

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

It-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi huwa mxekkel madwar id-dinja mill-firxa globali ta' patoġeni Gram-pożittivi u Gram-negattivi rezistenti għal ħafna mediċini (MDR) jew rezistenti għall-mediċini b'mod estensiv (XDR) u n-nuqqas ta' żvilupp ta' antibijotiċi godda attivi kontra batterji bħal dawn tal-MDR u XDR. Għalhekk, hija meħtieġa l-implimentazzjoni ta' strateġiji alternattivi ta' trattament bħall-evalwazzjoni mill-ġdid ta' aġenti antibijotiċi aktar antiki bħala rispons għall-iżvilupp ta' rezistenza għall-antimikrobiċi. F'dan il-kuntest, l-interess f'fosfomycin kiber f'dawn l-aħħar snin minhabba l-mod ta' azzjoni uniku u l-istruttura kimika tiegħu li tagħmel ir-rezistenza inkroċjata mhux komuni. Dan jippermetti attivitajiet ta' addittivi u sinergistiċi ma' antibijotiċi oħra. Barra minn hekk, hemm differenzi sinifikanti bejn l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom fosfomycin fl-Istati Membri Ewropej, b'mod partikolari fl-indikazzjonijiet approvati u l-pożoloġija, li jiġġustifikaw l-armonizzazzjoni.

B'mod ġenerali, hemm bżonn li jerga' jiġi evalwat il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-indikazzjonijiet approvati billi jiġi kkunsidrat l-għarfien xjentifiku attwali. Barra minn hekk, id-doża xierqa u d-durata tat-trattament għall-formulazzjonijiet orali, ġol-vini u ġol-muskoli jeħtieġ li jiġu vvalutati mill-ġdid, kif ukoll l-adegwatezza tal-informazzjoni dwar il-proprjetajiet tas-sigurtà u dawk farmakoloġiċi.

Fis-7 ta' Diċembru 2018, l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Ġermaniża (Bfarm) tat bidu għal proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lis-CHMP biex jivvaluta l-impatt tal-elementi msemmija hawn fuq fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali ta' fosfomycin u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospiżi jew jiġu revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Wara li rreveda d-data kollha disponibbli u kkunsidra l-prassi klinika attwali u r-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida klinika attwali, is-CHMP ikkunsidra li fosfomycin għadu għażla terapewtika importanti. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom fosfomycin huwa spjegat hawn taht.

Fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Għal fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni maħsub biex jingħata ġol-vini, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-indikazzjonijiet li ġejjin, fil-gruppi ta' età kollha, jibqa' pożittiv, meta jittqies li mhux xieraq li jintużaw aġenti antibatterji li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali tagħhom:

- **infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (cUTI)**

Għalkemm id-data klinika għall-użu ta' fosfomycin IV f'cUTI hija limitata, is-CHMP ikkonkluda li l-fosfomycin IV għandu bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju f'cUTI meta tiġi kkunsidrata din id-data klinika flimkien mal-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' fosfomycin (b'mod partikolari d-distribuzzjoni tiegħu għall-kliwi u l-bużżieqa tal-awrina), l-attività *in vitro* tajba tiegħu kontra patoġeni tal-awrina (inkluż MDR) u l-profil tas-sigurtà aċċettabbli tiegħu.

- **endokardite infettiva (IE)**

Għalkemm id-data dwar l-effikaċja mill-provi kliniċi hija limitata, is-CHMP ikkonkluda li fosfomycin IV għandu bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju fit-trattament ta' endokardite batterika meta tiġi kkunsidrata din id-data klinika flimkien mal-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' fosfomycin, l-attività *in vitro* tajba tiegħu kontra patoġeni kawżattivi u l-profil tas-sigurtà aċċettabbli tiegħu.

- **infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi**

L-indikazzjoni infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi hija appoġġjata minn biżżejjed *data* klinika. Barra minn hekk, fosfomycin jixxerred sew fit-tessut tal-għadam u jilhaq konċentrazzjonijiet għoljin u juri attività eċċellenti kontra l-patoġeni kawżattivi ewlenin tal-MSSA u l-MRSA u għandu profil tas-sigurtà aċċettabbli. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li f'din l-indikazzjoni fosfomycin IV għandu bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju.

- **pulmonite akkwizita mill-isptar (HAP), inkluż pulmonite assoċjata mal-ventilatur (VAP)**

L-infezzjonijiet nożokomjali fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju, infezzjonijiet tal-apparat respiratorju u axxessi tal-pulmun kienu preżenti fost l-indikazzjonijiet ta' fosfomycin IV. Hemm klassifikazzjoni ġenerali ta' pulmonite f'HAP, VAP u pulmonite akkwizita f'komunità (CAP) li tirrappreżenta entitajiet distinti.

Infezzjonijiet tal-parti t'isfel tal-apparat respiratorju (speċjalment HAP/VAP) jirrappreżentaw kundizzjoni ta' periklu għall-ħajja li teħtieġ bidu rapidu ta' terapija bl-antimikrobiċi.

Minkejja li d-*data* klinika disponibbli li tappoġġja l-użu ta' fosfomycin f'HAP/VAP ġejja minn studji mhux ikkontrollati jew retrospettivi, meta din id-*data* titqies flimkien mal-penetrazzjoni tajba tiegħu fit-tessuti tal-pulmun, l-attività mikrobijoloġika kontra patoġeni tal-parti t'isfel tal-apparat respiratorju u l-profil aċċettabbli u tas-sigurtà tiegħu, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni jitqies pożittiv mis-CHMP.

B'kuntrast ma' dan, m'hemmx biżżejjed *data* disponibbli biex tiġi stabbilita l-effikaċja ta' fosfomycin IV fit-trattament ta' CAP. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin IV f'din l-indikazzjoni huwa negattiv.

- **infezzjonijiet ikkumplikati tal-ġilda u tat-tessut artab (cSSTI)**

Għalkemm id-*data* dwar l-effikaċja mill-provi kliniċi hija limitata fit-trattament ta' cSSTI, is-CHMP ikkonkluda li fosfomycin IV għandu bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni meta tiġi kkunsidrata din id-*data* klinika flimkien mal-proprietajiet farmakokinetiċi ta' fosfomycin (b'mod partikolari distribuzzjoni tajba fil-fluwidu interstizjali tat-tessuti rotob), l-attività *in vitro* tajba tiegħu kontra patoġeni kawżattivi għal cSSTI u l-profil tas-sigurtà aċċettabbli tiegħu.

- **meningite batterika**

Fost l-indikazzjonijiet approvati għal fosfomycin IV kien hemm preżenti infezzjonijiet tas-CNS bħal meningite batterika, meningite, enċefalite u axxessi fil-moħħ.

Data klinika dwar l-użu ta' fosfomycin għal infezzjonijiet tas-CNS hija limitata iżda meta tiġi kkunsidrata ma' *data* PK (penetrazzjoni tajba fil-barriera ematoenċefalika) u proprjetajiet PD (attività antimikrobika kontra l-patoġeni rilevanti) ta' fosfomycin u l-profil tas-sigurtà aċċettabbli tiegħu, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni kien pożittiv.

- **infezzjonijiet intraaddominali kkumplikati (cIAI)**

Minkejja l-evidenza limitata, is-CHMP ikkunsidra l-effikaċja ta' fosfomycin IV stabbilita fit-trattament ta' cIAI flimkien ma' agenti antibatterici oħrajn abbażi tad-*data* klinika disponibbli, mill-ispettru antibatteriku ta' fosfomycin u l-użu potenzjali tiegħu għat-trattament ta' axxessi intraaddominali li ma jistgħux jiġu ttrattati b'mod kirurġiku. Filwaqt li qies ukoll il-profil tas-sigurtà aċċettabbli tiegħu, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin IV f'din l-indikazzjoni huwa pożittiv.

- **batteremija li sseħħ f'assoċjazzjoni ma', jew ikun hemm suspett li tkun assoċjata ma', xi waħda mill-infezzjonijiet elenkati hawn fuq**

Għalkemm hemm evidenza klinika moderata għall-effikaċja ta' fosfomycin IV fit-trattament tal-batteremija, meta wieħed iqis is-severità tal-kundizzjoni, li fosfomycin huwa attiv kontra l-maġġoranza tal-patoġeni klinikament rilevanti, bħal *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. eċċ. u li dan jilhaq livelli għoljin fis-seru, u li l-profil tas-sigurtà huwa aċċettabbli, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin IV f'din l-indikazzjoni huwa pożittiv.

Għall-indikazzjonijiet li ġejjin il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jitqies bħala negattiv mis-CHMP:

- **Infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju u Orite medja**

L-infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju jinkludu mudell ta' mard differenti li jinvolvi l-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju bħal sinużite batterika, faringite, laringite jew orite medja.

Ma giet ipprezentata l-ebda *data* klinika li tistabbilixxi biżżejjed l-effikaċja ta' fosfomycin IV fl-indikazzjonijiet ta' infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju. Barra minn hekk, dawn l-infezzjonijiet ma jirrapprezentawx infezzjonijiet severi jew ta' periklu għall-ħajja bl-għażliet ta' trattament limitati li jew huma awtolimitanti jew jistgħu jiġu trattati tajjeb b'antibijotiċi oħrajn kif rakkomandat fil-linji gwida rispettivi.

B'mod ġenerali, jekk tiġi kkunsidrata l-effikaċja ta' fosfomycin IV u l-karatteristiċi tal-kundizzjonijiet inkwistjoni (ħfief u/jew awtolimitanti), il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fit-trattament ta' infezzjonijiet oto-, rino-, laringoloġiċi jitqies negattiv mis-CHMP.

- **Infezzjonijiet oftalmoloġiċi**

Infezzjonijiet oftalmoloġiċi bħal konġuntivite batterika normalment ikunu mard awtolimitanti li tipikament jiġi ttrattat b'antibijotiċi topiċi. Billi dawn l-infezzjonijiet jitqiesu bħala infezzjonijiet żgħar li jistgħu jiġu ttrattati b'firxa wiesgħa ta' antibijotiċi topiċi skont il-linji gwida eżistenti, l-użu ta' fosfomycin f'dawn l-infezzjonijiet jitqies inadegwat.

Hija disponibbli biss evidenza klinika limitata għall-użu ta' fosfomycin IV fil-kuntest ta' infezzjonijiet oftalmoloġiċi. Is-CHMP ma qiesx li l-effikaċja hija stabbilita biżżejjed f'dawn l-indikazzjonijiet.

B'mod ġenerali, filwaqt li tiġi kkunsidrata d-*data* disponibbli ta' fosfomycin IV u l-karatteristiċi tal-kundizzjonijiet inkwistjoni (ħfief u/jew awtolimitanti), il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'dawn l-indikazzjonijiet huwa negattiv.

- **Infezzjonijiet Perioperattivi**

It-terminu perioperattiv/postoperattiv jitqies bħala mhux speċifiku mil-lat mediku. L-infezzjonijiet postoperattivi jiddependu fuq it-tip ta' intervent kirurġiku, il-patoġeni ewlenin tal-parti rispettiva tal-ġisem u għalhekk jistgħu jkunu differenti fil-karatteristiċi tagħhom. L-effikaċja mhijiex stabbilita f'din l-indikazzjoni terapewtika wiesgħa. Konsegwentement, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jitqies bħala negattiv.

- **Indikazzjonijiet ibbażati fuq l-attività antibatterika u l-proprietajiet farmakokinetiċi; Indikazzjonijiet ristretti għal infezzjonijiet severi kkawżati minn mikroorganismi definiti bħala suxxettibbli fil-farmakodinamika u fil-meningite stafilokokkali reżistenti għal Metiċillina**

Rigward dawn it-tliet indikazzjonijiet, is-CHMP ikkunsidra li ma giet deskritta l-ebda indikazzjoni speċifika, li tiddefinixxi l-marda fil-mira fis-sezzjoni 4.1. Bħala tali, din tqieset bħala deskrizzjoni mhux speċifika ħafna tal-indikazzjonijiet terapewtiċi u mhijiex konformi mal-*Linja Gwida tal-SmPC* (Reviżjoni 2, 2009) u lanqas mal-*Linja Gwida dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi* (CPMP/EWP/558/95 rev 2).

Ma ntweriet l-ebda effikaċja klinika f'din l-indikazzjoni mhux speċifika u għalhekk is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomicin IV f'din l-indikazzjoni huwa negattiv.

- **Infezzjonijiet severi ta' sistemi oħra tal-organi minħabba patoġeni Gram-negattivi li huma suxxettibbli għal fosfomicin (ara sezzjoni 5.1) b'għażliet terapewtiċi limitati**

Din l-indikazzjoni tkopri biss it-terapija mmirata meta tkun giet ikkonfermata s-suxxettibbiltà għal fosfomicin IV qabel l-għoti, u tillimita l-użu tagħha għal infezzjonijiet fejn il-firxa ta' għażliet ta' trattament antimikrobiku eliġibbli hija intrinsikament limitata (eż. minħabba l-aċċessibbiltà għal tessuti farmakokinetiċi mnaqqsa f'infezzjonijiet severi tal-għajnejn, ENT, prostata jew kanal tal-bila bi jew mingħajr formazzjoni ta' axxessi). Għalkemm dan jista' japplika f'sitwazzjonijiet kliniċi iżolati b'għażliet terapewtiċi limitati u jirrappreżenta ħtieġa klinika potenzjali għal fosfomicin IV, is-CHMP ikkonkluda li din l-indikazzjoni hija wiesgħa wisq u hija disponibbli biss *data* klinika limitata li mhijiex biżżejjed biex tiġi stabbilita l-effikaċja. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni huwa negattiv.

Is-CHMP irreveda wkoll il-kors tad-dożaġġ għal fosfomicin ġol-vini għad-diversi indikazzjonijiet approvati u għas-sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti. Kors tad-dożaġġ ta' 12(16)-24 g/jum huwa ġustifikat għall-indikazzjonijiet kollha proposti f'pazjenti adulti u adoloxxenti li għandhom aktar minn 12-il sena b'funzjoni tal-kliwi normali u indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat, filwaqt li jitqies li d-doża individwali għandha tintgħażel skont is-severità u s-sit tal-infezzjoni, is-sitwazzjoni klinika tal-pazjent (il-funzjoni tal-organi, it-tollerabbiltà, il-komorbiditajiet) u s-suxxettibbiltà tal-patoġenu filwaqt li jiġu kkonfermati l-korsijiet tad-dożaġġ effettivi eżistenti. Ir-rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ fil-popolazzjoni pedjatrika giet rieżaminata aktar fuq il-bażi tal-approċċi tal-immudellar PK u għandha tkun ibbażata fuq l-età u l-piż tal-ġisem. Ta' min jinnota li l-approċċi tal-immudellar PK (il-mudell NAD/PBPK) użati għall-immudellar u s-simulazzjoni PK juru xi limitazzjonijiet, b'mod partikolari fir-rigward tal-varjabbiltà. Għalhekk, hija rakkomandata ottimizzazzjoni tal-mudelli PK. Dan il-mudell aġġornat għandu jiġi kkunsidrat għall-kalkolu mill-ġdid tal-analiżijiet PK/PD għall-popolazzjoni pedjatrika hekk kif issir disponibbli aktar *data* PK klinika (proġett ta' kooperazzjoni GARDP).

Ġew miżjuda twissijiet ġodda fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC rigward il-ħtieġa għal terapija kombinata biex jitnaqqas ir-riskju ta' għażla għar-reżistenza u biex tiġi enfasizzata wkoll il-ħtieġa li jiġu mmonitorjati l-livelli tas-sodju u tal-potassju minħabba r-riskju ta' ammont żejjed ta' sodju b'rabta mal-infużjoni ta' fosfomicin IV.

Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' fosfomicin ġol-vini. Is-CHMP qabel li dawn ir-riskji jistgħu jiġu mminimizzati permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott. Fl-aħħar nett, saru reviżjonijiet fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 sabiex tiġi riflessa d-*data* farmakokinetika u farmakodinamika attwali, inklużi l-valuri kritiċi ta' ttestjar għal suxxettibbiltà u l-prevalenza ta' reżistenza akkwiziżta.

Bħala konklużjoni, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni jibqa' pożittiv, soġġett għall-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati kif xieraq.

Fosfomycin trometamol granuli għal soluzzjoni orali (2g u 3g)

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin trometamol huwa meqjus pożittiv fl-indikazzjonijiet li ġejjin:

- **Ċistite mhux ikkumplikata fin-nisa u fl-adolesxenti nisa**

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin trometamol huwa meqjus pożittiv fl-indikazzjoni ta' ċistite mhux ikkumplikata fin-nisa u fl-adolesxenti nisa. Id-*data* disponibbli turi li l-effikaċja ta' fosfomycin hija stabbilita fit-trattament ta' ċistite f'nisa mhux tqal. It-trattament għal perjodu ta' żmien qasir b'doża waħda huwa assoċjat ma' livell għoli ta' konformità u l-profil tas-sigurtà huwa aċċettabbli. Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni uniku ta' fosfomycin, ir-riskju ta' reżistenzi inkroċjati jista' jtkompli bħala relattivament baxx. Fid-dawl tad-*data* xjentifika disponibbli, l-indikazzjoni *trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati (ċistite akuta) fin-nisa* hija ġustifikata għal doża waħda ta' fosfomycin.

Rigward l-adekwatezza ta' doża waħda ta' 3 g fosfomycin trometamol għat-trattament ta' ċistite mhux ikkumplikata f'nisa ta' qabel il-menopawża, it-totalità tad-*data* mikrobijoloġika u dik ibbażata fuq l-evidenza klinika disponibbli minn RCTs u metaanalizi attwalment tindika li doża waħda ta' 3 g ta' fosfomycin trometamol hija d-doża l-aktar adegwata biex jiġu ttrattati l-UTIs akuti mhux ikkumplikati fin-nisa u fl-adolesxenti. Abbażi tad-*data* disponibbli, huwa ġġustifikat li ma jkunx speċifikat limitu ta' piż aktar baxx ta' 50 kg fl-informazzjoni dwar il-prodott għal fosfomycin mogħti mill-ħalq.

- **Profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali (TRPB) fi rġiel adulti**

Is-CHMP ikkonkluda li m'hemmx biżżejjed evidenza biex jiġu stabbiliti l-effikaċja u s-sigurtà ta' Fosfomycin fl-indikazzjoni wiesgħa "Profilassi proċedurali ta' infezzjonijiet tal-awrina qabel proċeduri dijanjostiċi kirurġiċi u transuretrali" (jekk jogħġbok ara d-diskussjoni ta' hawn taħt dwar l-indikazzjonijiet b'bilanċ negattiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal fosfomycin trometamol).

Madankollu, fir-rigward tal-indikazzjoni ristretta "Profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali", is-CHMP ikkunsidra li hemm evidenza biex jiġi appoġġjat bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din l-indikazzjoni.

Wara TRPB tista' sseħħ varjetà ta' kumplikazzjonijiet infettivi, li jvarjaw minn batterjurja asintomatika jew UTI sa prostatite, kultant b'batteremija kontingenti u sepsi. Profilassi antimikrobika hija rakkomandata għal pazjenti li ssirilhom TRPB, peress li din tnaqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' dawn il-kumplikazzjonijiet.

Il-pubblikazzjonijiet kollha disponibbli tal-istudji kliniċi f'manuvri uroloġiċi differenti fejn intuża fosfomycin ġew sottomessi u riveduti. Fl-istudji kollha fosfomycin trometamol wera li huwa effikaċi b'kors ta' żewġ dożi fil-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet infettivi wara dawn il-proċeduri. Tliet metaanalizijiet imwettqa b'mod indipendenti ġew riveduti wkoll li qabblu l-effikaċja ta' Fosfomycin trometamol ma' dik ta' fluworokinoloni meta jintużaw bħala profilassi għal TRPB. Dawn kollha kkonkludew li l-pazjenti li rċevew FT kellhom inqas probabbiltà li jiżviluppaw infezzjonijiet.

Minħabba l-benefiċċji tal-użu tal-kimoprofilassi fil-manuvri uroloġiċi, id-*data* klinika disponibbli, il-penetrazzjoni prostatika ta' fosfomycin, u prevalenza baxxa tar-reżistenza f'E. coli (l-aktar patoġenu kawżattiv predominanti ta' infezzjonijiet wara t-TRPB), fosfomycin huwa kkunsidrat bħala alternattiva

terapewtika siewja fil-profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali, speċjalment fid-dawl tar-reżistenza dejjem akbar għal aġenti oħra, b'mod partikolari l-fluworokinoloni użati b'mod konvenzjonali f'TRPB.

L-iskema ta' dożaġġ proposta bl-ewwel doża li tingħata 3 sigħat qabel il-bidu tal-proċedura hija ġustifikata sew. Madankollu, l-għoti tat-tieni doża 24 siegħa wara l-proċedura ma ġiex investigat bir-reqqa fl-istudji PK ippreżentati. Barra minn hekk, l-ebda wieħed mill-istudji ppreżentati ma qabbel l-effikaċja ta' kors ta' fosfomycin b'doża waħda ma' kors b'żewġ dożi.

L-iskema ta' żewġ dożi, jiġifieri qartas ta' 3 g 3 sigħat qabel il-proċedura u qartas ta' 3 g 24 siegħa wara l-proċedura, skont il-kors tad-dożaġġ approvat attwali tibqa' aċċettabbli. Madankollu, hemm bżonn ta' aktar evidenza li tqabbel l-għoti ta' kors ta' doża waħda ta' fosfomycin kontra kors ta' żewġ dożi biex jiġi kkonfermat il-kors attwali.

Bħala konklużjoni, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-indikazzjoni "Profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali" jitqies bħala pożittiv soġġett għas-sottomissjoni ta' aktar *data* biex tiġi kkaratterizzata ahjar l-adegwatezza tal-iskema tad-dożaġġ, speċifikament studju ta' fażi I f'voluntiera b'saħħithom inklużi analiżijiet farmakokinetiċi-farmakodinamiċi (jekk jogħġbok irreferi għall-Anness IV ta' din l-Opinjoni). Dawn l-analiżijiet farmakokinetiċi-farmakodinamiċi għandhom jitwettqu billi tiġi kkunsidrata l-"Linja gwida dwar l-użu ta' farmakokinetiċi u farmakodinamiċi fl-iżvilupp ta' prodotti mediċinali antimikrobiċi" (EMA/CHMP/594085/2015).

L-indikazzjonijiet li ġejjin ta' fosfomycin trometamol ġew konklużi li għandhom bilanċ negattiv bejn il-benefiċċju u r-riskju:

- **Trattament postoperattiv ta' UTIs**

M'hemm l-ebda *data* rilevanti disponibbli dwar l-użu ta' fosfomycin f'infezzjonijiet postoperattivi. Il-pubblikazzjonijiet diskussi huma kollha reviżjonijiet retrospektivi ta' provi kliniċi mhux ikkontrollati jew studji ta' osservazzjoni jew koorti. Dawn ma jipprovdu l-ebda evidenza li tiġġustifika l-użu ta' fosfomycin fl-infezzjonijiet tal-awrina postoperattivi. Ma ġiet ippreżentata l-ebda *data* klinika rilevanti oħra li tippermetti lis-CHMP jikkonkludi dwar bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-użu ta' fosfomycin fit-trattament postoperattiv ta' UTIs. Għaldaqstant, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

- **Batterjurja asintomatika abbondanti**

M'hemm l-ebda *data* disponibbli minn studji kliniċi ppubblikati, ikkontrollati jew mhux ikkontrollati jew minn reviżjonijiet ppubblikati li jinvestigaw il-benefiċċju tat-terapija b'fosfomycin orali u/jew ir-riskji potenzjali ta' trattament ta' fosfomycin f'pazienti nisa b'batterjurja asintomatika. B'mod ġenerali, meta wieħed iqis in-nuqqas ta' *data* dwar l-effikaċja f'din l-indikazzjoni, il-profil tas-sigurtà ta' fosfomycin u l-kundizzjoni tal-marda, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' terapija b'fosfomycin orali għat-trattament ta' batterjurja asintomatika jitqies bħala negattiv.

- **Sindrome uretrovessikali batteriku akut**

M'hemm l-ebda *data* rilevanti disponibbli biex jiġi appoġġjat bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-użu ta' fosfomycin f'din l-indikazzjoni. Għaldaqstant, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

- **Uretrite mhux speċifika**

Minhabba n-nuqqas ta' *data* disponibbli biex jiġi appoġġjat l-użu ta' Fosfomycin trometamol f'uretrite mhux speċifika u minhabba l-fatt li l-ispettru tal-patoġenu ta' uretrite mhux gonokokkali (NGU) mhuwiex sensitiv għal fosfomycin, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

- **UTIs rikorrenti**

Abbażi tat-tweġibiet tal-MAHs, l-użu fit-tul (6-12-il xahar) ta' fosfomicin fil-prevenzjoni ta' infezzjonijiet tal-parti t'isfel tal-apparat tal-awrina mhuwiex ikkunsidrat sostanzjat. Ma giet identifikata l-ebda *data* konvinċenti dwar l-effikaċja jew *data* PK/PD li tappoġġja din l-indikazzjoni b'doża multipla. Għaldaqstant, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

- **Profilassi periproċedurali (indikazzjoni wiesgħa)**

Il-perspettiva ġenerali tad-*data* xjentifika disponibbli tindika li m'hemmx biżżejjed evidenza biex tappoġġja l-indikazzjoni wiesgħa "Profilassi periproċedurali ta' infezzjonijiet tal-awrina qabel proċeduri dijanjostiċi kirurġiċi u transuretrali" minhabba limitazzjonijiet fil-metodoloġija u dożaġġi differenti użati fl-istudji rispettivi. Għalhekk, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-użu orali ta' fosfomicin permezz ta' korsijiet ta' dożaġġ multipli huwa negattiv.

- **Infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina akuti mhux ikkumplikati fit-tfal**

Bħalissa m'hemmx biżżejjed *data* insuffiċjenti minn provi kliniċi mwettqa bi kwalità aċċettabbli ta' studju metodoloġiku li tiġġustifika t-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina akuti mhux ikkumplikati fit-tfal ta' bejn 6 u 12-il sena b'doża waħda ta' 2 g fosfomicin trometamol. Barra minn hekk, is-suppożizzjonijiet meħtieġa għal estrapolazzjoni tad-*data* disponibbli fl-adulti għat-tfal mhumix issodisfati. Għaldaqstant, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

- **Batterjurja asintomatika u ċistite akuta matul it-tqala**

L-evidenza minn studji kliniċi fir-rigward ta' għoti ta' fosfomicin orali fis-sottopopolazzjoni ta' nisa tqal bħalissa hija limitata wisq, kemm dwar is-sigurtà kif ukoll dwar l-effikaċja, biex jiġi stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju li jiġġustifika tikkettar fis-sezzjoni 4.1. Barra minn hekk, m'hemmx biżżejjed evidenza disponibbli biex tiġi ddeterminata durata tat-trattament u doża xierqa. Għaldaqstant, l-effikaċja għal din l-indikazzjoni mhijiex stabbilita u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa negattiv.

Minhabba differenzi sostanzjali fis-sezzjoni 4.3 tal-prodotti differenti, is-CHMP irreveda d-*data* disponibbli attwali u armonizza l-kontraindikazzjonijiet assoċjati mal-użu ta' fosfomicin trometamol. Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' Fosfomicin trometamol. Is-CHMP qabel li dawn ir-riskji jistgħu jiġu mminimizzati permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott. Fl-aħħar nett, saru reviżjonijiet fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 sabiex tiġi riflessa d-*data* farmakokinetika u farmakodinamika attwali, inklużi l-valuri kritiċi ta' ttestjar għal suxxettibbiltà u l-prevalenza ta' reżistenza akkwiziżta.

Bħala konklużjoni, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Fosfomicin trometamol 3 g granuli għal soluzzjoni orali jibqa' pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu, filwaqt li jitqies it-tibdil miftiehem fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati kif xieraq.

Is-CHMP ikkonkluda wkoll li minhabba t-tħassir tal-indikazzjoni *Infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina akuti mhux ikkumplikati fit-tfal*, il-prodotti li fihom fosfomicin 2 g granuli għandhom jiġu sospiżi soġġetti għall-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif stabbilit fl-Anness V tal-opinjoni.

Fosfomycin calcium għall-użu orali

Fosfomycin calcium huwa approvat għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina, infezzjonijiet gastrointestinali mhux ikkumplikati u infezzjonijiet dermatoloġiċi. Skont l-SmPC, id-doża għat-tliet indikazzjonijiet kollha fl-adulti hija ta' 500 mg - 1 g kull 8 sigħat (1-2 kapsuli jew 2-4 kuċċarini ta' 5 ml sospensjoni kull 8 sigħat).

Minhabba differenzi fil-karatteristiċi farmakokinetiċi, il-firxa tad-*data* eżistenti li tikkonċerna s-sigurtà u l-effikaċja ta' fosfomycin trometamol li tista' tiġi estrapolata għal fosfomycin calcium hija limitata. Id-*data* dwar id-doża rakkomandata ta' fosfomycin trometamol mhijiex applikabbli għal fosfomycin calcium minhabba l-PK differenti. Barra minn hekk, m'hemmx *data* disponibbli li tiġġustifika r-rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ mogħtija fuq it-tikketta għal fosfomycin calcium (dożaġġi multipli).

Id-*data* ppreżentata dwar il-koncentrazzjoni fl-awrina ta' fosfomycin calcium tiġi estrapolata mid-*data* pubblikata għal fosfomycin trometamol u għalhekk jeħtieġ li tiġi interpretata b'kawtela.

Rigward id-*data* dwar is-sigurtà ppreżentata, wiehed jista' jassumi li l-profil tas-sigurtà ta' fosfomycin trometamol u fosfomycin calcium huwa simili, possibbilment b'aktar effetti sekondarji gastrointestinali minhabba assorbiment aktar fqir ta' fosfomycin calcium.

Għall-indikazzjonijiet infezzjonijiet gastrointestinali mhux ikkumplikati u infezzjonijiet dermatoloġiċi, m'hemm l-ebda *data* klinika ta' fosfomycin calcium disponibbli li investigat l-effikaċja u s-sigurtà u kors ta' doża xieraq. Minhabba li fosfomycin trometamol mhux approvat għal dawn l-indikazzjonijiet, l-estrapolazzjoni tad-*data* ta' fosfomycin trometamol għal fosfomycin calcium mhijiex fattibbli. B'kollox, għandu jiġi konkluż li bħalissa ma hemm l-ebda *data* disponibbli li tiġġustifika l-użu ta' fosfomycin calcium għat-trattament ta' infezzjoni gastrointestinali u dermatoloġika.

Fid-dawl tan-nuqqas ta' *data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà għall-indikazzjonijiet trattament ta' infezzjonijiet gastrointestinali u dermatoloġiċi, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-indikazzjonijiet huwa negattiv.

Rigward l-indikazzjoni "Trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati (uUTI fin-nisa", għalkemm hemm disponibbli *data* limitata dwar il-PK u l-effikaċja ta' fosfomycin calcium, is-CHMP ikkonkluda li meta wiehed iqis id-*data* disponibbli u profil tas-sigurtà pożittiv tas-CaFO, hemm biżżejjed evidenza biex jiġi stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal din l-indikazzjoni. Madankollu, minhabba l-limitazzjonijiet tad-*data* disponibbli, l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom fosfomycin calcium għat-trattament ta' uUTIs huma soġġetti għall-preżentazzjoni ta' *data* ulterjuri sabiex jiġi kkaratterizzat aħjar il-profil tal-PK, inkluża l-konferma tad-doża xierqa, u l-effikaċja ta' fosfomycin calcium għat-trattament ta' uUTI f'nisa adulti (jekk jogħġbok irreferi għall-Anness IV ta' din l-Opinjoni).

L-MAHs ta' prodotti mediċinali li fihom fosfomycin calcium għandhom jimpenjaw ruhhom li:

- jipprovdu r-riżultati tal-istudju PK ippjanat u l-analiżi PK/PD/popPK lill-awtorità nazzjonali kompetenti fi żmien 16-il xahar wara l-finalizzazzjoni tal-proċedura ta' referenza u qabel il-bidu tal-prova ta' nuqqas ta' inferjorità,
- jipprovdu l-protokoll ta' studju finali għall-prova ta' nuqqas ta' inferjorità fl-indikazzjoni uUTI f'nisa adulti lill-awtorità nazzjonali kompetenti fi żmien 18-il xahar wara l-finalizzazzjoni tal-proċedura ta' referenza billi jitqiesu r-riżultati tal-istudju PK u l-analiżi PK/PD/popPK. Il-protokoll ta' studju finali għandu jiġi ppreżentat qabel il-bidu tal-prova ta' nuqqas ta' inferjorità.

Għal fosfomycin trometamol ġiet konkluża l-indikazzjoni "infezzjoni tal-apparat tal-awrina akuta mhux ikkumplikata fit-tfal" b'bilanċ negattiv bejn il-benefiċċju u r-riskju peress li ma kienx hemm biżżejjed evidenza klinika biex jiġi appoġġjat l-użu fit-tfal. Meta jitqies li ma ġiet ipprovduta l-ebda *data* ulterjuri

għal fosfomycin calcium f'din il-popolazzjoni, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għat-trattament ta' uUTIs fit-tfal b'fosfomycin calcium huwa negattiv.

Fosfomycin għall-użu ġol-muskoli

Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat ġenitourinarju, tal-apparat respiratorju u tat-tessuti kkawżati minn mikroorganismi li huma sensittivi għal fosfomycin (SmPC ta' Fosfocina).

Madankollu, l-ebda *data* klinika rilevanti (inklużi PK, effikaċja u sigurtà) ma giet sottomessa biex tappoġġja din ir-rotta ta' għoti ta' fosfomycin matul ir-referenza u hemm nuqqas ta' evidenza rigward fosfomycin għall-użu ġol-muskoli. Id-*data* disponibbli għall-applikazzjoni ġol-muskoli ta' fosfomycin hija skarsa ħafna u għalhekk, l-applikazzjoni ġol-muskoli ta' fosfomycin ma gietx appoġġjata b'mod sodisfaċenti mir-riżultati ppubblikati s'issa.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin ġol-muskoli huwa meqjus negattiv. Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-prodotti li fihom fosfomycin għall-użu ġol-muskoli soġġetti għall-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif stabbilit fl-Anness V tal-opinjoni.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom fosfomycin.
- Is-CHMP qies it-totalità tad-*data* inklużi t-tweġibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u waqt Spjegazzjoni Orali, kif ukoll l-eżiti ta' konsultazzjoni mal-Grupp ta' Hídma tal-Mard Infettiv.

Fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (fosfomycin ġol-vini)

- Meta tiġi kkunsidrata d-*data* klinika disponibbli u profil tas-sigurtà aċċettabbli, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (fosfomycin ġol-vini) jibqa' pożittiv għat-trattament ta' infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, endokardite infettiva, infezzjonijiet fl-għadam u fil-ġogi, pulmonite akkwizita mill-isptar inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur, infezzjonijiet ikkumplikati tal-ġilda u tat-tessut artab, meningite batterika, infezzjonijiet intraaddominali ikkumplikati u batteremija li sseħħ f'assoċjazzjoni ma', jew li hija suspettata li hija assoċjata ma', kwalunkwe waħda mill-infezzjonijiet imsemmija hawn fuq meta jitqies li mhux xieraq li jintużaw aġenti antibatterici li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali tagħhom.
- Is-CHMP ikkunsidra li d-*data* disponibbli hija biżżejjed biex jiġu appoġġjati r-reviżjonijiet tal-kors tad-dożaġġ għal fosfomycin ġol-vini għad-diversi indikazzjonijiet approvati u għas-sottopopolazzjonijiet tal-pazjenti kif ukoll, il-ħtieġa li tiġi armonizzata s-sezzjoni dwar it-twissijiet speċjali inkluża l-ħtieġa li jiżdiedu twissijiet godda għat-terapija kombinata u r-riskju ta' ammont żejjed ta' sodju. Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' fosfomycin ġol-vini, u kkonkluda li dawn ir-riskji jistgħu jitnaqqsu permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott. Gie kkunsidrat ukoll li d-*data* farmakokinetika u farmakodinamika fl-informazzjoni dwar il-prodott jeħtieġ li tiġi aġġornata wkoll.

Fosfomycin trometamol granuli għal soluzzjoni orali (2g u 3g)

- Fir-rigward ta' fosfomycin trometamol 3 g granuli għal soluzzjoni orali, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv fit-trattament ta' ċistite akuta mhux ikkumplikata fin-nisa u fl-adolesxenti nisa. Is-CHMP ikkonkluda wkoll dwar l-adekwatezza ta' doża waħda ta' 3 g fosfomycin trometamol għal din l-indikazzjoni. Bħalissa m'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għat-trattament ta' infezzjonijiet akuti mhux ikkumplikati tal-apparat tal-awrina fit-tfal ta' bejn 6 u 12-il sena b'doża waħda ta' 2 g ta' fosfomycin trometamol. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-prodotti mediċinali li fihom fosfomycin 2 g granuli għandhom jiġu sospiżi. Biex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH għandu jippreżenta evidenza xjentifika xierqa biex juri bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali fi kwalunkwe indikazzjoni.
- Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-indikazzjoni "Profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali (TRPB) fi rġiel adulti" huwa pożittiv soġġett għal kundizzjoni għad-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex tiġi kkaratterizzata aktar il-pożoloġija ta' żewġ dożi permezz ta' ġenerazzjoni ta' aktar evidenza dwar il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' fosfomycin trometamol 3 g b'dan il-kors ta' doża f'din l-indikazzjoni.
- Is-CHMP ikkonkluda dwar l-armonizzazzjoni ta' kontraindikazzjonijiet assoċjati mal-użu ta' fosfomycin trometamol. Is-CHMP irreveda wkoll id-*data* eżistenti dwar ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-użu ta' fosfomycin trometamol granuli għal soluzzjoni orali u kkonkluda li dawn ir-riskji jistgħu jitnaqqsu permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet xierqa fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għie kkunsidrat ukoll li d-*data* farmakokinetika u farmakodinamika fl-informazzjoni dwar il-prodott jehtieg li tiġi aġġornata wkoll.

Fosfomycin calcium għall-użu orali

- Rigward fosfomycin calcium għall-użu orali, is-CHMP ikkonkluda li fid-dawl tad-*data* kollha disponibbli, ma ġietx stabbilita l-effikaċja u s-sigurtà għall-indikazzjonijiet "trattament ta' infezzjonijiet gastrointestinali u dermatoloġiċi" u għalhekk li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-indikazzjonijiet huwa negattiv. Rigward it-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati fin-nisa, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' din l-indikazzjoni jibqa' pożittiv soġġett għal kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq biex jiġi kkaratterizzat aktar il-profil farmakokinetiku u biex tiġi kkonfermata l-effikaċja ta' fosfomycin calcium fit-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati f'nisa adulti.

Fosfomycin għall-użu ġol-muskoli

- Fid-dawl tad-*data* insuffiċjenti biex jiġu stabbiliti l-effikaċja u s-sigurtà, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal fosfomycin ġol-muskoli huwa negattiv u l-prodotti mediċinali għandhom għalhekk jiġu sospiżi. Biex titneħħa s-sospensjoni, l-MAH għandu jissottometti evidenza xjentifika xierqa biex juri bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali fi kwalunkwe indikazzjoni.

Opinjoni tas-CHMP

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott li dwarhom hemm qbil.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin 3 g granuli għal soluzzjoni orali jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott li dwarhom hemm qbil u soġġett għal kundizzjoni fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Sabiex tiġi appoġġjata aktar il-pożoloġija b'żewġ dożi, fl-indikazzjoni "Profilassi bl-antibijotiċi perioperattiva għal bijopsija tal-prostata transrettali", permezz tal-ġenerazzjoni ta' aktar evidenza dwar il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' fosfomycin trometamol b'dan il-kors ta' doża f'din l-indikazzjoni, l-MAH(s) għandu/għandhom jwettaq/iwettqu u jissottometti/jissottomettu r-riżultati ta' studju ta' fażi I f'voluntiera b'saħħithom inklużi analiżijiet farmakokinetiċi-farmakodinamiċi.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal fosfomycin trab għal soluzzjoni għall-infużjoni u għal fosfomycin 3 g granuli għal soluzzjoni orali.

Barra minn hekk, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin calcium għall-użu orali jibqa' favorevoli soġġett għal kundizzjoni fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-indikazzjoni trattament ta' uUTI f'nisa adulti. Sabiex jiġi kkaratterizzat aktar il-profil farmakokinetiku u l-effikaċja ta' Fosfomycin calcium fit-trattament ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati fin-nisa, l-MAH(s) għandu/għandhom jwettaq/iwettqu u jissottometti/jissottomettu r-riżultati ta' studju farmakokinetiku li jinkludi analiżijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi tal-popolazzjoni u prova ta' nuqqas ta' inferjorità fl-indikazzjoni ta' infezzjonijiet tal-apparat tal-awrina mhux ikkumplikati f'nisa adulti.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' fosfomycin calcium għall-użu orali.

Barra minn hekk, il-Kumitat iqis ukoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fosfomycin għall-użu ġol-muskoli u fosfomycin 2 g granuli għall-użu tas-soluzzjoni orali mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal fosfomycin għall-użu ġol-muskoli u fosfomycin 2 g granuli għall-użu tas-soluzzjoni orali.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni ta' fosfomycin għall-użu ġol-muskoli, id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/għandhom jissottometti/jissottomettu evidenza xjentifika xierqa biex juri/juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali fi kwalunkwe indikazzjoni.

Biex titneħħa s-sospensjoni ta' prodotti mediċinali li fihom fosfomycin 2 g granuli għal soluzzjoni orali, l-MAH(s) għandu/għandhom jissottometti/jissottomettu evidenza xjentifika xierqa biex juri/juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali fi kwalunkwe indikazzjoni.