

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## **Znanstveni zaključki**

Zdravljenje bakterijskih okužb po vsem svetu omejuje globalno širjenje multirezistentnih (MDR – multidrug-resistant) ali zelo rezistentnih (XDR – extensively drug-resistant) grampozitivnih in gramnegativnih povzročiteljev bolezni in odsotnost razvoja novih antibiotikov, ki delujejo proti takšnim bakterijam MDR in XDR. Zato je potrebna uvedba alternativnih strategij zdravljenja, kot je vnovična ocena starejših antibiotikov, kot odziv na razvoj rezistence proti antibiotikom. V teh okoliščinah se je v zadnjih letih povečalo zanimanje za fosfomicin zaradi njegovega edinstvenega načina delovanja in kemijske strukture, zaradi katerih je navzkrižna rezistenca redka. To omogoča aditivno in sinergistično delovanje z drugimi antibiotiki. Poleg tega v državah članicah EU obstajajo pomembne razlike med informacijami o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo fosfomicin, zlasti pri odobrenih indikacijah in odmerjanju, zaradi katerih je potrebna uskladitev.

Na splošno je treba znova oceniti razmerje med koristmi in tveganji za odobrene indikacije ob upoštevanju trenutnega znanstvenega stanja. Poleg tega je treba znova oceniti ustrezne odmerke in trajanje zdravljenja za peroralne, intravenske in intramuskularne formulacije ter ustreznost informacij o varnosti in farmakoloških lastnostih.

7. decembra 2018 je nemški nacionalni pristojni organ (Bfarm) sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosil, naj oceni vpliv navedenih elementov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fosfomicin, ter izda priporočilo za to, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja**

Po pregledu vseh razpoložljivih podatkov in ob upoštevanju trenutne klinične prakse ter priporočil v trenutnih kliničnih smernicah je odbor CHMP menil, da je fosfomicin še vedno pomembna terapevtska možnost. Razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fosfomicin, so podrobno navedena spodaj.

### **Fosfomicin prašek za raztopino za infundiranje**

Za fosfomicin prašek za raztopino za infundiranje, ki je namenjen intravenski uporabi, razmerje med tveganji in koristmi pri naslednjih indikacijah v vseh starostnih skupinah ostaja pozitivno, kadar se oceni, da je uporaba protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje, neustrezna:

- **zapletene okužbe sečil (cUTI – complicated urinary tract infections)**

Čeprav so klinični podatki o intravenski uporabi fosfomicina pri zapletenih okužbah sečil omejeni, je odbor CHMP sklenil, da ima intravenski fosfomicin pozitivno razmerje med koristmi in tveganji pri zdravljenju zapletenih okužb sečil, če se upoštevajo ti klinični podatki v kombinaciji s farmakokinetičnimi lastnostmi fosfomicina (zlasti njegova porazdelitev v ledvice in sečni mehur), njegova učinkovitost proti povzročiteljem bolezni na sečilih (vključno z MDR) *in vitro* in sprejemljiv varnostni profil.

- **infektivni endokarditis (IE)**

Čeprav so podatki o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj omejeni, je odbor CHMP zaključil, da ima intravenski fosfomicin pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju bakterijskega endokarditisa, če se upoštevajo ti klinični podatki v kombinaciji s farmakokinetičnimi lastnostmi fosfomicina, njegovi dobri učinkovitosti proti povzročiteljem bolezni *in vitro* in njegov sprejemljiv varnostni profil.

- **okužbe kosti in sklepov**

Indikacijo okužbe kosti in sklepov podpirajo zadostni klinični podatki. Poleg tega fosfomicin dobro difundira v kostno tkivo, kjer dosega visoke koncentracije in kaže odlično delovanje proti glavnim povzročiteljem MSSA in MRSA, ima pa tudi sprejemljiv varnostni profil. Zato je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskega fosfomicina pri tej indikaciji pozitivno.

- **pljučnica, pridobljena v bolnišnici (HAP – hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico, povezano z respiratorjem (VAP – ventilator-associated pneumonia)**

Med indikacijami za intravenski fosfomicin so bolnišnične okužbe spodnjih dihal, okužbe dihal in pljučni abscesi. Pljučnice se na splošno razvrščajo v HAP, VAP in pljučnice, pridobljene v domačem okolju (CAP – community acquired pneumonia, ki predstavljajo ločene entitete.

Okužbe spodnjih dihal (zlasti HAP/VAP) predstavljajo smrtno nevarne bolezni, pri katerih je potrebna hitra uvedba antimikrobičnega zdravljenja.

Razpoložljivi klinični podatki, ki podpirajo uporabo fosfomicina pri pljučnicah HAP/VAP, izhajajo iz nenadzorovanih ali retrospektivnih študij, vendar če te podatke obravnavamo v kombinaciji z dobrim vstopom v pljučno tkivo, mikrobiološkim delovanjem proti povzročiteljem bolezni v spodnjih dihalih in sprejemljivim varnostnim profilom, odbor CHMP meni, da je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji pozitivno.

V nasprotju s tem so podatki, ki bi potrdili učinkovitost intravenskega fosfomicina pri zdravljenju pljučnic CAP, nezadostni. Zato je odbor CHMP sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskega fosfomicina za to indikacijo negativno.

- **zapletene okužbe mehke kože in mehkih tkiv (cSSTI – complicated soft skin and tissue infections)**

Čeprav so podatki o učinkovitosti pri zdravljenju cSSTI iz kliničnih preskušanj omejeni, je odbor CHMP zaključil, da ima intravenski fosfomicin pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji, če se upoštevajo ti klinični podatki v kombinaciji s farmakokinetičnimi lastnostmi fosfomicina (zlasti dobra porazdelitev v intersticijski tekočini ali mehkih tkivih), njegovi dobri *in vitro* učinkovitosti proti povzročiteljem cSSTI in njegov sprejemljiv varnostni profil.

- **bakterijski meningitis**

Med odobrenimi indikacijami za intravenski fosfomicin so bile okužbe osrednjega živčevja, kot so bakterijski meningitis, meningitis, encefalitis in možganski abscesi.

Klinični podatki o uporabi fosfomicina za zdravljenje okužb osrednjega živčevja so omejeni, vendar ob upoštevanju podatkov o farmakokinetičnih (dober prehod čez krvno-možgansko pregrado) in farmakodinamičnih (antimikrobno delovanje proti ustreznim povzročiteljem bolezni) lastnosti fosfomicina in njegovega sprejemljivega varnostnega profila, je odbor CHMP ocenil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji pozitivno.

- **zapletene intraabdominalne okužbe (cIAI – complicated intra-abdominal infections)**

Kljub omejenim dokazom je CHMP upošteval učinkovitost intravenskega fosfomicina, ugotovljeno pri zdravljenju cIAI v kombinaciji z drugimi antibiotiki na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov, protibakterijski spekter fosfomicina in njegovo potencialno uporabo pri zdravljenju intraabdominalnih abscesov, ki jih ni mogoče obravnavati kirurško. Odbor CHMP je upošteval tudi sprejemljiv varnostni profil in zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskega fosfomicina pri tej indikaciji pozitivno.

- **bakteriemija, ki je povezana ali domnevno povezana z katerimi koli zgoraj navedenimi okužbami**

Čeprav so klinični dokazi za učinkovitost intravenskega fosfomicina pri zdravljenju bakteremije zmerni, ob upoštevanju resnosti bolezni, dejstva, da je fosfomicin učinkovit proti večini kliničnih povzročiteljev bolezni, kot so *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. itd, in da dosega visoke ravni v serumu, ter tega, da je varnostni profil sprejemljiv, je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskega fosfomicina pri tej indikaciji pozitivno.

Odbor CHMP meni, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno pri naslednjih indikacijah:

- **okužbe zgornjih dihal in Otitis media**

Okužbe zgornjih dihal vključujejo različne bolezenske vzorce, pri katerih so udeležena zgornja dihalna, kot so bakterijski sinusitis, faringitis, laringitis ali otitis media.

Niso bili predloženi nobeni klinični podatki, ki bi učinkovito potrdili učinkovitost intravenskega fosfomicina pri indikacijah okužb zgornjih dihal. Poleg tega te okužbe ne spadajo med hude ali smrtno nevarne okužbe z omejenimi možnostmi zdravljenja, so samoomejujoče, ali pa jih je mogoče uspešno zdraviti z drugimi antibiotiki, kot je priporočeno v ustreznih smernicah.

Na splošno ob upoštevanju učinkovitosti intravenskega fosfomicina in značilnosti bolezni (blage in/ali samoomejujoče), odbor CHMP ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju okužb ušesa, nosu in grla negativno.

- **Okulistične okužbe**

Okulistične okužbe, kot je bakterijski konjunktivitis, so po navadi samoomejujoče bolezni, ki se običajno zdravijo s topičnimi antibiotiki. Ker te okužbe štejemo med blažje okužbe, ki jih je skladno z obstoječimi smernicami mogoče zdraviti s širokim spektrom topičnih antibiotikov, je uporaba fosfomicina pri zdravljenju teh okužb neustrezna.

Za uporabo intravenskega fosfomicina v kontekstu okulističnih okužb so na voljo le slabi klinični dokazi. Odbor CHMP je ugotovil, da učinkovitost pri teh indikacijah ni zadostno potrjena.

Na splošno je ob upoštevanju razpoložljivih podatkov za intravenski fosfomicin in značilnosti teh bolezni (blage in/ali samoomejujoče), razmerje med tveganji in koristmi pri teh indikacijah negativno.

- **Perioperativne okužbe**

Izraz perioperativna/postoperativna okužba ni medicinsko specifičen. Postoperativne okužbe so odvisne od vrste kirurškega posega in ključnih mikroorganizmov v posameznem delu telesa, zato imajo lahko različne značilnosti. Učinkovitost pri tej široki terapevtski indikaciji ni ugotovljena. Razmerje med tveganji in koristmi je torej negativno.

- **Indikacije, ki temeljijo na protibakterijskem delovanju in farmakokinetičnih lastnostih fosfomicina; indikacije, omejene na hude okužbe, ki jih povzročajo mikroorganizmi, opredeljeni kot dovzetni v farmakodinamiki in stafilokokni meningitis, odporen na meticilin**

Kar zadeva te tri indikacije, odbor CHMP meni, da niso opisane specifične indikacije, ki bi opredelile ciljno bolezen v okviru oddelka 4.1. To je zelo nespecifičen opis terapevtskih indikacij in ni skladen s *Smernicami za povzetke glavnih značilnosti zdravila* (revizija 2, 2009)

ali *Smernicami za oceno zdravil, indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Za to nespecifično indikacijo ni bila pokazana nikakršna klinična učinkovitost, zato je odbor CHMP sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi intravenskega fosfomicina pri tej indikaciji negativno.

- **Hude okužbe drugih organskih sistemov zaradi gramnegativnih povzročiteljev bolezni, dovzetnih za fosfomicin (glejte oddelek 5.1), z omejenimi terapevtskimi možnostmi**

Ta indikacija pokriva samo tarčno zdravljenje v primerih, kadar je dovzetnost za intravenski fosfomicin bila potrjena pred uporabo, in omejuje uporabo na okužbe, pri katerih je nabor primernih možnosti antimikrobičnega zdravljenja intrinzično omejen (npr. zaradi zmanjšane farmakokinetične dostopnosti tkiv pri hudih okužbah oči, ušesa, nosu in grla, prostate ali sečevoda s tvorbo abscesov ali brez nje). Čeprav je to lahko primerno pri izoliranih kliničnih primerih z omejenimi možnostmi zdravljenja in predstavlja potencialno klinično potrebo po intravenskem fosfomicinu, je odbor CHMP sklenil, da je ta indikacija preširoka in da so na voljo le omejeni klinični podatki, ki ne zadostujejo za potrditev učinkovitosti. Zato je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji negativno.

Odbor CHMP je pregledal tudi shemo odmerjanja intravenskega fosfomicina pri različnih odobrenih indikacijah in podskupinah bolnikov. Režim odmerjanja 12(16)–24 g/dan je utemeljen za vse predlagane indikacije pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starejših od 12 let, z normalnim delovanjem ledvic in majhno do zmerno ledvično okvaro, ob upoštevanju, da je treba pri potrjevanju obstoječega učinkovitega režima odmerjanja posamezni odmerek izbrati glede na resnost in mesto okužbe, bolnikovo klinično situacijo (delovanje organov, prenašanje, sočasne bolezni) in dovzetnost povzročitelja bolezni. Režim odmerjanja pri pediatrični populaciji je bil dodatno pregledan na podlagi pristopa k farmakokinetičnemu modeliranju in mora temeljiti na starosti in telesni masi. Treba je poudariti, da pristop k farmakokinetičnemu modeliranju (model NAD/ PBPK), uporabljen pri farmakokinetičnem modeliranju in simulaciji, kaže nekatere omejitve, zlasti glede variabilnosti. Zato se priporoča optimizacija farmakokinetičnih modelov. Ta posodobljeni model je treba upoštevati pri ponovnem izračunu farmakokinetičnih/farmakodinamičnih analiz pri pediatrični populaciji takoj, ko bo na voljo več kliničnih farmakokinetičnih podatkov (kooperacijski projekt GARDP).

Poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bila dodana nova opozorila o potrebi po kombiniranem zdravljenju, da se zmanjša tveganje za selekcijo za rezistenco in poudari potreba po spremljanju ravni natrija in kalija zaradi nevarnosti preobremenitve z natrijem, povezani z intravenskim infundiranjem fosfomicina.

Odbor CHMP je pregledal tudi obstoječe podatke o neželenih učinkih, ki so jih opazili pri uporabi intravenskega fosfomicina. Odbor se je strinjal, da je ta tveganja mogoče zmanjšati z ustreznimi opozorili in priporočili v informacijah o zdravilu. Nazadnje sta spremenjeni poglavji 5.1 in 5.2, tako da odražata trenutne farmakokinetične in farmakodinamične podatke, vključno z mejnimi vrednostmi pri testiranju dovzetnosti in prevalenco pridobljene rezistence.

Na koncu je odbor CHMP menil, da razmerje med koristmi in tveganji za fosfomicin prašek za raztopino za infundiranje ostaja pozitivno in da zanj veljajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, kot je določeno v Prilogi III k mnenju. Ustrezno je treba spremeniti dovoljenje za promet.

### **Trometamolijev fosfomicinat zrnca za peroralno raztopino (2 g in 3 g)**

Razmerje med tveganji in koristmi trometamolijevega fosfomicinata je pozitivno pri naslednjih indikacijah:

- **Nezapleteni cistitis pri ženskah in mladostnicah**

Razmerje med tveganji in koristmi trometamolijevega fosfomicinata pri indikaciji nezapletenega cistitisa pri ženskah in mladostnicah. Razpoložljivi podatki kažejo, da je ugotovljena učinkovitost fosfomicina pri zdravljenju cistitisa pri ženskah, ki niso noseče. Kratkotrajno zdravljenje z enkratnim odmerkom je povezano z visoko stopnjo sodelovanja pri zdravljenju, varnostni profil pa je sprejemljiv. Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja fosfomicina je tveganje za navzkrižno rezistenco sorazmerno majhno. Glede na razpoložljive znanstvene podatke je indikacija *zdravljenja nezapletenih okužb sečil (akutnega cistitisa) pri ženskah* z enkratnim odmerkom fosfomicina utemeljena.

Glede ustreznosti enkratnega odmerka 3 g trometamolijevega fosfomicinata za zdravljenje nezapletenega cistitisa pri ženskah pred menopavzo vsi razpoložljivi podatki, ki temeljijo na mikrobioloških in kliničnih dokazih, iz randomiziranih kliničnih preskušanj in metaanaliz trenutno kažejo, da je enkratni odmerek 3 g trometamolijevega fosfomicinata najustreznejši odmerek za zdravljenje akutnih nezapletenih okužb sečil pri ženskah in mladostnicah. Na podlagi razpoložljivih podatkov je utemeljeno, da se v informacije o zdravilu za peroralno uporabo fosfomicina ne vključi spodnja meja telesne mase 50 kg.

- **Perioperativna profilaksa z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate (TRPB – transrectal prostate biopsy) pri odraslih moških**

Odbor CHMP je zaključil, da so dokazi za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti fosfomicina pri široki indikaciji »Periproceduralna profilaksa okužb sečil pred kirurškimi in transuretalni diagnostičnimi postopki« nezadostni (glejte spodnjo razpravo o indikacijah z negativnim razmerjem med tveganji in koristmi trometamolijevega fosfomicinata).

Vendar pri ožji indikaciji »Perioperativna profilaksa z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate« odbor CHMP meni, da obstajajo zadostni dokazi, ki podpirajo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji.

Po TRPB se lahko pojavijo različni infekcijski zapleti, ki segajo od asimptomatične bakteriurije ali okužbe sečil do prostatitisa, včasih z možno bakteriemijo in sepso. Pri bolnikih, ki jim bodo izvedli TRPB, je priporočena profilaksa z antibiotiki, saj pomembno zmanjša pojav teh zapletov.

Predložene in pregledane so bile vse razpoložljive objave kliničnih študij različnih uroloških posegov, pri katerih je bil uporabljen fosfomicin. V vseh študijah so pokazali, da je trometamolijev fosfomicinat učinkovit pri preprečevanju infekcijskih zapletov po teh postopkih v režimu odmerjanja z dvema odmerkoma. Pregledali smo tudi tri neodvisne metaanalize, v katerih so primerjali učinkovitost trometamolijevega fosfomicinata z učinkovitostjo fluorokinolonov pri profilaktični uporabi pri TRPB. V vseh so zaključili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli trometamolijev fosfomicinat, verjetnost pojava okužb manjša.

Glede na koristi uporabe kemoprofilakse pri uroloških posegih, razpoložljive klinične podatke, prehod fosfomicina v prostato in majhno prevalenco rezistence pri *E. coli* (najpogostejši povzročitelj pri največjem številu okužb po TRPB), se ocenjuje, da je fosfomicin koristna terapevtska alternativa pri perioperativni profilaksi z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate, zlasti glede na vedno večjo rezistenco proti drugim zdravilom, zlasti fluorokinolonom, ki se običajno uporabljajo pri TRPB.

Predlagana shema odmerjanja z dajanjem prvega odmerka 3 ure pred začetkom postopka je dobro utemeljena. Vendar uporaba drugega odmerka 24 ur po postopku ni bila temeljito raziskana v predloženih farmakokinetičnih študijah. Poleg tega v nobeni izmed predloženih študij niso primerjali učinkovitosti režima z enim odmerkom fosfomicina in režima z dvema odmerkoma.

Shema z dvema odmerkoma v trenutnem odobrenem režimu odmerjanja, tj. vrečica s 3 g 3 ure pred postopkom in ena vrečica s 3 g 24 ur po postopku, ostaja sprejemljiva. Vendar so za potrditev

trenutnega režima potrebni dodatni dokazi, pri katerih bi primerjali uporabo režima z enim odmerkom fosfomicina in režim z dvema odmerkoma.

Nazadnje se ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi pri indikaciji »Perioperativna profilaksa z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate« pozitivno in je treba predložiti nadaljnje podatke, ki bolje opredelijo primernost sheme odmerjanja, izrecno študijo I. faze pri zdravih prostovoljcih, vključno s farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi analizami (glejte prilogo IV tega mnenja). Te farmakokinetične in farmakodinamične analize je treba izvesti ob upoštevanju »Smernic za uporabo farmakokinetike in farmakodinamike pri razvoju antimikrobičnih zdravil« (EMA/CHMP/594085/2015).

Odbor je zaključil, da imajo naslednje indikacije trometamolijevega fosfomicinata negativno razmerje med koristmi in tveganji:

- **Postoperativno zdravljenje okužb sečil**

Za uporabo fosfomicina pri postoperativnih okužbah ni ustreznih podatkov. Objave so obravnavale vse retrospektivne preglede nenadzorovanih kliničnih preskušanj ali opazovalnih ali kohortnih študij. Ne nudijo nobenega dokaza, ki bi utemeljil uporabo fosfomicina pri postoperativnih okužbah sečil. Niso bili predloženi nobeni drugi ustrezni klinični podatki, na podlagi katerih bi odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi uporabe fosfomicina pri postoperativnem zdravljenju okužb sečil pozitivno. Učinkovitost pri tej indikaciji torej ni ugotovljena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

- **Obsežna asimptomatična bakteriurija**

Na voljo ni nobenih podatkov v objavljenih nadzorovanih ali nenadzorovanih kliničnih študijah ali objavljenih pregledih, v katerih so raziskovali koristi peroralnega zdravljenja s fosfomicinom in/ali morebitna tveganja zdravljenja s fosfomicinom pri ženskah z asimptomatično bakteriurijo. Ob upoštevanju pomanjkanja podatkov o učinkovitosti pri tej indikaciji, varnostnega profila fosfomicina in stanja bolezni, se na splošno ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi peroralnega zdravljenja asimptomatične bakteriurije s fosfomicinom negativno.

- **Akutni bakterijski uretrovezikalni sindrom**

Na voljo ni nobenih podatkov, ki podpirajo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe fosfomicina pri tej indikaciji. Učinkovitost pri tej indikaciji torej ni ugotovljena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

- **Nespecifični uretritis**

Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov, ki podpirajo uporabo trometamolijevega fosfomicinata pri nespecifičnem uretritisu, in glede na dejstvo, da patogeni spekter negonokokalnega uretritisa (NGU) ni občutljiv na fosfomicin, je odbor CHMP zaključil, da učinkovitost pri tej indikaciji ni potrjena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

- **Ponavljajoče se okužbe sečil**

Na podlagi odzivov imetnikov dovoljenja za promet je ugotovljeno, da dolgotrajna uporaba (6–12 mesecev) fosfomicina pri preprečevanju ponavljajočih se okužb spodnjih sečil ni utemeljena. Niso bili identificirani nobeni prepričljivi podatki o učinkovitosti ali farmakokinetični/farmakodinamični podatki, ki bi podprli uporabo večkratnih odmerkov pri tej indikaciji. Učinkovitost pri tej indikaciji torej ni ugotovljena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

- **Periproceduralna profilaksa (široka indikacija)**

Splošni pregled razpoložljivih znanstvenih podatkov kaže, da ni zadostnih dokazov, ki bi podprli široko indikacijo »Periproceduralna profilaksa okužb sečil pred kirurškimi in transuretalnimi

diagnostičnimi postopki«, zaradi metodoloških omejitev in različnih odmerkov, ki so jih uporabili v posameznih študijah. Zato učinkovitost za to indikacijo ni ugotovljena, razmerje med koristmi in tveganji pri peroralni uporabi fosfomicina pri režimih odmerjanja z večkratnimi odmerki pa je negativno.

- **Akutne nezapletene okužbe sečil pri otrocih**

Trenutno ni zadostnih podatkov iz kliničnih preskušanj, izvedenih z ustrezno metodološko kakovostjo študij, ki bi utemeljili zdravljenje akutnih nezapletenih okužb sečil pri otrocih, starih 6–12 let z enkratnim odmerkom 2 g trometamolijevega fosfomicinata. Poleg tega nujne predpostavke za ekstrapolacijo razpoložljivih podatkov pri odraslih na otroke niso izpolnjene. Učinkovitost pri tej indikaciji torej ni ugotovljena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

- **Asimptomatična bakteriurija in akutni cistitis med nosečnostjo**

Dokazi iz kliničnih študij o uporabi peroralnega fosfomicina pri podpopulaciji nosečnic so glede varnosti in učinkovitosti trenutno preveč omejeni, da bi potrdili pozitivno razmerje med koristmi in tveganji, ki bi utemeljilo označevanje v poglavju 4.1. Poleg tega ni zadostnih razpoložljivih dokazov za določitev ustreznega trajanja zdravljenja in odmerka. Učinkovitost pri tej indikaciji torej ni ugotovljena, razmerje med tveganji in koristmi pa je negativno.

Zaradi bistvenih razlik v poglavju 4.3 pri različnih zdravilih je odbor CHMP pregledal trenutno razpoložljive podatke in poenotil kontraindikacije, povezane z uporabo trometamolijevega fosfomicinata. Odbor CHMP je pregledal tudi obstoječe podatke o neželenih učinkih, ki so jih opazili pri uporabi trometamolijevega fosfomicinata. Odbor se je strinjal, da je ta tveganja mogoče zmanjšati z ustreznimi opozorili in priporočili v informacijah o zdravilu. Spremenjeni sta poglavji 5.1 in 5.2, tako da odražata trenutne farmakokinetične in farmakodinamične podatke, vključno z mejnimi vrednostmi pri testiranju dovzetnosti in prevalenco pridobljene rezistence.

Odbor CHMP je tako zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji za trometamolijev fosfomicinat 3 g zrnca za peroralno raztopino ostaja pozitivno pri normalnih pogojih uporabe, ob upoštevanju dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu, kot je določeno v Prilogi III k mnenju. Ustrezno je treba spremeniti dovoljenja za promet.

Odbor CHMP je zaključil tudi, da je treba zaradi brisanja indikacije *Akutne nezapletene okužbe sečil pri otrocih* zdravila, ki vsebujejo fosfomicin 2 g granule, začasno preklicati, dokler se ne izpolnijo pogoji za umaknitev začasnega preklica, navedeni v Prilogi V tega mnenja.

### **Kalcijev fosfomicinat za peroralno uporabo**

Kalcijev fosfomicinat je odobren za zdravljenje okužb sečil, nezapletenih okužb prebavil in dermatoloških okužb. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da je odmerek za vse tri indikacije pri odraslih 500 mg – 1 g vsakih 8 ur (1–2 kapsuli ali 2–4 žlice po 5 ml suspenzije vsakih 8 ur).

Zaradi razlik v farmakokinetičnih lastnostih je obseg obstoječih podatkov o varnosti in učinkovitosti trometamolijevega fosfomicinata, ki jih je mogoče ekstrapolirati na kalcijev fosfomicinat, omejen. Zaradi različne farmakokinetike podatki o priporočenem odmerku trometamolijevega fosfomicinata ne veljajo za kalcijev fosfomicinat. Poleg tega podatki, ki utemeljujejo priporočeno priporočilo za odmerjanje kalcijevega fosfomicinata (pri večkratnih odmerkih), niso na voljo.

Predloženi podatki, ki se nanašajo na koncentracijo kalcijevega fosfomicinata v urinu, so ekstrapolirani iz podatkov, objavljenih za trometamolijev fosfomicinat, in jih je zato treba tolmačiti previdno.



Glede na predložene podatke o varnosti bi lahko predpostavili, da sta varnostna profila trometamolijevega fosfomicinata in kalcijevega fosfomicinata podobna, z verjetno več neželenimi učinki pri kalcijevem fosfomicinatu zaradi njegove slabše absorpcije.

Za kalcijev fosfomicinat pri indikacijah nezapletenih okužb prebavil in dermatoloških okužb ni na voljo nobenih kliničnih podatkov o raziskavah učinkovitosti in varnosti ter ustreznega režima odmerjanja. Ker trometamolijev fosfomicinat ni odobren za te indikacije, podatkov za trometamolijev fosfomicinat ni mogoče ekstrapolirati na kalcijev fosfomicinat. Treba je skleniti, da trenutno ni razpoložljivih podatkov, ki bi utemeljili uporabo kalcijevega fosfomicinata za zdravljenje okužb prebavil in dermatoloških okužb.

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti pri indikacijah zdravljenja okužb prebavil in dermatoloških okužb, je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikacijah negativno.

Glede indikacije »Zdravljenje nezapletenih okužb sečil (uUTI) pri ženskah«, čeprav so na voljo omejeni podatki o farmakokinetiki in učinkovitosti kalcijevega fosfomicinata, je odbor CHMP zaključil, da glede na razpoložljive podatke in varnostni profil CaFO obstajajo zadostni dokazi, da se ugotovi pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za to indikacijo. Vendar je treba zaradi omejitev razpoložljivih podatkov pri dovoljenjih za promet z zdravili, ki vsebujejo kalcijev fosfomicinat, za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, predložiti dodatne podatke, ki bolje opredelijo farmakokinetični profil, vključno s potrditvijo ustreznega odmerka in učinkovitostjo kalcijevega fosfomicinata pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri odraslih ženskah (glejte prilogo IV tega mnenja).

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo kalcijev fosfomicinat, se morajo zavezati:

- da bodo predložili rezultate načrtovane farmakokinetične študije in analize farmakokinetike/farmakodinamike/populacijske farmakokinetike nacionalnemu pristojnemu organu v 16 mesecih po dokončanju napotitvenega postopka in pred začetkom preskušanja neinferiornosti,
- da bodo nacionalnemu pristojnemu organu predložili končni protokol študije za preskušanje neinferiornosti pri indikaciji nezapletenih okužb sečil pri odraslih ženskah 18 mesecev po dokončanju napotitvenega postopka ter pri tem upoštevali rezultate farmakokinetične študije in analize farmakokinetike/farmakodinamike/populacijske farmakokinetike. končni protokol študije je treba predložiti pred začetkom preskušanja neinferiornosti.

Pri trometamolijevem fosfomicinatu je bilo ugotovljeno, da ima indikacija »akutna nezapletena okužba sečil pri otrocih« negativno razmerje med tveganji in koristmi, ker so bili klinični podatki, ki bi podprli uporabo pri otrocih, nezadostni. Glede na to, da niso bili predloženi nobeni dodatni podatki za kalcijev fosfomicinat pri tej populaciji, je pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil s kalcijevim fosfomicinatom pri otrocih razmerje med tveganji in koristmi negativno.

### **Fosfomicin za intramuskularno uporabo**

To zdravilo je indicirano za zdravljenje okužb urogenitalnega trakta, dihal in tkiv, ki jih povzročajo mikroorganizmi, občutljivi na fosfomicin (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fosfocina).

Vendar ustrezni klinični podatki (vključno s podatki o farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti), ki bi podprli to pot uporabe fosfomicina, niso bili predloženi med napotitvijo in ni dokazov, ki se nanašajo na intramuskularno uporabo fosfomicina. Razpoložljivi podatki o intramuskularni uporabi fosfomicina so zelo redki, zato do sedaj objavljeni podatki ne podpirajo intramuskularne uporabe fosfomicina.

Ob upoštevanju vsega navedenega je razmerje med koristmi in tveganji pri intramuskularni uporabi fosfomicina negativno. Odbor CHMP zato predlaga začasni preklic zdravil s fosfomicinom za

intramuskularno uporabo, dokler se ne izpolnijo pogoji za umaknitev začasnega preklica dovoljenja za promet, navedeni v prilogi V tega mnenja.

### **Razlogi za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo fosfomicin.
- Odbor CHMP je upošteval vse podatke, vključno z odgovori, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravili predložili pisno in med ustno obrazložitvijo, ter izide posveta z delovno skupino za nalezljive bolezni.

#### Fosfomicin prašek za raztopino za infundiranje (intravenski fosfomicin)

- Ob upoštevanju razpoložljivih kliničnih podatkov in sprejemljivega varnostnega profila razmerje med tveganji in koristmi fosfomicina praška za raztopino za infundiranje (intravenskega fosfomicina) ostaja pozitivno za zdravljenje zapletenih okužb sečil, infektivnega endokarditisa, okužb kosti in sklepov, pljučnice, pridobljene v bolnišnici, vključno s pljučnico, povezano z respiratorjem, zapletenih okužb mehke kože in tkiv, bakterijskega meningitisa, zapletenih intraabdominalnih okužb in bakteriemije, ki je povezana ali domnevno povezana s katero koli izmed zgoraj navedenih okužb, kadar uporaba protimikrobnih zdravil, ki so običajno priporočena za njihovo začetno zdravljenje, ni primerna.
- Odbor CHMP je ocenil, da razpoložljivi podatki zadostno podpirajo spremembe režima odmerjanja intravenskega fosfomicina pri različnih odobrenih indikacijah in podpopulacijah bolnikov, ter potrebo po uskladitvi poglavja o posebnih opozorilih, vključno s potrebo po dodajanju novega opozorila za kombinirano zdravljenje in tveganje za preobremenitev z natrijem. Odbor CHMP je pregledal tudi obstoječe podatke o neželenih učinkih, ki so jih opazili pri intravenski uporabi fosfomicina, in je zaključil, da je ta tveganja mogoče zmanjšati z ustreznimi opozorili in priporočili v informacijah o zdravilu. Odbor CHMP je tudi ocenil, da je treba posodobiti farmakokinetične in farmakodinamične podatke v informacijah o zdravilu;

#### Trometamolijev fosfomicinat zrnca za peroralno raztopino (2 g in 3 g)

- Glede trometamolijevega fosfomicinata 3 g zrnca za peroralno raztopino je odbor CHMP ocenil, da pri zdravljenju akutnega nezapletenega cistitisa pri ženskah in mladostnicah razmerje med tveganji in koristmi ostane pozitivno. Odbor CHMP je tudi sprejel odločitev glede ustreznosti enkratnega odmerka 3 g trometamolijevega fosfomicinata za to indikacijo. Trenutno ni zadostnih podatkov, ki bi potrdili pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri zdravljenju akutnih nezapletenih okužb sečil pri otrocih, starih 6–12 let z enkratnim odmerkom 2 g trometamolijevega fosfomicinata. Odbor CHMP je torej zaključil, da je treba zdravila, ki vsebujejo fosfomicin 2 g zrnca, začasno preklicati. Za umik začasnega preklica mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki bodo pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila pri kateri koli indikaciji.
- Odbor CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za indikacijo »Perioperativna profilaksa z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate pri odraslih moških« pozitivna, ter da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom dodatno opredeliti odmerjanje z dvema odmerkoma tako, da pridobijo dodatne dokaze o farmakokinetiki in farmakodinamiki trometamolijevega fosfomicinata 3 g pri tem režimu odmerjanja za to indikacijo.
- Odbor CHMP je sprejel sklep o uskladitvi kontraindikacij, povezanih z uporabo trometamolijevega fosfomicinata. Odbor CHMP je pregledal tudi obstoječe podatke o neželenih

učinkih, ki so jih opazili pri uporabi trometamolijevega fosfomicinata zrnca za peroralno raztopino, in je zaključil, da je ta tveganja mogoče zmanjšati z ustreznimi opozorili in priporočili v informacijah o zdravilu. Menilje tudi, da je treba posodobiti farmakokinetične in farmakodinamične podatke v informacijah o zdravilu;

#### Kalcijev fosfomicinat za peroralno uporabo

- Glede kalcijevega fosfomicinata za peroralno uporabo je odbor CHMP zaključil, da glede na vse razpoložljive podatke učinkovitost in varnost za indikacije »zdravljenja okužb prebavil in dermatoloških okužb« nista ugotovljeni, zato je razmerje med tveganji in koristmi za te indikacije negativno. Glede zdravljenja nezapletenih okužb sečil pri ženskah je razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji ostaja pozitivno, vendar morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom dodatno opredeliti farmakokinetični profil in potrditi učinkovitost kalcijevega fosfomicinata pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri odraslih ženskah.

#### Fosfomicin za intramuskularno uporabo

- Glede na nezadostne podatke, ki bi potrdili varnost in učinkovitost, je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji pri intramuskularnem fosfomicinu negativno in da je treba torej ta zdravila začasno preklicati. Za umik začasnega preklica mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki bodo pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila pri kateri koli indikaciji.

### **Mnenje odbora CHMP**

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi fosfomicina praška za raztopino za infundiranje še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Glede na zgoraj navedeno odbor tudi meni, da je razmerje med tveganji in koristmi fosfomicina 3 g zrnca za peroralno raztopino še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in pogoji v dovoljenju za promet. Da bi dodatno podprli odmerjanje z dvojnimi odmerki pri indikaciji »Perioperativna profilaksa z antibiotiki pri transrektalni biopsiji prostate« morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom s pridobivanjem dodatnih dokazov o farmakokinetiki in farmakodinamiki trometamolijevega fosfomicinata pri tem režimu odmerjanja pri tej indikaciji izvesti ter predložiti rezultate študije I. faze pri zdravih prostovoljcih, vključno z analizo farmakokinetike in farmakodinamike.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo fosfomicin prašek za raztopino za infundiranje in fosfomicin 3 g zrnca za peroralno raztopino.

Poleg tega, ob upoštevanju navedenega, odbor ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi kalcijevega fosfomicinata za peroralno uporabo še naprej ugodno, če se upoštevajo pogoji iz dovoljenja za promet za indikacijo zdravljenja nezapletenih okužb sečil pri odraslih ženskah. Da bi dodatno opredelili farmakokinetični profil in učinkovitost kalcijevega fosfomicinata pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah, morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije farmakokinetike, vključno z analizami populacijske farmakokinetike in farmakokinetičnimi/farmakodinamičnimi analizami, ter preskušanja neinferiornosti pri indikaciji nezapletene okužbe sečil pri odraslih ženskah.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kalcijev fosfomicinat za peroralno uporabo.

Poleg tega odbor tudi meni, da razmerje med tveganji in koristmi fosfomicina za intramuskularno uporabo in fosfomicina 2 g zrnca za peroralno raztopino ni ugoden.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES odbor priporoča začasni preklic dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo fosfomicin za intramuskularno uporabo in fosfomicin 2 g zrnca za peroralno raztopino.

Da bi umaknili začasni preklic dovoljenja za fosfomicin za intramuskularno uporabo, morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki kažejo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravila pri kateri koli indikaciji.

Da bi umaknili začasni preklic dovoljenja za zdravila, ki vsebujejo fosfomicin 2 g zrnca za peroralno raztopino, morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki kažejo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravila pri kateri koli indikaciji.