

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## **Vedecké závery**

Liečba bakteriálnych infekcií na celom svete je obmedzená celosvetovým rozšírením grampozitívnych a gramnegatívnych patogénov s multiliekovou rezistenciou (MDR) alebo extenzívnou liekovou rezistenciou (XDR) a nedostatočným vývojom nových antibiotík účinných proti takýmto baktériám typu MDR a XDR. V nadväznosti na rozvoj antimikrobiálnej rezistencie je preto potrebná implementácia alternatívnych liečebných stratégií, ako je prehodnotenie starších antibiotík. V tejto súvislosti sa v posledných rokoch zvýšil záujem o fosfomycín vzhľadom na jeho jedinečný spôsob účinku a chemickú štruktúru, vďaka ktorej je krížová rezistencia zriedkavá. Umožňuje to aditívne a synergické účinky s inými antibiotikami. V európskych členských štátoch okrem toho existujú výrazné rozdiely medzi informáciami o lieku v prípade liekov obsahujúcich fosfomycín, ktoré si vyžadujú harmonizáciu, najmä pokiaľ ide o schválené indikácie a dávkovanie.

Vzhľadom na súčasné vedecké poznatky je celkovo potrebné prehodnotiť pomer prínosu a rizika schválených indikácií. Okrem toho je potrebné prehodnotiť vhodnú dávku a trvanie liečby pre perorálne, intravenózne a intramuskulárne prípravky, ako aj primeranosť informácií o bezpečnosti a farmakologických vlastnostiach.

Príslušný vnútroštátny orgán v Nemecku (Bfarm) začal 7. decembra 2018 postup pri predložení podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených skutočností na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fosfomycín a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia**

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje a so zreteľom na súčasnú klinickú prax a súčasné odporúčania klinických usmernení celkovo usúdil, že fosfomycín zostáva dôležitou terapeutickou možnosťou. Pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fosfomycín je podrobne opísaný nižšie.

### **Fosfomycín prášok na infúzny roztok**

Pokiaľ ide o fosfomycín prášok na infúzny roztok určený na intravenózne podanie, pomer prínosu a rizika nasledujúcich indikácií vo všetkých vekových skupinách zostáva pozitívny, keď sa považuje za nevhodné používať antibakteriálne látky, ktoré sa bežne odporúčajú na ich začiatočnú liečbu:

- **komplikované infekcie močových ciest (cUTI)**

Aj keď sú klinické údaje o použití intravenózneho fosfomycínu pri cUTI obmedzené, výbor CHMP dospel k záveru, že intravenózny fosfomycín má pozitívny pomer prínosu a rizika pri cUTI, keď sa tieto klinické údaje posudzujú spolu s farmakokinetickými vlastnosťami fosfomycínu (najmä jeho distribúcia v obličkách a močovom mechúri), jeho dobrým účinkom *in vitro* proti močovým patogénom (vrátane MDR) a jeho prijateľným bezpečnostným profilom.

- **infekčná endokarditída (IE)**

Hoci sú údaje o účinnosti z klinických skúšaní obmedzené, výbor CHMP dospel k záveru, že intravenózny fosfomycín má pozitívny pomer prínosu a rizika pri liečbe bakteriálnej endokarditídy, keď sa tieto klinické údaje posudzujú spolu s farmakokinetickými vlastnosťami fosfomycínu, jeho dobrým účinkom *in vitro* proti príčinným patogénom a jeho prijateľným bezpečnostným profilom.

- **infekcie kostí a kĺbov**

Indikácia infekcií kostí a kĺbov je podporená dostatočnými klinickými údajmi. Okrem toho, fosfomycín dobre difunduje do kostného tkaniva, pričom dosahuje vysoké koncentrácie a vykazuje vynikajúcu aktivitu proti hlavným príčinným patogénom MSSA a MRSA a má prijateľný

bezpečnostný profil. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že intravenózne fosfomycín má v tejto indikácii pozitívny pomer prínosu a rizika.

- **pneumónia získaná v nemocnici (HAP) vrátane pneumónie súvisiacej s umelou ventiláciou (VAP)**

Medzi indikácie intravenózneho fosfomycínu patrili nozokomiálne infekcie dolných dýchacích ciest, infekcie dýchacích ciest a pľúcny absces. Pneumónia sa vo všeobecnosti klasifikuje na HAP, VAP a pneumóniu získanú v komunite (CAP), ktoré predstavujú odlišné entity.

Infekcie dolných dýchacích ciest (najmä HAP/VAP) predstavujú život ohrozujúci stav, ktorý si vyžaduje rýchle začatie antimikrobiálnej liečby.

Aj keď dostupné klinické údaje podporujúce použitie fosfomycínu pri HAP/VAP pochádzajú z nekontrovaných alebo retrospektívnych štúdií, ak sa tieto údaje posudzujú spolu s jeho dobrým prenikaním do pľúcneho tkaniva, mikrobiologickým účinkom proti patogénom dolných dýchacích ciest a jeho prijateľným a bezpečnostným profilom, výbor CHMP považuje pomer prínosu a rizika v tejto indikácii za pozitívny.

Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie účinnosti intravenózneho fosfomycínu pri liečbe CAP. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózneho fosfomycínu v tejto indikácii je negatívny.

- **komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI)**

Hoci sú údaje o účinnosti z klinických skúšaní pri liečbe cSSTI obmedzené, výbor CHMP dospel k záveru, že intravenózne fosfomycín má v tejto indikácii pozitívny pomer prínosu a rizika, keď sa tieto klinické údaje posudzujú spolu s farmakokinetickými vlastnosťami fosfomycínu (najmä dobrá distribúcia v intersticiálnej tekutine mäkkých tkanív), jeho dobrým účinkom *in vitro* proti príčinným patogénom cSSTI a jeho prijateľným bezpečnostným profilom.

- **bakteriálna meningitída**

Medzi indikácie schválené pre intravenózne fosfomycín patrili infekcie CNS, napríklad bakteriálna meningitída, meningitída, encefalitída a absces v mozgu.

Klinické údaje o použití fosfomycínu na infekcie CNS sú obmedzené, ale keď sa vezmú do úvahy spolu s farmakokinetickými údajmi (dobré prenikanie cez krvno-mozgovú bariéru) a farmakodynamickými vlastnosťami fosfomycínu (antimikrobiálny účinok proti relevantným patogénom) a jeho prijateľným bezpečnostným profilom, výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika v tejto indikácii je pozitívny.

- **komplikované intraabdominálne infekcie (cIAI)**

Napriek obmedzeným dôkazom výbor CHMP posúdil účinnosť intravenózneho fosfomycínu stanovenú pri liečbe cIAI v kombinácii s inými antibakteriálnymi látkami na základe dostupných klinických údajov, antibakteriálneho spektra fosfomycínu a jeho potenciálneho použitia na liečbu chirurgicky neliečiteľných intraabdominálnych abscesov. Vzhľadom na prijateľný bezpečnostný profil lieku dospel výbor CHMP k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózneho fosfomycínu v tejto indikácii je pozitívny.

- **bakteriémia, ktorá sa vyskytuje, alebo je podozrenie, že sa vyskytne v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií**

Hoci existujú určité klinické dôkazy o účinnosti intravenózneho fosfomycínu pri liečbe bakteriémie, vzhľadom na závažnosť stavu, účinnosť fosfomycínu proti väčšine klinicky relevantných patogénov, ako sú napríklad druhy *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* atď., dosahovanie vysokých hladín v sére a

prijateľnosť bezpečnostného profilu dospel výbor CHMP k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózneho fosfomycínu v tejto indikácii je pozitívny.

Výbor CHMP považuje pomer prínosu a rizika za negatívny pre tieto indikácie:

- **Infekcie horných dýchacích ciest a zápal stredného ucha**

Infekcie horných dýchacích ciest zahŕňajú rôzne vzorce ochorenia postihujúceho horné dýchacie cesty, ako sú bakteriálna sinusitída, faryngitída, laryngitída alebo zápal stredného ucha.

Neboli predložené žiadne klinické údaje, ktoré by dostatočne preukázali účinnosť intravenózneho fosfomycínu v indikáciách infekcií horných dýchacích ciest. Tieto infekcie okrem toho nepredstavujú závažné alebo život ohrozujúce infekcie s obmedzenými možnosťami liečby, ale buď odznejú bez liečby alebo sú dobre liečiteľné inými antibiotikami, ako sa odporúča v príslušných usmerneniach.

So zreteľom na účinnosť intravenózneho fosfomycínu a charakteristiky príslušných ochorení (mierne a/alebo odznejú bez liečby) považuje výbor CHMP pomer prínosu a rizika pri liečbe otorinolaryngologických infekcií za negatívny.

- **Oftalmologické infekcie**

Oftalmologické infekcie, ako je bakteriálna konjunktivitída, zvyčajne odznejú bez liečby a zvyčajne sa liečia lokálnymi antibiotikami. Keďže sa tieto infekcie považujú za slabšie infekcie liečiteľné širokým spektrom lokálnych antibiotík podľa existujúcich usmernení, použitie fosfomycínu pri týchto infekciách sa považuje za neprimerané.

K dispozícii sú nedostatočné klinické dôkazy o používaní intravenózneho fosfomycínu v kontexte oftalmologických infekcií. Výbor CHMP nepovažoval účinnosť v týchto indikáciách za dostatočne preukázanú.

Vzhľadom na dostupné údaje o intravenóznom fosfomycíne a charakteristiky príslušných ochorení (mierne a/alebo odznejú bez liečby) sa pomer prínosu a rizika v týchto indikáciách považuje za negatívny.

- **Perioperačné infekcie**

Pojem perioperačná/pooperačná infekcia sa z lekárskeho hľadiska považuje za nešpecifický. Pooperačné infekcie závisia od typu chirurgického zákroku, kľúčových patogénov príslušnej časti tela, a preto sa ich charakteristiky môžu líšiť. Pre túto širokú terapeutickú indikáciu nie je stanovená účinnosť. Pomer prínosu a rizika sa preto považuje za negatívny.

- **Indikácie založené na antibakteriálnom účinku a farmakokinetických vlastnostiach fosfomycínu; indikácie obmedzené na závažné infekcie spôsobené mikroorganizmami definovanými vo farmakodynamike ako citlivé a na stafylokokovú meningitídu rezistentnú na metilín**

Pokiaľ ide o tieto tri indikácie, výbor CHMP usúdil, že v časti 4.1 neboli opísané žiadne konkrétne indikácie, ktoré by definovali cieľové ochorenie. Považovalo sa to za veľmi nešpecifický opis terapeutických indikácií, ktorý nie je v súlade s *usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku* (revízia 2, 2009), ani s *usmernením k hodnoteniu liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

V tejto nešpecifickej indikácii sa nepreukázala klinická účinnosť, a preto výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika intravenózneho fosfomycínu v tejto indikácii je negatívny.

- **Závažné infekcie iných orgánových systémov spôsobené gramnegatívnymi patogénmi citlivými na fosfomycín (pozri časť 5.1) s obmedzenými terapeutickými možnosťami**

Táto indikácia zahŕňa iba na cielenú terapiu, keď bola citlivosť na intravenózne fosfomycín potvrdená pred podaním, a obmedzuje jeho použitie na infekcie, pri ktorých je arzenál vhodných možností antimikrobiálnej liečby skutočne obmedzený (napr. z dôvodu zníženej farmakokinetickej dostupnosti tkanív pri závažných infekciách očí, ORL, prostaty alebo žlčovýchodov s tvorbou abscesu alebo bez neho). Hoci by sa to mohlo vzťahovať na izolované klinické situácie s obmedzenými možnosťami liečby a predstavovalo by to potenciálnu klinickú potrebu intravenózneho fosfomycínu, výbor CHMP dospel k záveru, že táto indikácia je príliš široká a k dispozícii sú len obmedzené klinické údaje, ktoré nie sú dostatočné na preukázanie účinnosti. Preto je pomer prínosu a rizika v tejto indikácii negatívny.

Výbor CHMP preskúmal aj dávkovací režim pre intravenózne fosfomycín pre rôzne schválené indikácie a podskupiny pacientov. Dávkovací režim 12 (16) – 24 g/deň je opodstatnený pre všetky navrhnuté indikácie u dospelých pacientov a dospievajúcich nad 12 rokov s normálnou funkciou obličiek a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek pri zohľadnení skutočnosti, že individuálna dávka sa musí zvoliť v závislosti od závažnosti a miesta infekcie, klinickej situácie pacienta (funkcia orgánu, znášateľnosť, komorbidity) a citlivosti patogénu, a potvrdení existujúcich účinných dávkovacích režimov. Odporúčanie týkajúce sa dávkovania v pediatrickej populácii bolo ďalej preskúmané na základe prístupov farmakokinetického modelovania a má byť založené na veku a telesnej hmotnosti. Treba poznamenať, že prístupy farmakokinetického modelovania (model NAD/PBPK) používané na farmakokinetické modelovanie a simuláciu majú určité obmedzenia, najmä pokiaľ ide o variabilitu. Preto sa odporúča optimalizácia farmakokinetických modelov. Tento aktualizovaný model by sa mal zväžiť pri opätovnom výpočte farmakokinetických/farmakodynamických analýz pre pediatrickú populáciu, ihneď ako bude k dispozícii viac klinických farmakokinetických údajov (spoločný projekt GARDP).

V časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku boli pridané nové upozornenia týkajúce sa potreby kombinovanej liečby na zníženie rizika výberu vzhľadom na rezistenciu a tiež na zdôraznenie potreby monitorovať hladiny sodíka a draslíka vzhľadom na riziko preťaženia sodíkom v súvislosti s infúziou intravenózneho fosfomycínu.

Výbor CHMP tiež preskúmal existujúce údaje o nežiaducich reakciách pozorovaných pri používaní intravenózneho fosfomycínu. Výbor CHMP súhlasil s tým, že tieto riziká sa môžu minimalizovať pomocou príslušných upozornení a odporúčaní v informáciách o lieku. Nakoniec sa vykonali revízie častí 5.1 a 5.2 tak, aby odzrkadľovali súčasné farmakokinetické a farmakodynamické údaje vrátane hraničných hodnôt testovania citlivosti a prevalencie získanej rezistencie.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika fosfomycínu, prášku na infúzný roztok, zostáva pozitívny s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku. Povolenia na uvedenie na trh sa majú zmeniť zodpovedajúcim spôsobom.

### **Fosfomycín trometamol granulát na perorálny roztok (2 g a 3 g)**

Pomer prínosu a rizika fosfomycín trometamolu sa považuje za pozitívny v týchto indikáciách:

- **Nekomplikovaná cystitída u žien a dospievajúcich dievčat**

Pomer prínosu a rizika fosfomycín trometamolu sa považuje za pozitívny v indikácii nekomplikovanej cystitídy u žien a dospievajúcich dievčat. Z dostupných údajov vyplýva, že účinnosť fosfomycínu je preukázaná pri liečbe cystitídy u netehotných žien. Krátka liečba jednou dávkou je spojená s prísny

dodržiavaním liečby a bezpečnostný profil je prijateľný. Vzhľadom na jedinečný mechanizmus účinku fosfomycínu sa riziko krížovej rezistencie môže považovať za relatívne nízke. Vzhľadom na dostupné vedecké údaje je indikácia *liečba nekomplikovaných infekcií močových ciest (akútne cystitída) u žien* opodstatnená v prípade jednej dávky fosfomycínu.

Pokiaľ ide o vhodnosť jednej dávky 3 g fosfomycínu trometamolu na liečbu nekomplikovanej cystitídy v prípade žien pred menopauzou, z celkových dostupných údajov založených na mikrobiologických a klinických dôkazoch získaných z randomizovaných klinických skúšaní a meta-analýzy v súčasnosti vyplýva, že jedna 3 g dávka fosfomycínu trometamolu je najvhodnejšia dávka na liečbu akútneho nekomplikovaného UTI u žien a dospelých. Na základe dostupných údajov je opodstatnené nešpecifikovať v informáciách o lieku nižší hmotnostný limit 50 kg pre perorálne podávaný fosfomycín.

- **Perioperačná antibiotická profylaxia v prípade transrektálnej biopsie prostaty (TRPB) u dospelých mužov**

Výbor CHMP dospel k záveru, že k dispozícii nie sú dostatočné dôkazy na stanovenie účinnosti a bezpečnosti fosfomycínu v širokej indikácii „Perioperačná antibiotická profylaxia infekcií močových ciest pred chirurgickými a transuretrálnymi diagnostickými postupmi“ (pozri nižšie diskusiu o indikáciách s negatívnym pomerom prínosu a rizika pre fosfomycín trometamol).

Pokiaľ však ide o zúženú indikáciu „Perioperačná antibiotická profylaxia v prípade transrektálnej biopsie prostaty“, výbor CHMP usúdil, že k dispozícii sú dôkazy podporujúce pozitívny pomer prínosu a rizika v tejto indikácii.

Po TRPB môže dôjsť k rôznym infekčným komplikáciám, od asymptomatickej bakteriúrie alebo UTI po prostatitídu, niekedy s kontingentnou bakteriémiou a sepsou. U pacientov podstupujúcich TRPB sa odporúča antimikrobiálna profylaxia, pretože významne znižuje výskyt týchto komplikácií.

Boli predložené a preskúmané všetky dostupné publikácie z klinických štúdií o rôznych urologických zákrokoch, pri ktorých sa použil fosfomycín. Vo všetkých štúdiách sa fosfomycín trometamol preukázal ako účinný v režime dvoch dávok na prevenciu infekčných komplikácií po týchto zákrokoch. Preskúmali sa aj tri nezávisle uskutočnené meta-analýzy, v ktorých sa porovnávala účinnosť fosfomycín trometamolu s účinnosťou fluórchinolónov, keď sa profylakticky použili na TRPB. Pri všetkých analýzach sa dospelo k záveru, že u pacientov, ktorí dostávali fosfomycín trometamol, bola menšia pravdepodobnosť výskytu infekcií.

Vzhľadom na prínosy používania chemoprofylaxie pri urologických zákrokoch, dostupné klinické údaje, prenikanie fosfomycínu do prostaty a nízku prevalenciu rezistencie pri E.coli (najvýznamnejší príčinný patogén infekcií po TRPB) sa fosfomycín považuje za cennú liečebnú alternatívu pri perioperačnej antibiotickej profylaxii v prípade transrektálnej biopsie prostaty, najmä so zreteľom na rastúcu rezistenciu voči iným liekom, najmä fluórchinolónom, ktoré sa bežne používajú pri TRPB.

Navrhovaná dávkovacia schéma s prvou dávkou podanou 3 hodiny pred začiatkom zákroku je náležité odôvodnená. Podanie druhej dávky 24 hodín po zákroku však nebolo v predložených farmakokinetických štúdiách dôkladne preskúmané. Okrem toho, v žiadnej z predložených štúdií sa neporovnávala účinnosť režimu jednej dávky fosfomycínu s režimom dvoch dávok.

Schéma dvoch dávok, t. j. 3 g vrecko 3 hodiny pred zákrokom a jedno 3 g vrecko 24 hodín po zákroku, je podľa súčasného schváleného dávkovacieho režimu naďalej prijateľná. Na potvrdenie súčasného režimu sú však potrebné ďalšie dôkazy porovnávajúce režim jednej dávky fosfomycínu s režimom dvoch dávok.

Pomer prínosu a rizika indikácie „Perioperačná antibiotická profylaxia v prípade transrektálnej biopsie prostaty“ sa preto považuje za pozitívny, ak sa predložia ďalšie údaje s cieľom lepšie charakterizovať vhodnosť dávkovacej schémy, konkrétne štúdia fázy I u zdravých dobrovoľníkov vrátane

farmakokinetickú/farmakodynamickú analýzu (pozri prílohu IV tohto stanoviska). Táto farmakokinetická/farmakodynamická analýza by sa mala vykonávať s prihliadnutím na „Usmernenie o použití farmakokinetiky a farmakodynamiky pri vývoji antimikrobiálnych liekov“ (EMA/CHMP/594085/2015).

Dospelo sa k záveru, že negatívny pomer prínosu a rizika majú tieto indikácie fosfomycínu trometamolu:

- **Pooperačná liečba UTI**

Nie sú dostupné žiadne relevantné údaje týkajúce sa používania fosfomycínu pri pooperačných infekciách. Diskutovanými publikáciami sú všetky retrospektívne prehľady nekontrolovaných klinických skúšaní alebo pozorovacích či kohortových štúdií. Neposkytujú žiadne dôkazy na odôvodnenie používania fosfomycínu pri pooperačných infekciách močových ciest. Neboli predložené žiadne ďalšie relevantné klinické údaje, ktoré by výboru CHMP umožnili dospieť k záveru o pozitívnom pomere prínosu a rizika v súvislosti s používaním fosfomycínu pri pooperačnej liečbe UTI. Účinnosť pre túto indikáciu teda nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je preto negatívny.

- **Abundantná asymptomatická bakteriúria**

Z publikovaných, kontrolovaných alebo nekontrolovaných klinických štúdií alebo z publikovaných prehľadov skúmajúcich prínos perorálnej liečby fosfomycínom a/alebo možné riziká liečby fosfomycínom u pacientiek s asymptomatickou bakteriúriou nie sú dostupné žiadne údaje. Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti v tejto indikácii, bezpečnostný profil fosfomycínu a stav ochorenia sa pomer prínosu a rizika perorálnej liečby fosfomycínom pri liečbe asymptomatickej bakteriúrie považuje za negatívny.

- **Akútny bakteriálny uretrovezikálny syndróm**

Nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika pre použitie fosfomycínu v tejto indikácii. Účinnosť pre túto indikáciu teda nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je preto negatívny.

- **Nešpecifická uretritída**

Vzhľadom na nedostatok dostupných údajov na podporu použitia fosfomycínu trometamolu pri nešpecifickej uretritíde a vzhľadom na skutočnosť, že spektrum patogénov negonokokovej uretritídy (NGU) nie je citlivé na fosfomycín, výbor CHMP dospel k záveru, že účinnosť pre túto indikáciu je nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je negatívny.

- **Opakované UTI**

Na základe odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa dlhodobé používanie (6 – 12 mesiacov) fosfomycínu na prevenciu opakovaných infekcií dolných močových ciest nepovažuje za opodstatnené. Neboli identifikované presvedčivé údaje o účinnosti ani farmakokinetické/farmakodynamické údaje na podporu tejto multidávkovej indikácie. Účinnosť pre túto indikáciu teda nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je preto negatívny.

- **Periprocedurálna profylaxia (široká indikácia)**

Celkový prehľad dostupných vedeckých údajov naznačuje, že neexistujú dostatočné dôkazy na podporu širokej indikácie „Periprocedurálna profylaxia močových infekcií pred chirurgickými a transuretrálnymi diagnostickými postupmi“ z dôvodu metodických nedostatkov a rôznych dávok použitých v príslušných štúdiách. Účinnosť pre túto indikáciu preto nie je stanovená a pomer prínosu a rizika pre perorálne používanie fosfomycínu pri použití viacerých dávkovacích režimov je negatívny.

- **Akútne nekomplikované infekcie močových ciest u detí**

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje z klinických skúšaní vykonaných v prijateľnej kvalite metodologickej štúdie na odôvodnenie liečby akútnych nekomplikovaných infekcií močových ciest u detí vo veku 6 – 12 rokov jednou dávkou 2 g fosfomycínu trometamolu. Okrem toho nie sú splnené predpoklady potrebné na extrapoláciu dostupných údajov u dospelých na deti. Účinnosť pre túto indikáciu teda nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je negatívny.

- **Asymptomatická bakteriúria a akútna cystitída počas tehotenstva**

Dôkazy z klinických štúdií týkajúce sa perorálneho podávania fosfomycínu v podskupine tehotných žien sú z hľadiska bezpečnosti aj účinnosti v súčasnosti príliš obmedzené na stanovenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika, ktorý by odôvodňoval označenie v časti 4.1. Okrem toho nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy na určenie primeraného trvania liečby a dávky. Účinnosť pre túto indikáciu teda nie je stanovená a pomer prínosu a rizika je negatívny.

Z dôvodu podstatných rozdielov rôznych liekov v časti 4.3 výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné a harmonizoval kontraindikácie spojené s používaním fosfomycínu trometamolu. Výbor CHMP tiež preskúmal existujúce údaje o nežiaducich reakciách pozorovaných pri používaní fosfomycínu trometamolu. Výbor CHMP súhlasil s tým, že tieto riziká sa môžu minimalizovať pomocou príslušných upozornení a odporúčaní v informáciách o lieku. Nakoniec sa vykonali revízie častí 5.1 a 5.2 tak, aby odzrkadľovali súčasné farmakokinetické a farmakodynamické údaje vrátane hraničných hodnôt testovania citlivosti a prevalencie získanej rezistencie.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika fosfomycínu trometamolu 3 g granulátu na perorálny roztok zostáva za bežných podmienok používania pozitívny, pričom treba vziať do úvahy schválené zmeny v informáciách o lieku uvedené v prílohe III k stanovisku. Povolenia na uvedenie na trh sa majú zmeniť zodpovedajúcim spôsobom.

Výbor CHMP tiež dospel k záveru, že vzhľadom na vypustenie indikácie *Akútne nekomplikované infekcie močových ciest u detí* sa majú pozastaviť lieky obsahujúce fosfomycín 2 g granulát a podmienky na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe V stanoviska.

### **Fosfomycín vápenatý na perorálne použitie**

Fosfomycín vápenatý je schválený na liečbu infekcií močových ciest, nekomplikovaných gastrointestinálnych infekcií a dermatologických infekcií. Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku je dávka pre všetky tri indikácie u dospelých 500 mg – 1 g každých 8 hodín (1 – 2 kapsuly alebo 2 – 4 polievkové lyžice 5 ml suspenzie každých 8 hodín).

Z dôvodu rozdielov vo farmakokinetických vlastnostiach je obmedzený rozsah existujúcich údajov týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti fosfomycínu trometamolu, ktoré možno extrapolovať na fosfomycín vápenatý. Údaje o odporúčanej dávke fosfomycínu trometamolu nie sú aplikovateľné na fosfomycín vápenatý z dôvodu odlišnej farmakokinetiky. Okrem toho nie sú k dispozícii údaje, ktoré odôvodňujú uvedené odporúčanie týkajúce sa dávkovania fosfomycínu vápenatého (viaceré dávky).

Predložené údaje o koncentrácii fosfomycínu vápenatého v moči sú extrapolované z údajov uverejnených pre fosfomycín trometamol, a preto sa musia interpretovať opatrne.

Pokiaľ ide o predložené údaje o bezpečnosti, možno predpokladať, že bezpečnostný profil fosfomycínu trometamolu a fosfomycínu vápenatého je podobný, pravdepodobne s viacerými vedľajšími gastrointestinálnymi účinkami v dôsledku slabšej absorpcie fosfomycínu vápenatého.

Pre indikácie nekomplikovaných gastrointestinálnych infekcií a dermatologických infekcií nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o fosfomycíne vápenatej zo skúmania účinnosti a bezpečnosti a vhodného dávkového režimu. Keďže fosfomycín trometamol nie je pre tieto indikácie schválený,



extrapolácia údajov o fosfomycín trometamole na fosfomycín vápenatý nie je prijateľná. Celkovo sa musí dospieť k záveru, že v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by odôvodňovali používanie fosfomycínu vápenatého na liečbu gastrointestinálnej a dermatologickej infekcie.

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti a bezpečnosti pre indikácie liečby gastrointestinálnych a dermatologických infekcií výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika týchto indikácií je negatívny.

Pokiaľ ide o indikáciu „Liečba nekomplikovaných infekcií močových ciest (uUTI) u žien“, aj keď sú k dispozícii obmedzené údaje o farmakokinetike a účinnosti fosfomycínu vápenatého, výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na dostupné údaje a pozitívny bezpečnostný profil CaFO existujú dostatočné dôkazy na stanovenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika pre túto indikáciu. Vzhľadom na obmedzenia dostupných údajov však povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fosfomycín vápenatý na liečbu uUTI podliehajú predloženiu ďalších údajov na lepšiu charakterizáciu farmakokinetického profilu vrátane potvrdenia príslušnej dávky a účinnosti fosfomycínu vápenatého na liečbu uUTI u dospelých žien (pozri prílohu IV tohto stanoviska).

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fosfomycín vápenatý sa zaväzujú:

- predložiť výsledky plánovanej farmakokinetickej štúdie a farmakonineticú/farmakodynamickú/populačnú farmakokinetickú analýzu príslušnému vnútroštátnemu orgánu do 16 mesiacov od ukončenia postupu pri predložení podnetu a pred začatím skúšania z hľadiska non-inferiornosti,
- predložiť záverečný protokol štúdie pre skúšanie z hľadiska non-inferiornosti v indikácii uUTI u dospelých žien príslušnému vnútroštátnemu orgánu do 18 mesiacov od ukončenia postupu pri predložení podnetu so zohľadnením výsledkov farmakokinetickej štúdie a farmakoninetickej/farmakodynamickej/populačnej farmakokinetickej analýzy. Záverečný protokol štúdie sa má predložiť pred začiatkom skúšania z hľadiska non-inferiornosti.

Pokiaľ ide o fosfomycín trometamol, indikácia „akútnej nekomplikovanej infekcie močových ciest u detí“ bola uzavretá s negatívnym pomerom prínosu a rizika, pretože neexistovali dostatočné klinické dôkazy na podporu používania u detí. Vzhľadom na to, že v tejto populácii neboli pre fosfomycín vápenatý predložené žiadne ďalšie údaje, pomer prínosu a rizika pri liečbe uUTI u detí fosfomycínom vápenatým je negatívny.

### **Fosfomycín na intramuskulárne použitie**

Tento liek je indikovaný na liečbu infekcií genitourinárneho traktu, dýchacích ciest a tkanív spôsobených mikroorganizmami citlivými na fosfomycín (súhrn charakteristických vlastností lieku Fosfocina).

Počas postupu pri predložení podnetu však neboli na podporu tohto spôsobu podávania fosfomycínu predložené relevantné klinické údaje (vrátane farmakokinetických údajov, údajov o účinnosti a bezpečnosti) a k dispozícii nie sú dostatočné dôkazy týkajúce sa fosfomycínu na intramuskulárne použitie. Dostupné údaje o intramuskulárnom podaní fosfomycínu sú veľmi obmedzené, a preto intramuskulárne podanie fosfomycínu ako také nie je podľa publikovaných výsledkov doteraz uspokojivo podložené.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti sa pomer prínosu a rizika intramuskulárneho fosfomycínu považuje za negatívny. Výbor CHMP preto odporúča pozastaviť lieky obsahujúce fosfomycín na intramuskulárne použitie a podmienky na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe V stanoviska.

## Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce fosfomycín,
- výbor CHMP vzal na vedomie celkové údaje vrátane odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a počas ústneho vysvetlenia, ako aj výsledky konzultácie s pracovnou skupinou pre infekčné choroby.

### Fosfomycín prášok na infúzny roztok (intravenózný fosfomycín)

- Vzhľadom na dostupné klinické údaje a prijateľný bezpečnostný profil zostáva pomer prínosu a rizika pre fosfomycín prášok na infúzny roztok (intravenózný fosfomycín) pozitívny pri liečbe komplikovaných infekcií močových ciest, infekčnej endokarditídy, infekcií kostí a kĺbov, pneumónie získanej v nemocnici vrátane pneumónie súvisiacej s umelou ventiláciou, komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív, bakteriálnej meningitídy, komplikovaných intraabdominálnych infekcií a bakteriémie, ktorá sa vyskytuje, alebo je podozrenie, že sa vyskytla v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne látky, ktoré sa bežne odporúčajú na ich začiatočnú liečbu.
- Výbor CHMP považoval dostupné údaje za dostatočné na podporu revízie dávkovacieho režimu pre intravenózný fosfomycín v rôznych schválených indikáciách a podskupinách pacientov a zvažil tiež potrebu harmonizovať časť týkajúcu sa osobitných upozornení vrátane potreby pridať nové upozornenia pre kombinovanú liečbu a riziko preťaženia sodíkom. Výbor CHMP tiež preskúmal existujúce údaje o nežiaducich reakciách pozorovaných pri používaní intravenózneho fosfomycínu a dospel k záveru, že tieto riziká možno minimalizovať pomocou príslušných upozornení a odporúčaní v informáciách o lieku. Výbor takisto usúdil, že je potrebné aktualizovať aj farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informáciách o lieku.

### Fosfomycín trometamol granulát na perorálny roztok (2 g a 3 g)

- Pokiaľ ide o fosfomycín trometamol 3 g granulát na perorálny roztok, výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu a rizika zostáva pozitívny pri liečbe akútnej nekomplikovanej cystitídy u žien a dospievajúcich dievčat. Výbor CHMP dospel tiež k záveru o vhodnosti jednej dávky 3 g fosfomycín trometamolu pre túto indikáciu. V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika pri liečbe akútnych nekomplikovaných infekcií močových ciest u detí vo veku 6 – 12 rokov jednou 2 g dávkou fosfomycín trometamolu. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že je potrebné pozastaviť lieky obsahujúce fosfomycín 2 g granulát. Na zrušenie pozastavenia držitel' povolenia na uvedenie na trh predloží príslušné vedecké dôkazy s cieľom preukázať pozitívny pomer prínosu a rizika lieku v každej indikácii.
- Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika indikácie „Perioperačná antibiotická profylaxia v prípade transrektálnej biopsie prostaty (TRPB) u dospelých mužov“ je pozitívny za predpokladu, že držitel' (držitelia) povolenia na uvedenie na trh podrobnejšie charakterizuje (charakterizujú) dávkovanie dvoch dávok prostredníctvom získania ďalších dôkazov o farmakokinetike a farmakodynamike fosfomycín trometamolu 3 g pri tomto dávkovacom režime v tejto indikácii.
- Výbor CHMP dospel k záveru o harmonizácii kontraindikácií spojených s používaním fosfomycín trometamolu. Výbor CHMP tiež preskúmal existujúce údaje o nežiaducich reakciách pozorovaných pri používaní fosfomycín trometamol granulátu na perorálny roztok a dospel k záveru, že tieto riziká možno minimalizovať pomocou príslušných upozornení a odporúčaní

v informáciách o lieku. Výbor takisto usúdil, že je potrebné aktualizovať aj farmakokinetické a farmakodynamické údaje v informáciách o lieku.

#### Fosfomycín vápenatý na perorálne použitie

- Pokiaľ ide o fosfomycín vápenatý na perorálne použitie, výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na všetky dostupné údaje neboli stanovené účinnosť a bezpečnosť pre indikácie „liečba gastrointestinálnych a dermatologických infekcií“ a že pomer prínosu a rizika týchto indikácií je preto negatívny. Pokiaľ ide o liečbu nekomplikovaných infekcií močových ciest u žien, pomer prínosu a rizika tejto indikácie zostáva pozitívny pod podmienkou, že v povoleniach na uvedenie na trh bude podrobnejšie charakterizovaný farmakokinetický profil a potvrdí sa účinnosť fosfomycínu vápenatého pri liečbe nekomplikovaných infekcií močových ciest u dospelých žien.

#### Fosfomycín na intramuskulárne použitie

- Vzhľadom na nedostatočné údaje na stanovenie účinnosti a bezpečnosti výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre intramuskulárny fosfomycín je negatívny, a preto je potrebné pozastaviť tieto lieky. Na zrušenie pozastavenia držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušné vedecké dôkazy s cieľom preukázať pozitívny pomer prínosu a rizika lieku v každej indikácii.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika fosfomycín prášku na infúzny roztok ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor takisto usudzuje, že pomer prínosu a rizika fosfomycín 3 g granulátu na perorálny roztok ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a podmienky v povolení na uvedenie na trh. Aby sa ďalej podporilo dávkovanie v dvoch dávkach v indikácii „Perioperačná antibiotická profylaxia v prípade transrektálnej biopsie prostaty“ prostredníctvom získania ďalších dôkazov o farmakokinetike a farmakodynamike fosfomycínu trometamolu s týmto dávkovacím režimom v tejto indikácii, držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh uskutoční (uskutočnia) štúdiu vo fáze I u zdravých dobrovoľníkov vrátane farmakokineticko-farmakodynamických analýz a predloží (predložia) výsledky tejto štúdie.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh pre fosfomycín prášok na infúzny roztok a fosfomycín 3 g granulát na perorálny roztok.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor ďalej usudzuje, že pomer prínosu a rizika fosfomycínu vápenatého na perorálne použitie zostáva priaznivý za predpokladu podmienky v povolení na uvedenie na trh pre indikáciu liečby uUTI u dospelých žien. S cieľom podrobnejšie charakterizovať farmakokinetický profil a účinnosť fosfomycínu vápenatého pri liečbe nekomplikovaných infekcií močových ciest u žien držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh uskutoční (uskutočnia) farmakokinetickú štúdiu vrátane populačných farmakokinetických a farmakokineticko-farmakodynamických analýz a skúšanie z hľadiska non-inferiornosti v indikácii nekomplikovaných infekcií močových ciest u dospelých žien, a predloží (predložia) výsledky tejto štúdie.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh pre fosfomycín vápenatý na perorálne použitie.

Výbor okrem toho ďalej usudzuje, že pomer prínosu a rizika fosfomycínu na intramuskulárne použitie a fosfomycínu 2 g granulát na použitie ako perorálny roztok nie je priaznivý.

Výbor preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre fosfomycín na intramuskulárne použitie a fosfomycín 2 g granulát na použitie ako perorálny roztok.

Na zrušenie pozastavenia fosfomycínu na intramuskulárne použitie držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) primerané vedecké dôkazy na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku v každej indikácii.

Na zrušenie pozastavenia liekov obsahujúcich fosfomycín 2 g granulát na perorálny roztok držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh predloží (predložia) primerané vedecké dôkazy na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku v každej indikácii.