

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Världen över försvåras behandlingen av bakterieinfektioner av den globala spridningen av multiresistenta (MDR) eller extremt resistenta (XDR) grampositiva och gramnegativa patogener och den bristande utvecklingen av nya antibiotika som är aktiva mot sådana multiresistenta och extremt resistenta bakterier. Alternativa behandlingsstrategier behöver därför införas som motåtgärd mot utvecklingen av antimikrobiell resistens, t.ex. omprövning av äldre antibiotika. Intresset för fosfomycin har ökat under senare år eftersom denna substans har en unik verkningsmekanism och en kemisk struktur som gör korsresistens ovanligt. Tack vare dessa egenskaper möjliggörs en additiv och synergistisk verkan med andra antibiotika. Dessutom finns det betydande skillnader mellan produktinformationerna för fosfomycin-innehållande läkemedel i EU:s medlemsstater som motiverar en harmonisering, särskilt när det gäller godkända indikationer och dosering.

Nytta-riskförhållandet vid de godkända indikationerna behöver omvärderas generellt med tanke på aktuella vetenskapliga kunskaper. Dessutom måste lämplig dos och behandlingstid för perorala, intravenösa och intramuskulära beredningar bedömas på nytt, liksom om informationen om säkerhet och farmakologiska egenskaper är tillräcklig.

Den 7 december 2018 inledde därför den tyska behöriga myndigheten (Bfarm) ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och uppmanade CHMP att bedöma hur ovannämnda faktorer påverkar nytta-riskförhållandet för fosfomycin-innehållande läkemedel, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Efter att ha granskat alla tillgängliga data och beaktat aktuell klinisk praxis och rekommenderade kliniska riktlinjer, fann CHMP att fosfomycin på det hela taget fortfarande är ett viktigt behandlingsalternativ. Nyttariskförhållandet för fosfomycin-innehållande läkemedel beskrivs närmare nedan.

Fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning

Fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning, avsedd för intravenös (i.v.) administrering, har ett fortsatt positivt nytta-riskförhållande vid följande indikationer i alla åldersgrupper, i de fall det anses olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för den inledande behandlingen:

- **Komplicerade urinvägsinfektioner**

Även om kliniska data om användning av i.v. fosfomycin vid komplicerade urinvägsinfektioner är begränsade, drog CHMP slutsatsen att i.v. fosfomycin har ett positivt nytta-riskförhållande vid komplicerade urinvägsinfektioner när dessa kliniska data beaktas tillsammans med fosfomycins farmakokinetiska egenskaper (särskilt dess distributionen till njurar och urinblåsa), dess goda *in vitro*-aktivitet mot urinvägspatogener (inklusive multiresistenta sådana) och dess godtagbara säkerhetsprofil.

- **Infektiös endokardit**

Även om effektdata från kliniska prövningar är begränsade drog CHMP slutsatsen att i.v. fosfomycin har ett positivt nytta-riskförhållande vid behandling av bakteriell endokardit när dessa kliniska data beaktas tillsammans med fosfomycins farmakokinetiska egenskaper, dess goda *in vitro*-aktivitet mot sjukdomsframkallande patogener och dess godtagbara säkerhetsprofil.

- **Skelett- och ledinfektioner**

Indikationen skelett- och ledinfektioner har stöd av tillräckliga kliniska data. Fosfomycin sprids väl in i benvävnaden där det når höga koncentrationer, har utmärkt verkan mot de viktigaste sjukdomsframkallande patogenerna MSSA och MRSA samt en godtagbar säkerhetsprofil. CHMP ansåg därför att i.v. fosfomycin har ett positivt nytta-riskförhållande vid denna indikation.

- **Sjukhusförvärvad pneumoni (HAP), inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)**

Vårdrelaterade nedre luftvägsinfektioner, luftvägsinfektioner och lungabscesser fanns bland indikationerna för i.v. fosfomycin. Pneumoni delas generellt in i HAP, VAP och samhällsförvärvad pneumoni (CAP), som utgör åtskilda begrepp.

Nedre luftvägsinfektioner (särskilt HAP/VAP) är livshotande tillstånd som kräver snabb insättning av antimikrobiell behandling.

Även om tillgängliga kliniska data som stöder användning av fosfomycin vid HAP/VAP kommer från okontrollerade eller retrospektiva studier, anser CHMP att nytta-riskförhållandet vid denna indikation är positivt när dessa data beaktas tillsammans med läkemedlets goda penetration i lungvävnaden, dess mikrobiologiska aktivitet mot patogener i de nedre luftvägarna och dess godtagbara säkerhetsprofil.

Däremot finns det inte tillräckliga data för att fastställa effekten av i.v. fosfomycin för behandling av CAP. CHMP ansåg därför att nytta-riskförhållandet för i.v. fosfomycin vid denna indikation är negativt.

- **Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner**

Även om effektdata från kliniska prövningar är begränsade när det gäller behandling av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, drog CHMP slutsatsen att i.v. fosfomycin har ett positivt nytta-riskförhållande vid denna indikation när dessa kliniska data beaktas tillsammans med fosfomycins farmakokinetiska egenskaper (särskilt en god distribution till interstitialvätskan i mjukvävnaderna), dess goda *in vitro*-aktivitet mot sjukdomsframkallande patogener vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, samt dess godtagbara säkerhetsprofil.

- **Bakteriell meningit**

Bland godkända indikationer för i.v. fosfomycin fanns CNS-infektioner som bakteriell meningit, meningit, encefalit och hjärnabscess.

Kliniska data om användning av fosfomycin vid CNS-infektioner är begränsade, men i kombination med farmakokinetiska data (god penetration genom blod-hjärnbarriären) och farmakodynamiska egenskaper (antimikrobiell aktivitet mot relevanta patogener) för fosfomycin samt dess godtagbara säkerhetsprofil, ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet vid denna indikation är positivt.

- **Komplicerade intraabdominella infektioner**

Trots begränsade belägg betraktade CHMP effekten av i.v. fosfomycin som fastställd vid behandling av komplicerade intraabdominella infektioner i kombination med andra antibakteriella medel baserat på tillgängliga kliniska data, fosfomycins antibakteriella spektrum samt dess potentiella användning för behandling av intraabdominella abscesser som inte kan åtgärdas kirurgiskt. CHMP beaktade även dess godtagbara säkerhetsprofil och drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för i.v. fosfomycin vid denna indikation är positivt.

- **Bakteriemi i samband med, eller som misstänks ha samband med, någon av ovan angivna infektioner**

Även om det finns måttliga kliniska belägg för effekten av i.v. fosfomycin för behandling av bakteriemi, drog CHMP slutsatsen att nytt-risikförhållandet för i.v. fosfomycin är positivt vid denna indikation med tanke på tillståndets allvar, att fosfomycin har effekt mot de flesta kliniskt relevanta patogener såsom *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* med flera, att läkemedlet når höga serumnivåer och att det har en godtagbar säkerhetsprofil.

Vid följande indikationer ansåg CHMP att nytta-risikförhållandet är negativt:

- **Övre luftvägsinfektioner och mediaotit**

Övre luftvägsinfektioner inbegriper olika sjukdomar i de övre luftvägarna, t.ex. bakteriell sinuit, faryngit, laryngit och mediaotit.

Inga kliniska data har lämnats in som ger tillräckligt stöd för effekten av i.v. fosfomycin vid indikationen övre luftvägsinfektioner. Dessa infektioner anses inte heller vara allvarliga eller livshotande infektioner med begränsade behandlingsmöjligheter och är antingen självbegränsande eller behandlingsbara med andra antibiotika enligt rekommendation i respektive riktlinjer.

Med beaktande av effekten av i.v. fosfomycin och sjukdomarnas särdrag (lindriga och/eller självbegränsande) anser CHMP på det hela taget att nytta-risikförhållandet vid behandling av öron-, näsa- halsinfektioner är negativt.

- **Oftalmologiska infektioner**

Oftalmologiska infektioner som bakteriell konjunktivit är oftast självbegränsande sjukdomar som kan behandlas med topikala antibiotika. Eftersom dessa infektioner anses vara lindriga infektioner som kan lokalbehandlas med ett stort antal antibiotika i enlighet med gällande riktlinjer, anses användning av fosfomycin vid dessa infektioner som olämpligt.

Det finns endast svaga kliniska belägg för användning av i.v. fosfomycin vid oftalmologiska infektioner. CHMP ansåg inte att effekten vid dessa indikationer hade fastställts tillräckligt väl.

Med beaktande av tillgängliga data om i.v. fosfomycin och sjukdomarnas särdrag (lindriga och/eller självbegränsande) är på det hela taget nytta-risikförhållandet vid dessa indikationer negativt.

- **Perioperativa infektioner**

Begreppet perioperativ/postoperativ infektion betraktas som ett medicinskt ospecifikt begrepp. Postoperativa infektioner är beroende av typen av operation och de viktigaste patogenerna i respektive kroppsdel och kan därför vara av olika karaktär. Effekten vid denna breda terapeutiska indikation har inte fastställts. Följaktligen bedöms nytta-risikförhållandet vara negativt.

- **Indikationer baserade på fosfomycins antibakteriella aktivitet och farmakokinetiska egenskaper, indikationer begränsade till allvarliga infektioner orsakade av mikroorganismer som i farmakodynamiska studier bedömts vara känsliga, samt meningit orsakad av meticillinresistenta stafylokocker**

När det gäller dessa tre indikationer ansåg CHMP att inga specifika indikationer hade beskrivits som kunde definiera målsjukdomen i avsnitt 4.1. Detta ansågs därför vara en mycket ospecifik

beskrivning av de terapeutiska indikationerna som varken följer riktlinjerna för produktresuméer (rev. 2, 2009) eller *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* (riktlinjer för bedömning av läkemedel avsedda för behandling av bakterieinfektioner) (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Ingen klinisk effekt har påvisats vid denna ospecifika indikation, varför CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för i.v. fosfomycin vid denna indikation är negativt.

- **Allvarliga infektioner i andra organsystem orsakade av fosfomycinkänsliga gramnegativa patogener (se avsnitt 5.1) med begränsade behandlingsalternativ**

Denna indikation täcker endast den målriktade behandlingen när känsligheten för i.v. fosfomycin har bekräftats före administrering, och användningen är begränsad till infektioner där arsenalen av lämpliga antimikrobiella behandlingsalternativ verkligen är begränsad (t.ex. på grund av minskad farmakokinetisk penetration till vävnaden vid allvarliga infektioner i ögon, öron-näsa-hals, prostata eller gallgångar, med eller utan abscess). Även om detta kan gälla i enskilda kliniska situationer med begränsade behandlingsalternativ och därmed utgör ett potentiellt kliniskt behov av i.v. fosfomycin, drog CHMP slutsatsen att indikationen är alltför bred och att det endast finns begränsade kliniska data som är otillräckliga för att fastställa effekt. Nyttariskförhållandet vid denna indikation är därför negativt.

CHMP granskade även doseringsschemat för intravenöst fosfomycin vid de olika godkända indikationerna och underpopulationerna av patienter. Ett doseringsschema på 12(16)-24 gram/dag kan motiveras för alla föreslagna indikationer hos vuxna patienter och ungdomar över 12 år med normal njurfunktion och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, med beaktande av att den individuella dosen måste väljas beroende på infektionens allvar och plats, patientens kliniska situation (organfunktion, tolerabilitet, samsjuklighet) och patogenets känslighet, samtidigt som man kontrollerar att det finns effektiva doseringsscheman. Doseringsrekommendationen för pediatrika patienter granskades ytterligare baserat på farmakokinetisk modellering och ska bestämmas utifrån ålder och kroppsvikt. Det bör noteras att de metoder för PK-modellering (NAD/PBPK-modell) som användes för PK-modellering och simulering har vissa begränsningar, särskilt när det gäller variabilitet. Optimering av PK-modellerna rekommenderas därför. Denna uppdaterade modell ska övervägas för en förnyad beräkning av PK/PD-analyserna för den pediatrika populationen så snart det finns fler kliniska PK-data (GARDP-samarbetsprojektet).

Nya varningar har lagts till i avsnitt 4.4 i produktresumén om behovet av kombinationsterapi för att minska risken för selektion för resistens och även för att betona att natrium- och kaliumnivåerna måste övervakas på grund risken för natriumöverskott vid infusion av i.v. fosfomycin.

CHMP granskade också befintliga data om biverkningar som observerats vid användning av intravenöst fosfomycin. CHMP enades om att dessa risker kan minimeras genom att lämpliga varningar och rekommendationer förs in i produktinformationen. Slutligen gjordes ändringar i avsnitten 5.1 och 5.2 för att återge aktuella farmakokinetiska och farmakodynamiska data, inklusive brytpunkter för resistensbestämning och prevalens för förvärvad resistens.

Sammanfattningsvis anser CHMP att nytta-riskförhållandet för fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning, är fortsatt positivt om de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen enligt bilaga III till yttrandet. Godkännandena för försäljning ska ändras på motsvarande sätt.

Fosfomycintrometamol granulat till oral lösning (2 gram och 3 gram)

Nyttariskförhållandet för fosfomycintrometamol anses vara positivt vid följande indikationer:

- **Okomplicerad cystit hos kvinnor och tonårsflickor**

Nytta-riskförhållandet för fosfomycintrometamol anses vara positivt vid indikationen okomplicerad cystit hos kvinnor och tonårsflickor. Tillgängliga data visar att effekt av fosfomycin har fastställts för behandling av cystit hos icke-gravida kvinnor. Den korta behandlingstiden vid en engångsdos är förenad med hög behandlingsföljsamhet och säkerhetsprofilen är godtagbar. Tack vara fosfomycinets unika verkningsätt kan risken för korsresistens anses vara relativt låg. Mot bakgrund av tillgängliga vetenskapliga data är en engångsdos fosfomycin motiverad för indikationen *behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner (akut cystit)*.

När det gäller lämpligheten av en engångsdos på 3 gram fosfomycintrometamol för behandling av okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor, visar samtliga tillgängliga mikrobiologiska data och data baserade på kliniska belägg från randomiserade kliniska prövningar och metaanalyser för närvarande att en engångsdos på 3 gram fosfomycintrometamol är den lämpligaste dosen för behandling av akut okomplicerad urinvägsinfektion hos kvinnor och tonårsflickor. Baserat på tillgängliga data är det motiverat att inte ange någon nedre viktgräns på 50 kg i produktinformationen för peroral administrering av fosfomycin.

- **Perioperativ antibiotikapofylax vid transrektal prostatabiopsi (TRPB) hos vuxna män**

CHMP drog slutsatsen att det inte finns tillräckliga belägg för att fastställa effekten och säkerheten hos fosfomycin för den breda indikationen "perioperativ profylax av urinvägsinfektioner före kirurgiska och transuretrala diagnostiska ingrepp" (se diskussionen nedan om indikationer med negativt nytta-riskförhållande för fosfomycintrometamol).

När det gäller den snäva indikationen "perioperativ antibiotikapofylax vid transrektal prostatabiopsi", ansåg CHMP däremot att det finns belägg till stöd för ett positivt nytta-riskförhållande vid denna indikation.

Olika infektionskomplikationer kan inträffa efter TRPB, från asymtomatisk bakteriuri eller urinvägsinfektion till prostatit, eventuellt med bakteriemi och sepsis. Antimikrobiell profylax rekommenderas för patienter som genomgår TRPB eftersom det minskar förekomsten av dessa komplikationer betydligt.

Alla tillgängliga publikationer av kliniska studier av olika urologiska ingrepp där fosfomycin användes lämnades in och granskades. Samtliga studier visade att fosfomycintrometamol givet enligt tvådosschema hade effekt som förebyggande behandling av infektionskomplikationer efter dessa ingrepp. Tre av varandra oberoende metaanalyser granskades också, där man jämförde effekten av fosfomycintrometamol med effekten av fluorokinoloner använda som profylax inför TRPB. I samtliga drogs slutsatsen att sannolikheten för att utveckla infektioner var lägre hos patienter som fick fosfomycintrometamol.

Med tanke på fördelarna med att använda kemoprofylax vid urologiska ingrepp, tillgängliga kliniska data, fosfomycinets penetration till prostata samt en låg resistensprevalens hos *E. coli* (det vanligaste sjukdomsframkallande patogenet vid post-TRPB-infektioner), bedöms fosfomycin som ett värdefullt terapeutiskt alternativ för perioperativ antibiotikapofylax vid transrektal prostatabiopsi, särskilt mot bakgrund av den ökande resistensen mot andra medel, i synnerhet de fluorokinoloner som traditionellt används vid TRPB.

Det föreslagna doseringsschemat där den första dosen administreras 3 timmar före ingreppet är väl motiverat. Administrering av den andra dosen 24 timmar efter ingreppet hade dock inte undersökts tillräckligt i de inlämnade PK-studierna. Ingen av de inlämnade studierna jämförde heller effekten av fosfomycin som engångsdos enligt tvådosschema.

Tvådosschemat, dvs. en dospåse om 3 gram 3 timmar före ingreppet och en dospåse om 3 gram 24 timmar efter ingreppet i enlighet med det gällande godkända doseringsschemat är fortsatt godtagbart. Det krävs emellertid ytterligare belägg där man jämför administrering av en engångsdos fosfomycin enligt tvådosschemat för att bekräfta det nu gällande schemat.

Sammanfattningsvis anses nytta-riskförhållandet vid indikationen "perioperativ antibiotikaproylax vid transrektal prostatabiopsi" vara positivt under förutsättning att ytterligare data lämnas in för att bättre karakterisera doseringsschemats lämplighet, mer specifikt en fas I-studie på friska frivilliga försökspersoner, med farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser (se bilaga IV till detta yttrande). Dessa farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser bör genomföras med beaktande av "*Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products*" (riktlinjer för användning av farmakokinetik och farmakodynamik vid utveckling av antimikrobiella läkemedel) (EMA/CHMP/594085/2015).

Följande indikationer för fosfomycintrometamol ansågs ha ett negativt nytta-riskförhållande.

- **Postoperativ behandling av urinvägsinfektion**

Det saknas relevanta data om användning av fosfomycin vid postoperativa infektioner. De publikationer som diskuterats är samtliga retrospektiva genomgångar av okontrollerade kliniska prövningar eller observations- eller kohortstudier. De ger inte några belägg som motiverar användning av fosfomycin vid postoperativa urinvägsinfektioner. Inga andra relevanta kliniska data lämnades in som skulle göra det möjligt för CHMP att fastställa ett positivt nytta-riskförhållande för användning av fosfomycin för postoperativ behandling av urinvägsinfektioner. Därmed har effekten vid denna indikation inte fastställts och nytta-riskförhållandet är följaktligen negativt.

- **Kraftig asymtomatisk bakteriuri**

Det saknas data från publicerade kontrollerade eller okontrollerade kliniska studier eller från publicerade granskningar där man undersökt nyttan av peroral fosfomycinbehandling och/eller de potentiella riskerna med fosfomycinbehandling hos kvinnliga patienter med asymtomatisk bakteriuri. Med tanke på avsaknaden av effektdata för denna indikation, säkerhetsprofilen för fosfomycin och sjukdomstillståndet, anses nytta-riskförhållandet för peroralt fosfomycin för behandling av asymtomatisk bakteriuri vara negativt.

- **Akut bakteriellt uretrovesikalt syndrom**

Det saknas relevanta data till stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för användning av fosfomycin vid denna indikation. Effekt vid denna indikation är därmed inte fastställd och nytta-riskförhållandet är följaktligen negativt.

- **Icke-specifik uretrit**

På grund av avsaknaden av data till stöd för att använda fosfomycintrometamol vid icke-specifik uretrit och med tanke på att spektrumet för patogener vid icke-gonokockuretrit är resistent mot fosfomycin, drog CHMP slutsatsen att effekt vid denna indikation inte är fastställd och att nytta-riskförhållandet är negativt.

- **Återkommande urinvägsinfektioner**

På grundval av svaren från innehavarna av godkännande för försäljning anses det att långtidsanvändning (6–12 månader) av fosfomycin som förebyggande behandling av återkommande infektion i nedre urinvägarna inte är underbyggd. Det fanns inga övertygande effektdata eller PK/PD-data till stöd för flerdosbehandling vid denna indikation. Effekt vid denna indikation är därmed inte fastställd och nytta-riskförhållandet är följaktligen negativt.

- **Periprocedurell profylax (bred indikation)**

Den övergripande bilden av tillgängliga vetenskapliga data är att det inte finns tillräckliga belägg till stöd för den breda indikationen "periprocedurell profylax av urinvägsinfektioner före kirurgiska och transuretrala diagnostiska ingrepp" på grund av metodologiska begränsningar och att olika doser använts i de olika studierna. Effekt vid denna indikation är därför inte fastställd och nytta-riskförhållandet för peroral användning av fosfomycin i flerdos-scheman är negativt.

- **Akuta okomplicerade urinvägsinfektioner hos barn**

Det finns för närvarande inte tillräckliga data från kliniska prövningar utförda med godtagbar metodologisk kvalitet som kan motivera behandling av akuta okomplicerade urinvägsinfektioner hos barn i åldern 6–12 år med en engångsdos fosfomycintrometamol på 2 gram. De antaganden som krävs för att tillgängliga data ska kunna extrapoleras från vuxna till barn är inte heller uppfyllda. Effekt vid denna indikation är därmed inte fastställd och nytta-riskförhållandet är negativt.

- **Asymtomatisk bakteriuri och akut cystit under graviditet**

I nuläget är beläggen från kliniska studier avseende administrering av oralt fosfomycin till underpopulationen av gravida kvinnor alltför begränsade, både när det gäller säkerhet och effekt, för att ett positivt nytta-riskförhållande ska kunna fastställas och motivera en indikation i avsnitt 4.1. Det finns inte heller tillräckliga belägg för att bestämma lämplig behandlingstid och dos. Effekt vid denna indikation är därmed inte fastställd och nytta-riskförhållandet är negativt.

På grund av betydande skillnader i avsnitt 4.3 för de olika produkterna granskade CHMP aktuella tillgängliga data och harmoniserade kontraindikationerna för användning av fosfomycintrometamol. CHMP granskade också befintliga data om biverkningar som observerats vid användning av fosfomycintrometamol. CHMP enades om att dessa risker kan minimeras genom lämpliga varningar och rekommendationer i produktinformationen. Slutligen gjordes ändringar i avsnitten 5.1 och 5.2 för att återge aktuella farmakokinetiska och farmakodynamiska data, inklusive brytpunkter för resistensbestämning och prevalens för förvärvad resistens.

Sammanfattningsvis anser CHMP att nytta-riskförhållandet för fosfomycintrometamol 3 gram, granulat till oral lösning, är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen enligt bilaga III till yttrandet. Godkännandena för försäljning ska ändras på motsvarande sätt.

CHMP drog också slutsatsen att, eftersom indikationen *akuta okomplicerade urinvägsinfektioner hos barn* inte längre ska gälla, ska godkännandet för försäljning av läkemedel som innehåller fosfomycin granulat 2 gram tillfälligt upphävas, och för att upphävandet ska avbrytas ska de villkor som anges i bilaga V till yttrandet vara uppfyllda.

Fosfomycinkalcium för oral användning

Fosfomycinkalcium är godkänt för behandling av urinvägsinfektioner, okomplicerade gastrointestinala infektioner och hudinfektioner. Enligt produktresumén är dosen till vuxna vid samtliga tre indikationer 500 mg-1 gram var 8:e timme (1-2 kapslar eller 2-4 teskedar om 5 ml suspension var 8:e timme).

På grund av skilda farmakokinetiska egenskaper är den mängd befintliga data om fosfomycintrometamols säkerhet och effekt som kan extrapoleras till fosfomycinkalcium begränsad. Data om den rekommenderade dosen fosfomycintrometamol kan inte tillämpas på fosfomycinkalcium på grund av de farmakokinetiska skillnaderna. Det saknas även data som motiverar den gällande doseringsrekommendationen för fosfomycinkalcium (flerdosbehandling).

Inlämnade data om koncentrationen av fosfomycinkalcium i urinen har extrapolerats från data publicerade för fosfomycintrometamol och måste därför tolkas med försiktighet.

När det gäller inlämnade säkerhetsdata skulle man kunna anta att säkerhetsprofilerna för fosfomycintrometamol och fosfomycinkalcium är likartade, möjligen med fler gastrointestinala biverkningar av fosfomycinkalcium på grund av sämre absorption.

För indikationerna okomplicerade gastrointestinala infektioner och hudinfektioner finns det inga kliniska data om fosfomycinkalcium där man undersökt effekten och säkerheten eller lämpligt doseringsschema. Eftersom fosfomycintrometamol inte är godkänt för dessa indikationer kan extrapolering av data från fosfomycintrometamol till fosfomycinkalcium inte göras. Sammantaget måste man dra slutsatsen att det för närvarande inte finns några data som skulle kunna motivera användning av fosfomycinkalcium för behandling av gastrointestinala infektioner och hudinfektioner.

Med tanke på bristen på effekt- och säkerhetsdata för indikationerna behandling av gastrointestinala infektioner och hudinfektioner drar CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för dessa indikationer är negativt.

När det gäller indikationen "behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos kvinnor" drog CHMP slutsatsen att det, även om en begränsad mängd data om farmakokinetik och effekt för fosfomycinkalcium är tillgänglig, finns tillräckliga belägg för ett positivt nytta-riskförhållande för denna indikation grundat på de data som finns och den positiva säkerhetsprofilen för fosfomycinkalcium. På grund av begränsningarna i tillgängliga data måste godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller fosfomycinkalcium och är avsedda för behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner kompletteras med ytterligare data för att bättre karakterisera PK-profilen, bekräfta en lämplig dos och påvisa effekt av fosfomycinkalcium vid behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna kvinnor (se bilaga IV till detta yttrande).

Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller fosfomycinkalcium ska göra följande:

- Lämna in resultatet av den planerade PK-studien och PK/PD/popPK-analysen till nationell behörig myndighet inom 16 månader efter avslutat hänskjutningsförfarande och innan non-inferiority-prövningen startar.
- Lämna in slutligt studieprotokoll för non-inferiority-prövningen för indikationen okomplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna kvinnor till nationell behörig myndighet inom 18 månader efter avslutat hänskjutningsförfarande med beaktande av resultaten av PK-studien och PK/PD/popPK-analysen. Det slutliga studieprotokollet ska lämnas in innan non-inferiority-prövningen startar.

När det gäller fosfomycintrometamol ansågs indikationen "akut okomplicerad urinvägsinfektion hos barn" ha ett negativt nytta-riskförhållande eftersom de kliniska beläggen till stöd för användning hos barn var otillräckliga. Med tanke på att inga ytterligare data lämnades in för fosfomycinkalcium i denna population är nytta-riskförhållandet för fosfomycinkalcium för behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos barn negativt.

Fosfomycin för intramuskulär användning

Detta läkemedel är avsett för behandling av infektioner i urogenitalorgan och andningsorgan orsakade av mikroorganismer känsliga för fosfomycin (produktresumén för Fosfocina).

Inga relevanta kliniska data (inklusive farmakokinetik, effekt och säkerhet) lämnades dock in för att stödja detta administrerings sätt för fosfomycin under hänskjutningsärendet och det saknas belägg för fosfomycin för intramuskulär användning. Tillgängliga data om intramuskulär användning av

fosfomycin är mycket få och intramuskulär användning av fosfomycin får därför inte tillräckligt stöd av hittills offentliggjorda resultat.

Med tanke på samtliga ovanstående faktorer anses nytta-riskförhållandet för intramuskulärt fosfomycin vara negativt. CHMP rekommenderar därför att godkännandet för försäljning av fosfomycinprodukter för intramuskulär användning tillfälligt upphävs, och att de villkor som anges i bilaga V till yttrandet ska vara uppfyllda för att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är som följer:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för fosfomycin-innehållande läkemedel.
- CHMP beaktade samtliga data, inklusive de svar som inkommit från innehavarna av godkännande för försäljning, såväl skriftligen som vid en muntlig förklaring, liksom resultatet av ett samråd med arbetsgruppen för infektionssjukdomar.

Fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning (intravenöst fosfomycin)

- Med beaktande av tillgängliga kliniska data och en godtagbar säkerhetsprofil förblir nytta-riskförhållandet för fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning (intravenöst fosfomycin) positivt för behandling av komplicerade urinvägsinfektioner, infektiös endokardit, skelett- och ledinfektioner, sjukhusförvärd pneumoni inklusive ventilatorassocierad pneumoni, komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, bakteriell meningit, komplicerade intraabdominella infektioner och bakteriemier som uppträder i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av de infektioner som nämns ovan, i de fall det anses olämpligt att använda de antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för den inledande behandlingen.
- CHMP ansåg att tillgängliga data var tillräckliga för att stödja revideringar av doseringsschemat för intravenöst fosfomycin vid de olika godkända indikationerna och underpopulationerna av patienter, och att en harmonisering av avsnittet om särskilda varningar genom att lägga till nya varningar för kombinationsterapi och risk för natriumöverskott var nödvändig. CHMP granskade också befintliga data om biverkningar som observerats vid användning av intravenöst fosfomycin och drog slutsatsen att dessa risker kan minimeras genom lämpliga varningar och rekommendationer i produktinformationen. CHMP fann även att de farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifterna i produktinformationen behöver uppdateras.

Fosfomycintrometamol granulat till oral lösning (2 gram och 3 gram)

- När det gäller fosfomycintrometamol 3 gram granulat till oral lösning ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet är fortsatt positivt vid behandling av akut okomplicerad cystit hos kvinnor och tonårsflickor. CHMP ansåg också att en engångsdos om 3 gram fosfomycintrometamol vid denna indikation var lämplig. Det finns för närvarande inte tillräckliga data för att fastställa ett positivt nytta-riskförhållande för behandling av akuta okomplicerade urinvägsinfektioner hos barn i åldern 6–12 år med en engångsdos fosfomycintrometamol på 2 gram. CHMP drog därför slutsatsen att godkännandet för försäljning av läkemedel innehållande fosfomycin granulat 2 gram ska upphävas tillfälligt. För att avbryta det tillfälliga upphävandet ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belägg som visar på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet för någon indikation.
- CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för indikationen "perioperativ antibiotikaprofylax vid transrektal prostatabiopsi (TRPB) hos vuxna män" är positivt, förutsatt

att innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning beskriver tvådosschemat ytterligare genom att ta fram fler belägg för farmakokinetik och farmakodynamik vid behandling med fosfomycintrometamol 3 gram med detta doseringsschema på denna indikation.

- CHMP beslutade om harmonisering av kontraindikationerna för användning av fosfomycintrometamol. CHMP granskade också befintliga data om biverkningar som observerats vid användning av fosfomycintrometamol granulat till oral lösning och drog slutsatsen att dessa risker kan minimeras genom lämpliga varningar och rekommendationer i produktinformationen. CHMP ansåg även att farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter i produktinformationen behövde uppdateras.

Fosfomycinkalcium för oral användning

- Baserat på samtliga tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att effekt och säkerhet för fosfomycinkalcium för oral användning vid indikationen "behandling av gastrointestinala infektioner och hudinfektioner" inte har fastställts, och att nytta-riskförhållandet vid dessa indikationer därför är negativt. När det gäller behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos kvinnor är nytta-riskförhållandet vid denna indikation fortsatt positivt och godkännandet för försäljning kvarstår under förutsättning att den farmakokinetiska profilen karakteriseras ytterligare och att effekten av fosfomycinkalcium vid behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna kvinnor bekräftas.

Fosfomycin för intramuskulär användning

- Mot bakgrund av att effekt och säkerhet inte har kunnat fastställas på grund av otillräckliga data drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för intramuskulärt fosfomycin är negativt och att godkännandet för försäljning tillfälligt ska upphävas. För att avbryta det tillfälliga upphävandet ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belägg som visar på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet för någon indikation.

CHMP:s yttrande

Mot bakgrund av det ovanstående anser kommittén att nytta-riskförhållandet för fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning, är fortsatt positivt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Mot bakgrund av det ovanstående anser kommittén även att nytta-riskförhållandet för fosfomycin granulat 3 gram till oral lösning är fortsatt positivt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen och med ett förbehåll för ett villkor i godkännandet för försäljning. För att ytterligare stödja tvådosschemat vid indikationen "perioperativ antibiotikaprofylax vid transrektal prostatabiopsi", genom att ta fram ytterligare belägg för farmakokinetik och farmakodynamik för fosfomycintrometamol för detta dosschema vid denna indikation, ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en fas I-studie på friska frivilliga försökspersoner, med farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av fosfomycin pulver till infusionsvätska, lösning och fosfomycin 3 gram granulat till oral lösning.

Mot bakgrund av det ovanstående anser kommittén dessutom att nytta-riskförhållandet för fosfomycinkalcium för oral användning är fortsatt positivt, med ett förbehåll för ett villkor i godkännandet för försäljning för indikationen okomplicerad urinvägsinfektion hos vuxna kvinnor. För att ytterligare karakterisera fosfomycinkalciums farmakokinetiska profil och effekt vid behandling av

okomplicerade urinvägsinfektioner hos kvinnor ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning genomföra och lämna in resultat av en farmakokinetisk studie med populationsfarmakokinetiska och farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser samt en non-inferiority-prövning för indikationen okomplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna kvinnor.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandet för försäljning av fosfomycinkalcium för oral användning ändras.

Dessutom anser kommittén att nytta-riskförhållandet för fosfomycin för intramuskulär användning och fosfomycin 2 gram granulat till oral lösning inte är positivt.

Kommittén rekommenderar därför, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, att godkännandet för försäljning av fosfomycin för intramuskulär användning och fosfomycin 2 gram granulat till oral lösning tillfälligt upphävs.

För att avbryta det tillfälliga upphävandet av fosfomycin för intramuskulär användning ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belägg som visar på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet vid någon indikation.

För att avbryta det tillfälliga upphävandet av läkemedel som innehåller fosfomycin 2 gram granulat till oral lösning ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belägg som visar på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet vid någon indikation.