

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

O tratamento de infeções bacterianas é dificultado a nível mundial pela disseminação global de agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos multirresistentes (MDR) ou extensivamente resistentes (XDR) e pela falta de desenvolvimento de novos antibióticos ativos contra estas bactérias MDR e XDR. Por conseguinte, a implementação de estratégias de tratamento alternativas, como a reavaliação de agentes antibióticos mais antigos, é necessária como resposta ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Neste contexto, o interesse pela fosfomicina aumentou nos últimos anos, devido à singularidade do seu modo de ação e estrutura química, que torna a resistência cruzada pouco frequente, permitindo atividades aditivas e sinérgicas com outros antibióticos. Além disso, existem diferenças significativas na informação dos medicamentos contendo fosfomicina nos Estados-Membros europeus, em particular na posologia e nas indicações aprovadas, que justificam uma harmonização.

No geral, é necessário reavaliar a relação risco-benefício das indicações aprovadas, tendo em conta o conhecimento científico atual. Ademais, é necessário reavaliar a dose e a duração adequadas do tratamento para formulações orais, intravenosas e intramusculares, bem como a adequação das informações sobre segurança e propriedades farmacológicas.

Em 7 de dezembro de 2018, a Autoridade Nacional Competente Alemã (Bfarm) desencadeou um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto dos elementos supracitados na relação risco-benefício dos medicamentos contendo fosfomicina e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### **Resumo da avaliação científica**

Tendo revisto todos os dados disponíveis e tendo em consideração a prática clínica atual e as recomendações das orientações clínicas atuais, o CHMP considerou que a fosfomicina continua a ser uma opção terapêutica importante. A relação risco-benefício dos medicamentos contendo fosfomicina está detalhada abaixo.

### **Fosfomicina em pó para solução para perfusão**

No caso da fosfomicina em pó para solução para perfusão destinada a administração intravenosa, a relação risco-benefício para as seguintes indicações permanece positiva, em todas as faixas etárias, quando a utilização de agentes antibacterianos geralmente recomendados para o tratamento inicial é considerada inapropriada:

- **infeções do trato urinário complicadas (ITUc)**

Embora os dados clínicos para a utilização da fosfomicina IV em ITUc sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva em ITUc ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina (designadamente a sua distribuição nos rins e na bexiga), a sua boa atividade *in vitro* contra agentes patogénicos urinários (incluindo MDR) e o seu perfil de segurança aceitável.

- **endocardite infecciosa (EI)**

Embora os dados de eficácia dos ensaios clínicos sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva no tratamento da endocardite bacteriana ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina, a sua boa atividade *in vitro* contra os agentes patogénicos causadores e o seu perfil de segurança aceitável.

- **infecções ósseas e articulares**

A indicação de infecções ósseas e articulares é apoiada por dados clínicos suficientes. Além disso, a fosfomicina difunde-se bem no tecido ósseo, atingindo concentrações elevadas, e apresenta excelente atividade contra os principais agentes patogénicos causadores MSSA e MRSA, possuindo um perfil de segurança aceitável. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva para esta indicação.

- **pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação (PAV)**

As indicações de fosfomicina IV incluíam infecções nosocomiais do trato respiratório inferior, infecções do trato respiratório e abscesso pulmonar. A pneumonia é classificada genericamente em PAH, PAV e pneumonia adquirida na comunidade (PAC), que representam entidades distintas. As infecções do trato respiratório inferior (nomeadamente PAH/PAV) representam uma patologia potencialmente fatal que requer o início rápido de terapia antimicrobiana.

Embora os dados clínicos disponíveis que apoiam a utilização da fosfomicina na PAH/PAV sejam provenientes de estudos não controlados ou retrospectivos, quando estes dados são considerados em conjunto com a sua boa penetração no tecido pulmonar, a atividade microbiológica contra agentes patogénicos do trato respiratório inferior e o seu perfil de segurança aceitável, a relação risco-benefício para esta indicação é considerada positiva pelo CHMP.

Em contrapartida, não existem dados suficientes disponíveis para estabelecer a eficácia da fosfomicina IV no tratamento da PAC. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é negativa para esta indicação.

- **infecções da pele e dos tecidos moles complicadas (IPTMc)**

Embora os dados de eficácia dos ensaios clínicos no tratamento de IPTMc sejam limitados, o CHMP concluiu que a fosfomicina IV apresenta uma relação risco-benefício positiva para esta indicação ao considerar estes dados clínicos em conjunto com as propriedades farmacocinéticas da fosfomicina (designadamente uma boa distribuição no líquido intersticial dos tecidos moles), a sua boa atividade *in vitro* contra os agentes patogénicos causadores de IPTMc e o seu perfil de segurança aceitável.

- **meningite bacteriana**

As indicações aprovadas para a fosfomicina IV incluíram infecções do SNC, como meningite bacteriana, meningite, encefalite e abscesso cerebral.

Os dados clínicos sobre a utilização de fosfomicina nas infecções do SNC são limitados, mas em conjunto com os dados farmacocinéticos (boa penetração através da barreira hematoencefálica) e as propriedades farmacodinâmicas (atividade antimicrobiana contra agentes patogénicos relevantes) da fosfomicina e o seu perfil de segurança aceitável, o CHMP considerou que a relação risco-benefício é positiva para esta indicação.

- **infecções intra-abdominais complicadas (IIAc)**

Apesar dos dados limitados, o CHMP considerou a eficácia da fosfomicina IV estabelecida no tratamento de IIAc em combinação com outros agentes antibacterianos com base nos dados clínicos disponíveis, no espectro antibacteriano da fosfomicina e na sua potencial utilização no tratamento de abscessos intra-abdominais não tratáveis cirurgicamente. Tendo também em consideração o seu perfil de segurança aceitável, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é positiva para esta indicação.

- **bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada a, qualquer das infecções anteriormente enumeradas**

Embora exista evidência clínica moderada da eficácia da fosfomicina IV no tratamento da bacteremia, tendo em consideração a gravidade da patologia, o facto de a fosfomicina ser ativa contra a maioria dos agentes patogénicos clinicamente relevantes, como o *S. aureus*, a *E. coli*, a *Klebsiella* spp. etc., de atingir níveis séricos elevados e de apresentar um perfil de segurança aceitável, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é positiva para esta indicação.

Para as seguintes indicações, a relação risco-benefício é considerada negativa pelo CHMP:

- **Infeções do trato respiratório superior e otite média**

As infeções do trato respiratório superior incluem diferentes padrões de patologias que envolvem o trato respiratório superior, como sinusite bacteriana, faringite, laringite ou otite média.

Não foram apresentados dados clínicos que estabeleçam a eficácia da fosfomicina IV nas indicações de infeções do trato respiratório superior suficientemente. Além disso, estas infeções não representam infeções graves ou potencialmente fatais, com opções limitadas de tratamento, sendo autolimitadas ou tratáveis de forma adequada com outros antibióticos, conforme recomendado nas respetivas orientações clínicas.

De um modo geral, tendo em consideração a eficácia da fosfomicina IV e as características das patologias em causa (ligeiras e/ou autolimitadas), a relação risco-benefício no tratamento de infeções otorrinolaringológicas é considerada negativa pelo CHMP.

- **Infeções oftalmológicas**

As infeções oftalmológicas, como a conjuntivite bacteriana, são geralmente doenças autolimitadas, habitualmente tratadas com antibióticos tópicos. Uma vez que estas infeções são consideradas infeções menores tratáveis com uma vasta gama de antibióticos tópicos, de acordo com as orientações clínicas existentes, a utilização de fosfomicina neste tipo de infeções é considerada inadequada.

A evidência clínica disponível sobre a utilização da fosfomicina IV no contexto de infeções oftalmológicas é escassa. O CHMP não considerou que a eficácia estivesse suficientemente estabelecida para estas indicações.

De um modo geral, tendo em consideração os dados disponíveis sobre a fosfomicina IV e as características das patologias em causa (ligeiras e/ou autolimitadas), a relação risco-benefício é negativa para estas indicações.

- **Infeções perioperatórias**

O termo infeção perioperatória/pós-operatória é considerado clinicamente inespecífico. As infeções pós-operatórias dependem do tipo de intervenção cirúrgica, dos principais agentes patogénicos na respetiva parte do corpo e, por isso, podem ter características diferentes. A eficácia não está estabelecida nesta extensa indicação terapêutica. Por conseguinte, a relação risco-benefício é considerada negativa.

- **Indicações baseadas na atividade antibacteriana e nas propriedades farmacocinéticas da fosfomicina; Indicações limitadas a infeções graves causadas**

**por microrganismos definidos como suscetíveis com base na sua farmacodinâmica e meningite estafilocócica resistente à meticilina**

No que diz respeito a estas três indicações, o CHMP considerou que não foram descritas indicações específicas que definissem a patologia alvo na secção 4.1. Como tal, esta foi considerada uma descrição muito inespecífica das indicações terapêuticas e não está em conformidade com a *Norma orientadora relativa aos RCM* (Revisão 2, 2009) nem com a *Norma orientadora sobre a avaliação dos medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Não está demonstrada qualquer eficácia clínica para esta indicação inespecífica e, por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina IV é negativa para esta indicação.

- **Infeções graves de outros sistemas orgânicos devido a agentes patogénicos Gram-negativos suscetíveis à fosfomicina (ver secção 5.1) com opções terapêuticas limitadas**

Esta indicação abrange apenas a terapêutica dirigida quando a suscetibilidade à fosfomicina IV foi confirmada antes da administração, restringindo a sua utilização a infeções em que o leque de opções elegíveis de tratamento antimicrobiano é intrinsecamente limitado (por exemplo, devido a uma acessibilidade farmacocinética reduzida ao tecido em infeções graves dos olhos, infeções otorrinolaringológicas, da próstata ou das vias biliares com ou sem formação de abscesso). Embora isto se possa aplicar em situações clínicas isoladas com opções terapêuticas limitadas e represente uma potencial necessidade clínica de fosfomicina IV, o CHMP concluiu que esta indicação é demasiado extensa e que apenas estão disponíveis dados clínicos limitados, que não são suficientes para estabelecer a eficácia. Por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa para esta indicação.

O CHMP também reviu o regime posológico da fosfomicina intravenosa para as várias indicações aprovadas e subpopulações de doentes. Justifica-se um regime posológico de 12(16)-24 g/dia para todas as indicações propostas em doentes adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com função renal normal e insuficiência renal ligeira a moderada, levando em consideração que a dose individual deve ser selecionada de acordo com a gravidade e o local da infeção, a situação clínica do doente (função do órgão, tolerabilidade, comorbilidades) e a suscetibilidade do agente patogénico, confirmando simultaneamente os regimes posológicos efetivos existentes. A recomendação posológica na população pediátrica foi revista com base em abordagens de modelagem farmacocinética e deve basear-se na idade e no peso corporal. Importa salientar que as abordagens de modelagem farmacocinética (modelo NAD/PBPK) utilizadas para simulação e modelagem farmacocinética apresentam algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à variabilidade. Por conseguinte, é recomendada uma otimização dos modelos farmacocinéticos. Este modelo atualizado deve ser considerado para recalcular as análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas para a população pediátrica assim que estiverem disponíveis mais dados clínicos farmacocinéticos (projeto de cooperação da Parceria Mundial para a Investigação e Desenvolvimento de Antibióticos, GARDP).

Foram adicionadas novas advertências à secção 4.4 do RCM sobre a necessidade de terapêutica combinada para reduzir o risco de seleção de resistências e também para destacar a necessidade de monitorizar os níveis de sódio e potássio devido ao risco de sobrecarga de sódio relacionada com a perfusão de fosfomicina IV.

O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina intravenosa. O CHMP concordou que estes riscos podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento. Por último, foram

efetuadas revisões nas secções 5.1 e 5.2 para refletir os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais, incluindo valores de concentração crítica em testes de suscetibilidade e a prevalência da resistência adquirida.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão permanece positiva, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento, conforme estabelecido no anexo III do parecer. As autorizações de introdução no mercado devem ser alteradas em conformidade.

### **Fosfomicina trometamol granulado para solução oral (2 g e 3 g)**

A relação risco-benefício da fosfomicina trometamol é considerada positiva nas seguintes indicações:

- **Cistite não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino**

A relação risco-benefício da fosfomicina trometamol é considerada positiva na indicação de cistite não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino. Os dados disponíveis revelam que a eficácia da fosfomicina está estabelecida no tratamento da cistite em mulheres não grávidas. O tratamento curto com uma dose única está associado a uma elevada adesão ao tratamento e o perfil de segurança é aceitável. Devido ao mecanismo de ação único da fosfomicina, o risco de resistências cruzadas pode ser considerado relativamente baixo. De acordo com os dados científicos disponíveis, a indicação de *tratamento de infeções do trato urinário não complicadas (cistite aguda) em mulheres* é justificada para a fosfomicina em dose única.

Em relação à adequação de uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol para o tratamento de cistite não complicada em mulheres pré-menopáusicas, a totalidade da evidência microbiológica e clínica disponível de ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e meta-análises indica atualmente que uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol é a dose mais adequada para o tratamento de ITU agudas não complicadas em mulheres e adolescentes. Com base nos dados disponíveis, justifica-se não especificar um limite de peso inferior de 50 kg nas informações do medicamento de fosfomicina administrada por via oral.

- **Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata (TRPB) em homens adultos**

O CHMP concluiu que não existe evidência suficiente para estabelecer a eficácia e a segurança da fosfomicina na indicação extensa «Profilaxia periprocedimento de infeções urinárias antes de procedimentos de diagnóstico cirúrgicos e transuretrais» (ver discussão abaixo sobre indicações com uma relação risco-benefício negativa para a fosfomicina trometamol).

No entanto, em relação à indicação restrita «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata», o CHMP considerou que existem evidências que sustentam uma relação risco-benefício positiva para esta indicação.

Podem ocorrer várias complicações infecciosas após a TRPB, desde bacteriúria assintomática ou ITU a prostatite, por vezes com bacteremia e septicemia contingentes. Recomenda-se profilaxia antimicrobiana a doentes submetidos a TRPB, pois reduz significativamente a incidência destas complicações.

Todas as publicações disponíveis de estudos clínicos em diferentes manobras urológicas em que a fosfomicina foi utilizada foram submetidas e revistas. Em todos os estudos, a fosfomicina trometamol demonstrou ser eficaz, em regime de duas doses, na prevenção de complicações infecciosas após estes procedimentos. Também foram revistas três meta-análises conduzidas independentemente, que compararam a eficácia da fosfomicina trometamol com a das fluoroquinolonas quando utilizadas

profilaticamente na TRPB. Todas concluíram que os doentes que receberam fosfomicina trometamol tinham menos probabilidade de desenvolver infeções.

Dados os benefícios da utilização da quimioprofilaxia nas manobras urológicas, os dados clínicos disponíveis, a penetração prostática da fosfomicina e a baixa prevalência de resistência da *E. coli* (agente patogénico causador mais predominante das infeções pós-TRPB), a fosfomicina é considerada uma alternativa terapêutica valiosa na profilaxia antibiótica perioperatória da biópsia transretal da próstata, especialmente tendo em vista a crescente resistência a outros agentes, nomeadamente às fluoroquinolonas habitualmente utilizadas na TRPB.

O esquema posológico proposto com a primeira dose administrada 3 horas antes do início do procedimento está devidamente justificado. No entanto, a administração da segunda dose 24 horas após o procedimento não foi investigada de forma exaustiva nos estudos farmacocinéticos apresentados. Além disso, nenhum dos estudos apresentados comparou a eficácia de um regime de fosfomicina de uma dose com um regime de duas doses.

O esquema de duas doses, ou seja, uma saqueta de 3 g 3 horas antes do procedimento e uma saqueta de 3 g 24 horas após o procedimento, conforme o regime posológico atualmente aprovado, permanece aceitável. No entanto, são necessárias mais evidências que comparem a administração do regime de uma dose de fosfomicina com um regime de duas doses para confirmar o regime atual.

Em conclusão, a relação risco-benefício da indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata» é considerada positiva, sob reserva da apresentação de dados adicionais para caracterizar melhor a adequação do esquema posológico, designadamente um estudo de fase I realizado em voluntários saudáveis, incluindo análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas (ver anexo IV do presente parecer). Estas análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas devem ser realizadas levando em consideração a «Norma orientadora sobre o uso de farmacocinética e farmacodinâmica no desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos» (EMA/CHMP/594085/2015).

Concluiu-se que as seguintes indicações de fosfomicina trometamol apresentam uma relação risco-benefício negativa:

- **Tratamento pós-operatório de ITU**

Não existem dados relevantes disponíveis sobre a utilização de fosfomicina em infeções pós-operatórias. As publicações discutidas são todas revisões retrospectivas de ensaios clínicos não controlados ou estudos observacionais ou de coorte. Não fornecem quaisquer evidências que justifiquem a utilização de fosfomicina em infeções urinárias pós-operatórias. Não foram apresentados outros dados clínicos relevantes que permitissem ao CHMP retirar conclusões sobre uma relação risco-benefício positiva para a utilização de fosfomicina no tratamento pós-operatório de ITU. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Bacteriúria assintomática abundante**

Não existem dados disponíveis de estudos clínicos publicados, controlados ou não controlados nem de revisões publicadas que investiguem o benefício da terapêutica oral com fosfomicina e/ou os riscos potenciais do tratamento com fosfomicina em doentes do sexo feminino com bacteriúria assintomática. No geral, levando em consideração a falta de dados de eficácia para esta indicação, o perfil de segurança da fosfomicina e a condição da patologia, a relação risco-benefício da terapêutica com fosfomicina oral para o tratamento da bacteriúria assintomática é considerada negativa.

- **Síndrome uretrovesical bacteriana aguda**

Não existem dados relevantes disponíveis que sustentem uma relação risco-benefício positiva para a utilização da fosfomicina nesta indicação. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Uretrite não específica**

Dada a falta de dados disponíveis que apoiem a utilização de fosfomicina trometamol na uretrite não específica e dado que o espectro patogénico da uretrite não gonocócica (UNG) não é sensível à fosfomicina, o CHMP concluiu que a eficácia para esta indicação não está estabelecida e que a relação risco-benefício é negativa.

- **ITU recorrentes**

Com base nas respostas dos titulares da AIM, a utilização a longo prazo (6 a 12 meses) de fosfomicina na prevenção de infeções recorrentes do trato urinário inferior não é considerada comprovada. Não foram identificados dados de eficácia convincentes ou dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos que sustentem esta indicação de doses múltiplas. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e, por conseguinte, a relação risco-benefício é negativa.

- **Profilaxia periprocedimento (indicação extensa)**

A análise global dos dados científicos disponíveis indica que não existem evidências suficientes para sustentar a indicação extensa «Profilaxia periprocedimento de infeções urinárias antes de procedimentos de diagnóstico cirúrgicos e transuretrais» devido a limitações metodológicas e às diferentes dosagens utilizadas nos respetivos estudos. Por conseguinte, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício para a utilização oral da fosfomicina em regimes posológicos de administração múltipla é negativa.

- **Infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças**

Os dados de ensaios clínicos realizados com qualidade metodológica aceitável são atualmente insuficientes para justificar o tratamento de infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças com idade compreendida entre 6 e 12 anos com uma dose única de 2 g de fosfomicina trometamol. Além disso, não se cumprem os pressupostos necessários para uma extrapolação dos dados disponíveis em adultos para crianças. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício é negativa.

- **Bacteriúria assintomática e cistite aguda durante a gravidez**

A evidência de estudos clínicos no que respeita à administração de fosfomicina oral na subpopulação de mulheres grávidas é atualmente demasiado limitada, tanto em termos de segurança como de eficácia, para estabelecer uma relação risco-benefício positiva que justifique a inclusão na secção 4.1 do RCM. Além disso, não existem evidências suficientes disponíveis para determinar a duração e a dose adequada do tratamento. Como tal, a eficácia para esta indicação não está estabelecida e a relação risco-benefício é negativa.

Devido a diferenças substanciais na secção 4.3 dos diferentes medicamentos, o CHMP analisou os dados atuais disponíveis e harmonizou as contraindicações associadas à utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP concordou que estes riscos podem ser minimizados através de advertências e recomendações apropriadas na informação do medicamento. Por último, foram efetuadas revisões nas secções 5.1 e 5.2 para refletir os dados farmacocinéticos e



farmacodinâmicos atuais, incluindo valores de concentração crítica em testes de suscetibilidade e a prevalência da resistência adquirida.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação risco-benefício da fosfomicina trometamol 3 g granulado para solução oral permanece positiva em condições normais de utilização, levando em conta as alterações acordadas na informação do medicamento, conforme estabelecido no anexo III do parecer. As autorizações de introdução no mercado devem ser alteradas em conformidade.

O CHMP concluiu também que, devido à eliminação da indicação *Infeções agudas do trato urinário não complicadas em crianças*, os medicamentos que contêm 2 g de fosfomicina em granulado devem ser suspensos, sob reserva das condições para o levantamento da suspensão da autorização de introdução no mercado, conforme estabelecido no anexo V do parecer.

### **Fosfomicina de cálcio para administração oral**

A fosfomicina de cálcio está aprovada para o tratamento de infeções do trato urinário, infeções gastrointestinais não complicadas e infeções dermatológicas. De acordo com o RCM, a dose para estas três indicações em adultos é de 500 mg - 1 g a cada 8 horas (1-2 cápsulas ou 2-4 colheres de sopa de 5 ml de suspensão a cada 8 horas).

Devido a diferenças nas propriedades farmacocinéticas, a quantidade de dados existentes sobre segurança e eficácia da fosfomicina trometamol que podem ser extrapolados para a fosfomicina de cálcio é limitada. Os dados sobre a dose recomendada de fosfomicina trometamol não são aplicáveis à fosfomicina de cálcio devido às diferentes farmacocinéticas. Além disso, não estão disponíveis dados que justifiquem a dose recomendada na informação do medicamento fosfomicina de cálcio (doses múltiplas).

Os dados apresentados sobre a concentração de fosfomicina de cálcio na urina são extrapolados dos dados publicados para a fosfomicina trometamol e, por conseguinte, precisam de ser interpretados com precaução.

Em relação aos dados de segurança apresentados, pode supor-se que o perfil de segurança da fosfomicina trometamol e da fosfomicina de cálcio é semelhante, possivelmente com mais efeitos secundários gastrointestinais devido à menor absorção da fosfomicina de cálcio.

Para indicações de infeções gastrointestinais não complicadas e infeções dermatológicas, não estão disponíveis dados clínicos sobre a fosfomicina de cálcio que tenham investigado a eficácia e a segurança e um regime posológico apropriado. Dado que a fosfomicina trometamol não está aprovada para estas indicações, não é viável extrapolar os dados da fosfomicina trometamol para a fosfomicina de cálcio. Globalmente, deve concluir-se que não existem de momento dados disponíveis que justifiquem a utilização de fosfomicina de cálcio para o tratamento de infeções gastrointestinais e dermatológicas.

Tendo em conta a falta de dados de eficácia e segurança para as indicações de tratamento de infeções gastrointestinais e dermatológicas, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício para estas indicações é negativa.

No que respeita à indicação «Tratamento de infeções do trato urinário não complicadas (ITUnc) em mulheres», embora existam dados limitados sobre a farmacocinética e a eficácia da fosfomicina de cálcio, o CHMP concluiu que, considerando os dados disponíveis e um perfil de segurança positivo da fosfomicina de cálcio, existem evidências suficientes para estabelecer uma relação risco-benefício positiva para esta indicação. No entanto, devido às limitações dos dados disponíveis, as autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contêm fosfomicina de cálcio para o tratamento de ITUnc estão sujeitas à apresentação de dados adicionais para caracterizar melhor o perfil

farmacocinético, incluindo a confirmação da dose adequada, e a eficácia da fosfomicina de cálcio para o tratamento de ITUnc em mulheres adultas (ver anexo IV deste parecer).

Os titulares de AIM de medicamentos contendo fosfomicina de cálcio devem comprometer-se a:

- fornecer os resultados do estudo farmacocinético e das análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas/farmacocinéticas populacionais planejados à autoridade nacional competente, no prazo de 16 meses após a finalização do procedimento de consulta e antes do início do ensaio de não inferioridade,
- fornecer o protocolo final do estudo para o ensaio de não inferioridade na indicação de ITUnc em mulheres adultas à autoridade nacional competente no prazo de 18 meses após a finalização do procedimento de consulta, levando em consideração os resultados do estudo farmacocinético e das análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas/farmacocinéticas populacionais. O protocolo final do estudo deve ser submetido antes do início do ensaio de não inferioridade.

No caso da fosfomicina trometamol, concluiu-se que a indicação «infecção aguda do trato urinário não complicada em crianças» apresentava uma relação risco-benefício negativa, dada a insuficiência de evidência clínica que sustente a sua utilização em crianças. Tendo em consideração que não foram fornecidos dados adicionais para a fosfomicina de cálcio nesta população, a relação risco-benefício para o tratamento de ITUnc em crianças com fosfomicina de cálcio é negativa.

#### **Fosfomicina para administração intramuscular**

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções do trato geniturinário, do trato respiratório e dos tecidos, causadas por microrganismos sensíveis à fosfomicina (RCM do medicamento Fosfocina).

No entanto, não foram apresentados dados clínicos relevantes (incluindo dados farmacocinéticos, de eficácia e segurança) para apoiar esta via de administração da fosfomicina durante a consulta, existindo falta de evidência relativa à fosfomicina para administração intramuscular. Os dados disponíveis para a administração intramuscular de fosfomicina são muito escassos e, como tal, a administração intramuscular de fosfomicina não é sustentada de forma satisfatória pelos resultados publicados até à data.

Atendendo ao acima exposto, a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular é considerada negativa. Por conseguinte, o CHMP recomenda a suspensão de medicamentos contendo fosfomicina para administração intramuscular, sob reserva das condições para o levantamento da suspensão da autorização de introdução no mercado, conforme estabelecido no anexo V do parecer.

#### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) considerou o procedimento nos termos no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm fosfomicina.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados, incluindo as respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito e durante uma explicação oral, assim como os resultados de uma consulta com o Grupo de Trabalho sobre Doenças Infeciosas.

#### **Fosfomicina em pó para solução para perfusão (fosfomicina intravenosa)**

- Tendo em consideração os dados clínicos disponíveis e um perfil de segurança aceitável, a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão (fosfomicina intravenosa) permanece positiva para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário,

endocardite infecciosa, infecções ósseas e articulares, pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação, infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, meningite bacteriana, infecções intra-abdominais complicadas e bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada a, qualquer uma das infecções anteriormente mencionadas quando a utilização de agentes antibacterianos geralmente recomendados para o tratamento inicial é considerada inapropriada.

- O CHMP considerou que os dados disponíveis são suficientes para apoiar as revisões do regime posológico de fosfomicina intravenosa para as várias indicações aprovadas e subpopulações de doentes, assim como a necessidade de harmonizar a secção de advertências e precauções especiais, incluindo a necessidade de adicionar novos avisos sobre a terapêutica combinada e o risco de sobrecarga de sódio. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina intravenosa e concluiu que estes riscos podem ser minimizados por advertências e recomendações adequadas na informação do medicamento. O CHMP também considerou que os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos na informação do medicamento precisam igualmente de ser atualizados.

#### Fosfomicina trometamol granulado para solução oral (2 g e 3 g)

- No que respeita à Fosfomicina trometamol 3 g granulado para solução oral, o CHMP considerou que a relação risco-benefício permanece positiva no tratamento da cistite aguda não complicada em mulheres e adolescentes do sexo feminino. O CHMP também concluiu quanto à adequação de uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol para esta indicação. Os dados são atualmente insuficientes para estabelecer uma relação risco-benefício positiva para o tratamento de infecções agudas do trato urinário não complicadas em crianças com idade compreendida entre 6 e 12 anos com uma dose única de 2 g de fosfomicina trometamol. Por conseguinte, o CHMP concluiu que os medicamentos que contêm fosfomicina 2 g granulado devem ser suspensos. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.
- O CHMP concluiu que a relação risco-benefício da indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata (TRPB) em homens adultos» é positiva, sob reserva de uma condição para o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado para caracterizar melhor a posologia de duas doses através da produção de evidência adicional sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da fosfomicina trometamol 3 g com este regime posológico para esta indicação.
- O CHMP concluiu quanto à harmonização das contraindicações associadas à utilização de fosfomicina trometamol. O CHMP também analisou os dados existentes sobre reações adversas observadas com a utilização de fosfomicina trometamol granulado para solução oral e concluiu que estes riscos podem ser minimizados por advertências e recomendações adequadas na informação do medicamento. O CHMP também considerou que os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos na informação do medicamento precisam igualmente de ser atualizados.

#### Fosfomicina de cálcio para administração oral

- No que diz respeito à fosfomicina de cálcio para via oral, o CHMP concluiu que, tendo em conta todos os dados disponíveis, não foi estabelecida a eficácia e a segurança para as indicações «tratamento de infecções gastrointestinais e dermatológicas» e, por conseguinte, que a relação risco-benefício é negativa para estas indicações. No que diz respeito ao tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres, a relação risco-benefício para esta indicação permanece positiva, sob reserva de uma condição nas autorizações de introdução no mercado

para caracterizar melhor o perfil farmacocinético e confirmar a eficácia da fosfomicina de cálcio no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas.

#### Fosfomicina para administração intramuscular

- Tendo em conta que os dados são insuficientes para estabelecer a eficácia e a segurança, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular é negativa, pelo que os medicamentos devem ser suspensos. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício da fosfomicina em pó para solução para perfusão permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Tendo em conta o que precede, o Comité também considera que a relação risco-benefício da fosfomicina 3 g granulado para solução oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e de uma condição na autorização de introdução no mercado. Para melhor sustentar a posologia de duas doses na indicação «Profilaxia antibiótica perioperatória para biópsia transretal da próstata», através da produção de evidência adicional sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da fosfomicina trometamol com este regime posológico para esta indicação, o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de um estudo de fase I realizado em voluntários saudáveis, incluindo análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina em pó para solução para perfusão e da fosfomicina 3 g granulado para solução oral.

Além disso, tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício da fosfomicina de cálcio para administração oral permanece favorável, sob reserva de uma condição na autorização de introdução no mercado para a indicação do tratamento de ITU em mulheres adultas. Para melhor caracterizar o perfil farmacocinético e a eficácia da fosfomicina de cálcio no tratamento de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres, o(s) titular(es) da AIM deve(m) realizar e submeter os resultados de um estudo farmacocinético, incluindo análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas e farmacocinéticas populacionais e um ensaio de não inferioridade para a indicação de infecções do trato urinário não complicadas em mulheres adultas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina de cálcio para administração oral.

Além disso, o Comité também considera que a relação risco-benefício da fosfomicina para administração intramuscular e da fosfomicina 2 g granulado para solução oral não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado da fosfomicina para administração intramuscular e da fosfomicina 2 g para solução oral.

Para levantar a suspensão da fosfomicina para administração intramuscular, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar evidência científica adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.

Para levantar a suspensão dos medicamentos que contêm fosfomicina 2 g granulado para solução oral, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar evidência científica

adequada que demonstre uma relação risco-benefício positiva do medicamento para qualquer indicação.