank.

Gezien het bovenstaande is het Comité bovendien van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycinecalcium voor oraal gebruik gunstig blijft, behoudens een voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen aangaande de indicatie behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties in volwassen vrouwen. Om het farmacokinetische profiel en de werkzaamheid van

fosfomycinecalcium voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen verder te karakteriseren, moeten de houders van een vergunning voor het in de handel brengen de resultaten van een farmacokinetische studie met inbegrip van farmacokinetische en farmacokinetisch-farmacodynamische analyses van de populatie en een non-inferioriteitsonderzoek indienen als indicatie van de ongecompliceerde urineweginfecties bij volwassen vrouwen.

Het Comité adviseert dan ook om de voorwaarden van de handelsvergunning van fosfomycinecalcium voor oraal gebruik te wijzigen.

Daarnaast is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van fosfomycine voor intramusculair gebruik en fosfomycine 2 g-granulaat voor drank niet gunstig is.

Daarom adviseert het Comité, overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, tot de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van fosfomycine voor intramusculair gebruik en fosfomycine 2 g-granulaat voor drank.

Voor het opheffen van de schorsing van fosfomycine voor intramusculair gebruik moet(en) de houder(s) van de vergunning(en) voldoende wetenschappelijk bewijs overleggen om een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen voor elke indicatie.

Voor het opheffen van de schorsing van fosfomycine 2 g-granulaat voor drank met medicinale producten, moeten de houders van een vergunning voor het in de handel brengen voldoende wetenschappelijk bewijs overleggen om een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen voor elke indicatie.