

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Na całym świecie leczenie zakażeń bakteryjnych jest utrudniane przez rozprzestrzenianie się Gram-dodatnich i Gram-ujemnych czynników chorobotwórczych opornych na wiele leków (MDR) lub cechujących się rozszerzoną opornością na leki (XDR) oraz przez brak prac rozwojowych nad nowymi antybiotykami aktywnymi wobec bakterii MDR i XDR. W związku z tym konieczne jest wprowadzenie w życie alternatywnych strategii leczenia, takich jak ponowna ocena starszych środków przeciwdrobnoustrojowych w odpowiedzi na rozwijanie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. W tym kontekście w ostatnich latach rośnie zainteresowanie fosfomycyną — przez wzgląd na jej niepowtarzalny sposób działania i strukturę chemiczną, która sprawia, że oporność krzyżowa występuje rzadko. Pozwala to uzyskać addytywne, synergistyczne działanie z innymi antybiotykami. Ponadto w europejskich państwach członkowskich występują znaczne różnice w treści druków informacyjnych produktów zawierających fosfomycynę — zwłaszcza w odniesieniu do zatwierdzonych wskazań i dawkowania — co uzasadnia harmonizację.

Ogólnie istnieje potrzeba ponownego oszacowania stosunku korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach z uwzględnieniem współczesnej wiedzy naukowej. Co więcej konieczna jest ponowna ocena właściwych dawek i czasu stosowania postaci użytkowych do podawania doustnego, dożylnego i domięśniowego, a także adekwatności informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania i właściwości farmakologicznych.

W dniu 7 grudnia 2018 r. właściwy organ krajowy w Niemczech (Bfarm) podjął zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE decyzję o przekazaniu sprawy i zwrócił się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktów zawierających fosfomycynę i o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Po analizie wszystkich dostępnych danych i uwzględnieniu aktualnych zaleceń z zakresu praktyki klinicznej oraz aktualnych wytycznych klinicznych CHMP uznał, że fosfomycyna jest, ogólnie rzecz ujmując, wciąż istotną opcją terapeutyczną. Poniżej szczegółowo omówiono stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających fosfomycynę.

### **Fosfomycyna, proszek do sporządzania roztworu do infuzji**

W przypadku fosfomycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczonego do podania dożylnego stosunek korzyści do ryzyka w wymienionych poniżej wskazaniach, we wszystkich grupach wiekowych, pozostaje pozytywny, gdy stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu uznawane jest za nieodpowiednie:

- **Powikłane zakażenia układu moczowego (cUTI)**

Choć dane kliniczne na temat stosowania fosfomycyny podawanej dożylnie w przypadku cUTI są ograniczone, CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylniej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w cUTI, uwzględniając dane kliniczne wraz z właściwościami farmakokinetycznymi fosfomycyny (zwłaszcza jej dystrybucją do nerek i pęcherza moczowego), jej dobrą aktywnością w warunkach *in vitro* przeciwko patogenom dróg moczowych (w tym MDR) i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa stosowania.

- **Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IE)**

Choć dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności są ograniczone, CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylniej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w leczeniu bakteryjnego zapalenia wsierdzia, uwzględniając dane kliniczne wraz z właściwościami

farmakokinetycznymi fosfomycyny, jej dobrą aktywnością w warunkach *in vitro* przeciwko patogenom wywołującym tę chorobę i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa stosowania.

- **Zakażenia kości i stawów**

Dane kliniczne potwierdzające wskazanie do stosowania w zakażeniach kości i stawów są wystarczające. Ponadto fosfomycyna dobrze dyfunduje do tkanki kostnej, w wyniku czego osiąga wysokie stężenia, i wykazuje doskonałą aktywność przeciwko głównym patogenom wywołującym zakażenia — MSSA i MRSA — a także ma akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania. Dlatego CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylnej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w tym wskazaniu.

- **Szpitalne zapalenie płuc (HAP), w tym respiratorowe zapalenie płuc (VAP)**

Wskazania do stosowania fosfomycyny w postaci dożylnej obejmowały szpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg oddechowych i ropień płuca. Zapalenie płuc zwykle dzieli się na HAP, VAP i pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP), stanowiące odrębne jednostki chorobowe. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (zwłaszcza HAP/VAP) są chorobami zagrażającymi życiu, wymagającymi szybkiego włączenia leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

Choć dostępne dane kliniczne popierające stosowanie fosfomycyny w przypadku HAP/VAP pochodzą z badań bez grupy kontrolnej lub z badań retrospektywnych, to po uwzględnieniu tych danych, a także faktu dobrej penetracji tkanki płuc przez fosfomycynę, jej aktywności mikrobiologicznej przeciwko patogenom dolnych dróg oddechowych i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa stosowania CHMP uznał stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu za pozytywny.

W przeciwieństwie do tego nie są dostępne wystarczające dane do określenia skuteczności fosfomycyny w postaci dożylnej w leczeniu CAP. Dlatego CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylnej cechuje się negatywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w tym wskazaniu.

- **Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (cSSTI)**

Choć dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności leczenia cSSTI są ograniczone, CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylnej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w tym wskazaniu, uwzględniając dane kliniczne wraz z właściwościami farmakokinetycznymi fosfomycyny (zwłaszcza dobrą dystrybucją w płynie śródmiąższowym w tkankach miękkich), jej dobrą aktywnością w warunkach *in vitro* przeciwko patogenom wywołującym cSSTI i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa stosowania.

- **Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych**

Zatwierdzone wskazania do stosowania fosfomycyny w postaci dożylnej obejmowały zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu i ropień mózgu.

Dane kliniczne dotyczące stosowania fosfomycyny w leczeniu zakażeń OUN są ograniczone, ale uwzględniając je wraz z danymi PK (dobre przenikanie bariery krew-mózg) i PD (aktywność przeciwdrobnoustrojowa przeciwko odpowiednim patogenom), właściwościami fosfomycyny oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa stosowania, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu jest pozytywny.

- **Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne (cIAI)**

Pomimo ograniczonych przesłanek CHMP — na podstawie dostępnych danych klinicznych, spektrum działania przeciwbakteryjnego fosfomycyny i możliwości jej zastosowania w leczeniu

nieoperacyjnych ropni wewnątrzbrzusznych — uwzględnił skuteczność fosfomycyny w postaci dożylniej w leczeniu cIAI w skojarzeniu z innymi środkami przeciwbakteryjnymi. Uwzględniając też akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania, CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylniej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w tym wskazaniu.

- **Bakteriemia o potwierdzonym albo podejrzewanym związku z wymienionymi powyżej zakażeniami**

Choć dostępność dowodów klinicznych na skuteczność fosfomycyny w postaci dożylniej w leczeniu bakteriemi jest mierna, to uwzględniając stopień ciężkości tej choroby, aktywność fosfomycyny przeciwko większości istotnych klinicznie patogenów, takich jak *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. itp., i osiąganie przez lek wysokich stężeń w surowicy, a także akceptowalność profilu bezpieczeństwa stosowania, CHMP uznał, że fosfomycyna w postaci dożylniej cechuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka w tym wskazaniu.

W przypadku następujących wskazań CHMP uznał stosunek korzyści do ryzyka za negatywny:

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie ucha środkowego**

Zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują różne stany chorobowe w obrębie górnych dróg oddechowych, takie jak bakteryjne zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie krtani lub zapalenie ucha środkowego.

Nie przedłożono danych klinicznych, które pozwoliłyby w sposób wystarczający określić skuteczność fosfomycyny w postaci dożylniej we wskazaniach związanych z zakażeniami górnych dróg oddechowych. Ponadto zakażenia te nie stanowią zakażeń ciężkich ani zagrażających życiu, w przypadku których możliwości leczenia są ograniczone, zwykle ustępują samoistnie lub dobrze reagują na leczenie innymi antybiotykami, opisanymi w odpowiednich wytycznych.

Uwzględniając skuteczność fosfomycyny w postaci dożylniej i charakter rozważanych chorób (o przebiegu łagodnym lub ustępujących samoistnie), CHMP uznał stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu zakażeń oto-, ryno- i laryngologicznych za negatywny.

- **Zakażenia oka**

Zakażenia oka, takie jak bakteryjne zapalenie spojówek, są zwykle chorobami ustępującymi samoistnie, leczonymi przede wszystkim miejscowo stosowanymi antybiotykami. Ponieważ zakażenia te uznaje się za łagodne i możliwe do leczenia różnorodnymi antybiotykami zgodnie z istniejącymi wytycznymi, stosowanie fosfomycyny w przypadku takich zakażeń uznaje się za nieodpowiednie.

Dostępne są jedynie skąpe dowody kliniczne dotyczące stosowania fosfomycyny w postaci dożylniej w kontekście zakażeń oka. CHMP uznał, że skuteczność w tych wskazaniach nie jest wystarczająco potwierdzona.

Uwzględniając dostępne dane na temat fosfomycyny w postaci dożylniej i charakter rozważanych chorób (o przebiegu łagodnym lub ustępujących samoistnie), CHMP uznał stosunek korzyści do ryzyka w tych wskazaniach za negatywny.

- **Zakażenia okołooperacyjne**

Terminy „zakażenia okołooperacyjne” i „zakażenia pooperacyjne” uznawane są w kontekście medycznym za nieszczegółowe. Charakter zakażeń pooperacyjnych zależy od rodzaju interwencji zabiegowej i głównych patogenów atakujących daną część organizmu, a więc ich

specyfika się różni. W takim szerokim wskazaniu skuteczność nie została określona. Dlatego też stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za negatywny.

- **Wskazania na podstawie aktywności przeciwbakteryjnej i właściwości farmakokinetycznych fosfomycyny, wskazania ograniczone do ciężkich zakażeń wywołanych mikroorganizmami uznawanymi za wrażliwe na podstawie farmakodynamiki oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez szczepy gronkowca odporne na metycylinę**

W odniesieniu do tych trzech wskazań CHMP uznał, że w punkcie 4.1 nie podano konkretnych wskazań definiujących docelową chorobę. Uznano te przypadki za wyjątkowo ogólny opis wskazań, niezgodny z wytycznymi dotyczącymi ChPL (wer. 2, 2009) ani wytycznymi dotyczącymi oceny produktów leczniczych wskazanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95, wer. 2).

W takim ogólnym wskazaniu nie wykazano skuteczności klinicznej, więc CHMP uznał, że w przypadku fosfomycyny w postaci dożylniej stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu jest negatywny.

- **Ciężkie zakażenia innych układów narządów wrażliwymi na fosfomycynę patogenami Gram-ujemnymi (zob. punkt 5.1) o ograniczonych możliwościach leczenia**

Wskazanie to dotyczy wyłącznie terapii celowanej po potwierdzeniu wrażliwości na fosfomycynę w postaci dożylniej przed jej podaniem oraz ogranicza stosowanie leku do zakażeń, w przypadku których zakres możliwości leczenia przeciwdrobnoustrojowego jest samoistnie ograniczony (np. z powodu zmniejszonej farmakokinetycznej dostępności tkanki w przebiegu ciężkich zakażeń oczu, ucha, nosa i gardła, prostaty lub przewodów żółciowych, także z powstawaniem owrzodzeń). Choć takie zastosowanie może być zasadne w pojedynczych przypadkach klinicznych o ograniczonych opcjach leczenia i wiązać się z potencjalną potrzebą kliniczną stosowania fosfomycyny w postaci dożylniej, CHMP uznał, że to wskazanie zdefiniowano zbyt szeroko, a dostępność jedynie ograniczonych danych klinicznych nie pozwala na wystarczające określenie skuteczności. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka w tym wskazaniu jest negatywny.

CHMP przeprowadził także analizę schematu dawkowania fosfomycyny w postaci dożylniej w różnych zatwierdzonych wskazaniach i podpopulacjach pacjentów. Schemat dawkowania z dawką 12 (a. 16)–24 g na dobę jest zasadny w odniesieniu do wszystkich zaproponowanych wskazań u pacjentów dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia z prawidłową czynnością nerek albo łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek — indywidualne dawki należy jednak określać na podstawie stopnia ciężkości zakażenia i miejsca jego występowania, obrazu klinicznego pacjenta (czynności narządów, tolerancji, chorób współistniejących) i wrażliwości patogenu na lek w ramach doboru istniejących, skutecznych schematów dawkowania. Zalecenia dotyczące dawkowania w populacji pediatrycznej zostały dodatkowo zweryfikowane na podstawie modelowania PK; dawkowanie powinno bazować na wieku oraz masie ciała. Należy pamiętać, że modele PK (modele NAD/PBPK) stosowane w modelowaniu i symulacji PK wiążą się z pewnymi ograniczeniami, zwłaszcza związanymi ze zmiennością. Zaleca się zatem optymalizację modeli PK. Należy uwzględnić użycie zaktualizowanego modelu w ponownym prowadzeniu analiz PK/PD w populacji pediatrycznej po uzyskaniu szerszych danych klinicznych dotyczących PK (projekt współpracy GARDP).

Do punktu 4.4 ChPL dodano nowe ostrzeżenia dotyczące konieczności zastosowania leczenia skojarzonego w celu ograniczenia ryzyka promowania oporności i podkreślenia potrzeby kontroli stężeń sodu i potasu ze względu na możliwość przeciążenia sodem z powodu dożylnego podawania wlewów fosfomycyny.

CHMP zweryfikował też dostępne dane na temat działań niepożądanych obserwowanych w związku ze stosowaniem fosfomycyny w postaci dożylniej. Komitet stwierdził, że ryzyko można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Wreszcie wprowadzono poprawki w punktach 5.1 i 5.2, odzwierciedlające obecnie dostępne dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, w tym dane dotyczące wartości granicznych z badań wrażliwości i częstości występowania oporności nabytej.

Podsumowując, w opinii CHMP stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia w drukach informacyjnych zmian, które opisano w aneksie III do opinii. Należy dokonać również odpowiednich zmian w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

### **Fosfomycyna z trometamolem, granulat do sporządzania roztworu doustnego (2 g i 3 g)**

Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny z trometamolem uznaje się za pozytywny w następujących wskazaniach:

- **Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt**

Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny z trometamolem uznaje się za pozytywny we wskazaniu do leczenia niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt. Dostępne dane potwierdzają ustaloną skuteczność fosfomycyny w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego u kobiet niebędących w ciąży. Krótkoterminowe leczenie pojedynczą dawką cechuje się dużą zgodnością z zaleceniami terapeutycznymi, a profil bezpieczeństwa stosowania jest w tym przypadku akceptowalny. Ze względu na niepowtarzalny mechanizm działania fosfomycyny ryzyko wystąpienia oporności krzyżowej można uznać za stosunkowo niskie. W świetle dostępnych danych naukowych uzasadnione jest stosowanie pojedynczej dawki fosfomycyny we wskazaniu *do leczenia niepowikłanych zakażeń układu moczowego (ostrego zapalenia pęcherza moczowego) u kobiet*.

W kontekście zasadności stosowania pojedynczej dawki 3 g fosfomycyny z trometamolem w leczeniu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet pomenopauzalnych ogół dostępnych danych mikrobiologicznych i bazujących na dowodach klinicznych z randomizowanych badań z grupą kontrolną i metaanalizy wskazuje obecnie, że wynosząca 3 g pojedyncza dawka fosfomycyny z trometamolem jest najbardziej odpowiednią dawką do stosowania w leczeniu ostrych niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet i dziewcząt. Na podstawie dostępnych danych zasadne wydaje się nieokreślanie dolnej granicy masy ciała, wynoszącej 50 kg, w drukach informacyjnych fosfomycyny podawanej doustnie.

- **Okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego (TRPB) u dorosłych mężczyzn**

CHMP uznał, że nie ma wystarczających dowodów pozwalających ustalić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fosfomycyny w szerokim wskazaniu opisanym jako okołozabiegowa profilaktyka zakażeń układu moczowego związanych z zabiegami chirurgicznymi i przezcewkowymi procedurami diagnostycznymi (zob. też niżej wskazania, w których stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny z trometamolem jest negatywny).

Jednak w odniesieniu do węższego wskazania, tj. okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego, CHMP uznał, że istnieją dowody uzasadniające pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

TRPB może wiązać się z wystąpieniem różnych powikłań zakaźnych — od bezobjawowego bakteriomoczu lub zakażeń układu moczowego do zapalenia gruczołu krokowego, czasami ze współwystępującą bakteriecią i posocznica. U pacjentów poddawanych TRPB zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej, ponieważ zmniejsza ona częstość występowania tych powikłań.

Wszystkie dostępne publikacje dotyczące badań klinicznych różnych procedur urologicznych, w których stosowano fosfomicynę, zostały złożone i zweryfikowane. We wszystkich badaniach wykazano, że stosowanie fosfomicyny z trometamolem w schemacie dawkowania obejmującym dwie dawki jest skuteczne w zapobieganiu zakaźnym powikłaniom opisanych procedur. Zapoznano się też z wynikami trzech niezależnych metaanaliz, w których porównywano skuteczność fosfomicyny z trometamolem do skuteczności fluorochinolonów stosowanych w profilaktyce TRPB. Każdorazowo wnioski z analiz potwierdzały, że prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń było niższe u pacjentów przyjmujących fosfomicynę z trometamolem.

Po uwzględnieniu korzyści ze stosowania chemioprophylaktyki w ramach procedur urologicznych, dostępnych danych klinicznych, przenikania fosfomicyny do gruczołu krokowego oraz rzadkiego występowania oporności w przypadku *E. coli* (głównego patogenu wywołującego zakażenia po TRPB) fosfomicynę uznaje się za cenną alternatywę w okołooperacyjnej profilaktyce antybiotykowej w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego, zwłaszcza w kontekście nasilającej się oporności na inne środki, przede wszystkim fluorochinolony stosowane konwencjonalnie w TRPB.

Proponowany schemat dawkowania z pierwszą dawką podawaną na 3 godziny przed rozpoczęciem procedury jest dobrze uzasadniony. Jednak podanie drugiej dawki po 24 godzinach od zakończenia procedury nie zostało wystarczająco przebadane w ramach przedłożonych badań PK. Ponadto w żadnym z przedłożonych badań nie porównywano skuteczności schematu dawkowania fosfomicyny w pojedynczej dawce ze schematem z dwiema dawkami.

Schemat dawkowania z dwiema dawkami, tj. saszetka 3 g na 3 godziny przed procedurą i saszetka 3 g po 24 godzinach od zakończenia procedury, odpowiadający obecnie zatwierdzonemu schematowi dawkowania, pozostaje akceptowalny. Jednak w celu potwierdzenia zasadności stosowania obecnego schematu konieczne są dalsze dowody porównujące schemat z podaniem pojedynczej dawki fosfomicyny do schematu z dwiema dawkami.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu do okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego uznaje się za pozytywny pod warunkiem złożenia dalszych danych, które pozwolą lepiej scharakteryzować odpowiedniość schematu dawkowania, a konkretnie danych z badania fazy I z udziałem zdrowych ochotników, obejmującego analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (zob. aneks IV do niniejszej opinii). Wspomniane analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne należy przeprowadzić z uwzględnieniem wytycznych dotyczących zastosowania farmakokinetyki i farmakodynamiki w pracach rozwojowych nad przeciwdrobnoustrojowymi produktami leczniczymi (EMA/CHMP/594085/2015).

Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomicyny z trometamolem uznaje się za negatywny w następujących wskazaniach:

- **Leczenie pooperacyjnych zakażeń układu moczowego**

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania fosfomicyny w przypadku zakażeń pooperacyjnych. Wszystkie omówione publikacje są retrospektywnymi pracami przeglądowymi na temat niekontrolowanych badań klinicznych bądź badań obserwacyjnych lub kohortowych. Nie dostarczają one jakichkolwiek przesłanek usprawiedliwiających stosowanie fosfomicyny w przypadku pooperacyjnych zakażeń układu moczowego. Nie przedłożono innych, istotnych danych klinicznych, które pozwoliłyby CHMP na stwierdzenie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w przypadku stosowania fosfomicyny w leczeniu pooperacyjnych zakażeń układu moczowego. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka — negatywny.

- **Obfity bezobjawowy bakteriomocz**

Opublikowane wyniki kontrolowanych albo niekontrolowanych badań klinicznych oraz prace przeglądowe na temat korzyści z leczenia doustną postacią fosfomycyny lub potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem fosfomycyną pacjentek z bezobjawowym bakteriomoczem nie dostarczają żadnych danych. Po uwzględnieniu braku danych dotyczących skuteczności w tym wskazaniu, profilu bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny oraz charakteru choroby stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu bezobjawowego bakteriomoczu doustną postacią fosfomycyny uznaje się za negatywny.

- **Ostry bakteryjny zespół cewkowo-pęcherzowy**

Nie są dostępne odpowiednie dane potwierdzające pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania fosfomycyny w tym wskazaniu. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka — negatywny.

- **Nieswoiste zapalenie cewki moczowej**

Ze względu na brak danych popierających stosowanie fosfomycyny z trometamolem w przypadku nieswoistego zapalenia cewki moczowej oraz z uwagi na fakt, że spektrum patogenów wywołujących niegonokokowe zapalenie cewki moczowej (NGU) jest niewrażliwe na fosfomycynę, CHMP uznał, że w tym wskazaniu skuteczność nie została potwierdzona, a stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

- **Nawracające zakażenia układu moczowego**

Na podstawie odpowiedzi udzielonych przez podmioty odpowiedzialne nie uznaje się, by długoterminowe (przez 6–12 miesięcy) stosowanie fosfomycyny w zapobieganiu nawracającym zakażeniom dolnego odcinka układu moczowego było uzasadnione. Nie stwierdzono wiarygodnych danych o skuteczności czy o PK/PD na poparcie takiego wskazania ze stosowaniem dawki wielokrotnej. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka — negatywny.

- **Profilaktyka okołozabiegowa (wskazanie szerokie)**

Według ogółu dostępnych danych naukowych nie ma wystarczających dowodów stosowania w szerokim wskazaniu opisanym jako okołozabiegowa profilaktyka zakażeń układu moczowego związanych z zabiegami chirurgicznymi i przezcewkowymi procedurami diagnostycznymi — ze względu na ograniczenia metodyki oraz różne dawki stosowane w poszczególnych badaniach. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania doustnej postaci fosfomycyny w schemacie dawkowania z dawką wielokrotną — negatywny.

- **Ostre niepowikłane zakażenia układu moczowego u dzieci**

Obecnie dane z badań klinicznych o akceptowalnym poziomie metodyki badania są niewystarczające do uzasadnienia leczenia ostrych niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dzieci w wieku 6–12 lat z zastosowaniem pojedynczej dawki 2 g fosfomycyny z trometamolem. Ponadto nie zostały spełnione założenia niezbędne do ekstrapolacji dostępnych danych od osób dorosłych na przypadki pediatryczne. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka — negatywny.

- **Bezobjawowy bakteriomocz i ostre zapalenie pęcherza moczowego w czasie ciąży**

Dowody z badań klinicznych w zakresie podawania fosfomycyny w postaci doustnej w podpopulacji kobiet ciężarnych są obecnie zbyt ograniczone — w kontekście zarówno bezpieczeństwa stosowania, jak i skuteczności — by móc stwierdzić pozytywny stosunek korzyści do ryzyka,



usprawiedliwiający wskazanie zawarte w punkcie 4.1. Ponadto nie są dostępne dowody pozwalające określić właściwy czas trwania leczenia i dawkę. W związku z tym skuteczność w tym wskazaniu pozostaje nieustalona, a stosunek korzyści do ryzyka – negatywny.

Ze względu na istotne różnice w punkcie 4.3 druków różnych produktów CHMP zapoznał się z dostępnymi obecnie danymi i zharmonizował przeciwwskazania do stosowania fosfomycyny z trometamolem. CHMP zweryfikował też dostępne dane na temat działań niepożądanych obserwowanych w związku ze stosowaniem fosfomycyny z trometamolem. Komitet stwierdził, że ryzyko można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Wreszcie wprowadzono poprawki w punktach 5.1 i 5.2, odzwierciedlające obecnie dostępne dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, w tym dane dotyczące wartości granicznych z badań wrażliwości i częstości występowania oporności nabytej.

Podsumowując, w opinii CHMP stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny z trometamolem 3 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego pozostaje pozytywny w normalnych warunkach używania, z uwzględnieniem ustalonych zmian w drukach informacyjnych, opisanych w aneksie III do opinii. Należy dokonać również odpowiednich zmian w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

CHMP stwierdził też, że ze względu na usunięcie wskazania *ostre niepowikłane zakażenia układu moczowego u dzieci* pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających fosfomycynę 2 g w postaci granulatu powinno zostać zawieszona, chyba że spełnione są warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wymienione w aneksie V do opinii.

### **Sól wapniowa fosfomycyny do stosowania doustnego**

Sól wapniowa fosfomycyny jest zatwierdzona do stosowania w leczeniu zakażeń układu moczowego, niepowikłanych zakażeń przewodu pokarmowego i zakażeń skórnych. Zgodnie z ChPL dawka w tych trzech wskazaniach u osób dorosłych wynosi od 500 mg do 1 g co 8 godzin (1–2 kapsułki albo 2–4 łyżeczki, tj. 5 ml zawiesiny, co 8 godzin).

Ze względu na różnice właściwości farmakokinetycznych zakres danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fosfomycyny z trometamolem, które można ekstrapolować do przypadku soli wapniowej fosfomycyny, jest ograniczony. Z uwagi na różnice w PK dane na temat zalecanej dawki fosfomycyny z trometamolem nie dotyczą soli wapniowej fosfomycyny. Ponadto dane usprawiedliwiające wskazane w drukach informacyjnych zalecenia co do dawkowania soli wapniowej fosfomycyny (dawki wielokrotne) są niedostępne.

Przedłożone dane dotyczące stężenia soli wapniowej fosfomycyny w moczu są określone na podstawie ekstrapolacji opublikowanych danych na temat fosfomycyny z trometamolem, więc muszą być interpretowane ostrożnie.

W przypadku przedłożonych danych o bezpieczeństwie stosowania można zakładać, że profile bezpieczeństwa stosowania fosfomycyny z trometamolem i soli wapniowej fosfomycyny są zbliżone, ewentualnie z występowaniem większej liczby działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego ze względu na słabsze wchłanianie soli wapniowej fosfomycyny.

W przypadku takich wskazań jak niepowikłane zakażenia przewodu pokarmowego i zakażenia skórne nie są dostępne dane kliniczne dotyczące soli wapniowej fosfomycyny, wynikające z badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz właściwego schematu dawkowania. Ponieważ fosfomycyna z trometamolem nie jest zatwierdzona w tych wskazaniach, to ekstrapolacja danych dotyczących fosfomycyny z trometamolem do przypadku soli wapniowej fosfomycyny jest niemożliwa. W ujęciu całościowym należy więc stwierdzić, że obecnie nie są dostępne dane usprawiedliwiające

stosowanie soli wapniowej fosfomycyny w leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego i zakażeń skórnych.

Ze względu na brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leczenia w tych wskazaniach, tj. w leczeniu zakażeń przewodu pokarmowego i zakażeń skórnych, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest w ich przypadku negatywny.

W odniesieniu do wskazania opisanego jako leczenie niepowikłanych zakażeń układu moczowego (uUTI) u kobiet pomimo dostępności ograniczonych danych na temat PK i skuteczności soli wapniowej fosfomycyny CHMP uznał — po uwzględnieniu dostępnych danych i pozytywnego profilu bezpieczeństwa stosowania soli wapniowej fosfomycyny — że istnieją wystarczające przesłanki do określenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w tym wskazaniu. Jednak ze względu na ograniczoną dostępność danych pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających sól wapniową fosfomycyny do stosowania w leczeniu przypadków uUTI obowiązują pod warunkiem złożenia dodatkowych danych lepiej charakteryzujących profil PK, w tym potwierdzających właściwą dawkę, oraz skuteczność stosowania soli wapniowej fosfomycyny w leczeniu uUTI u dorosłych kobiet (zob. aneks IV do niniejszej opinii).

Podmioty odpowiedzialne za produkty lecznicze zawierające sól wapniową fosfomycyny zobowiązuje się do:

- przedłożenia wyników planowego badania PK i analiz PK/PD/populacyjnej PK właściwemu organowi krajowemu w ciągu 16 miesięcy od zakończenia procedury arbitrażowej i przed rozpoczęciem badania typu non-inferiority (mającego na celu wykazać nie mniejszą skuteczność),
- przedłożenia końcowej wersji protokołu badania typu non-inferiority dotyczącego leczenia uUTI u dorosłych kobiet właściwemu organowi krajowemu w ciągu 18 miesięcy od zakończenia procedury arbitrażowej, z uwzględnieniem wyników badania PK i analiz PK/PD/populacyjnej PK. Kończącą wersję protokołu badania należy przedłożyć przed rozpoczęciem rzeczzonego badania typu non-inferiority.

W przypadku wskazania do stosowania fosfomycyny z trometamolem opisanego jako ostre niepowikłane zakażenia układu moczowego u dzieci stwierdzono negatywny stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ nie ma dostatecznych dowodów klinicznych na zastosowanie leku u dzieci. Ze względu na nieprzedłożenie dodatkowych danych dotyczących stosowania soli wapniowej fosfomycyny w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu przypadków uUTI u dzieci z zastosowaniem soli wapniowej fosfomycyny jest negatywny.

### **Fosfomycyna do podawania domięśniowego**

Ten produkt leczniczy wskazany jest w leczeniu zakażeń układu moczowo-płciowego, dróg oddechowych i tkanek — zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na fosfomycynę (ChPL produktu Fosfocina).

W ramach arbitrażu nie przedłożono jednak właściwych danych klinicznych (w tym na temat PK, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania) na poparcie tej drogi podania fosfomycyny — nie ma dowodów dotyczących stosowania fosfomycyny do podawania domięśniowego. Dostępne dane na temat domięśniowego podawania fosfomycyny są wyjątkowo skąpe, więc ta droga podania fosfomycyny nie jest wystarczająco uzasadniona w świetle opublikowanych do tej pory wyników.

Po uwzględnieniu wszystkich powyższych faktów stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny do podawania domięśniowego uznaje się za negatywny. Dlatego CHMP zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających fosfomycynę do podawania

domięśniowego, chyba że spełnione są warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wymienione w aneksie V do opinii.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów zawierających fosfomicynę.
- CHMP uwzględnił całość przedłożonych danych, w tym odpowiedzi udzielone przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także wyniki konsultacji z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych.

#### Fosfomicyna, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (fosfomicyna w postaci dożylniej)

- Po uwzględnieniu dostępnych danych klinicznych i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa stosowania stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomicyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji (fosfomicyny w postaci dożylniej) pozostaje pozytywny w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego, infekcyjnego zapalenia wsierdza, zakażeń kości i stawów, szpitalnego zapalenia płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc, powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich, bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych oraz bakteriemii o potwierdzonym albo podejrzanym związku z wymienionymi zakażeniami, gdy stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu uznawane jest za nieodpowiednie.
- CHMP uznał, że dostępne dane są wystarczające do poparcia weryfikacji schematu dawkowania fosfomicyny w postaci dożylniej stosowanej w różnych zatwierdzonych wskazaniach i podpopulacjach pacjentów, a także konieczności harmonizacji punktu o specjalnych ostrzeżeniach przez dodanie nowych ostrzeżeń dotyczących leczenia skojarzonego i ryzyka przeciążenia sodem. Komitet zweryfikował też dostępne dane na temat działań niepożądanych obserwowanych w związku ze stosowaniem fosfomicyny w postaci dożylniej i stwierdził, że ryzyko można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Uznano również, że konieczna jest aktualizacja danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych przytoczonych w drukach informacyjnych.

#### Fosfomicyna z trometamolem, granulat do sporządzania roztworu doustnego (2 g i 3 g)

- W przypadku fosfomicyny z trometamolem 3 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny w odniesieniu do leczenia ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet i dziewcząt. CHMP uznał też, że stosowana w tym wskazaniu pojedyncza dawka 3 g fosfomicyny z trometamolem jest właściwa. Obecnie dane są niewystarczające do stwierdzenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w leczeniu ostrych niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dzieci w wieku 6–12 lat z zastosowaniem pojedynczej dawki 2 g fosfomicyny z trometamolem. Dlatego też CHMP uznał, że należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających 2 g fosfomicyny w postaci granulatu. W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć właściwe dowody naukowe, aby wykazać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktu leczniczego w każdym wskazaniu.
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu do okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn jest pozytywny, pod warunkiem że podmiot odpowiedzialny lub podmioty

odpowiedzialne dokonają dalszej charakterystyki dawkowania obejmującego dwie dawki przez uzyskanie dodatkowych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dotyczących stosowania fosfomycyny z trometamolem 3 g we wspomnianym schemacie dawkowania i wskazaniu.

- CHMP zdecydował o konieczności harmonizacji przeciwwskazań do stosowania fosfomycyny z trometamolem. Komitet zweryfikował też dostępne dane na temat działań niepożądanych obserwowanych w związku ze stosowaniem fosfomycyny z trometamolem w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego i stwierdził, że ryzyko można zminimalizować przez zamieszczenie specjalnych ostrzeżeń i zaleceń w drukach informacyjnych. Uznano również, że konieczna jest aktualizacja danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych przytoczonych w drukach informacyjnych.

#### Sól wapniowa fosfomycyny do stosowania doustnego

- W odniesieniu do soli wapniowej fosfomycyny do stosowania doustnego CHMP uznał, że w świetle całości dostępnych danych nie potwierdzono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania we wskazaniach do leczenia zakażeń przewodu pokarmowego i zakażeń skórnych, więc stosunek korzyści do ryzyka jest w ich przypadku negatywny. Stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem warunku dotyczącego pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, obejmującego dodatkową charakterystykę profilu farmakokinetycznego i potwierdzenie skuteczności stosowania soli wapniowej fosfomycyny w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dorosłych kobiet.

#### Fosfomycyna do podawania domięśniowego

- Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających określić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku fosfomycyny do podawania domięśniowego jest negatywny, dlatego należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych. W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć właściwe dowody naukowe, aby wykazać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktu leczniczego w każdym wskazaniu.

### **Opinia CHMP**

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania fosfomycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian w drukach informacyjnych.

W świetle powyższego Komitet uważa też, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania fosfomycyny 3 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian w drukach informacyjnych i z zastrzeżeniem warunku dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W celu dodatkowego poparcia dawkowania obejmującego dwie dawki we wskazaniu opisanym jako okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa w przypadku przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego, pomimo uzyskania dalszych danych dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki fosfomycyny z trometamolem w tym schemacie dawkowania i wskazaniu, podmiot odpowiedzialny lub podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić badanie fazy I z udziałem zdrowych ochotników, w tym analizy farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, i przedłożyć wyniki.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu fosfomycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji i fosfomycyny 3 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego.

Co więcej w świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania soli wapniowej fosfomycyny do stosowania doustnego pozostaje korzystny z zastrzeżeniem warunku dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie wskazania do leczenia uUTI u dorosłych kobiet. W celu dalszej charakterystyki profilu farmakokinetycznego i skuteczności soli wapniowej fosfomycyny w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet podmiot odpowiedzialny lub podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić badanie farmakokinetyki, w tym analizy farmakokinetyki populacyjnej i farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, a także badanie typu non-inferiority dotyczące leczenia niepowikłanych zakażeń układu moczowego u dorosłych kobiet i przedłożyć wyniki.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu soli wapniowej fosfomycyny do stosowania doustnego.

Komitet ponadto uważa też, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania fosfomycyny do podawania domięśniowego i fosfomycyny 2 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego nie jest korzystny.

Dlatego zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE Komitet zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu fosfomycyny do podawania domięśniowego i fosfomycyny 2 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu fosfomycyny do podawania domięśniowego podmiot odpowiedzialny lub podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć właściwe dowody naukowe, aby wykazać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktu leczniczego w każdym wskazaniu.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fosfomycynę 2 g w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego podmiot odpowiedzialny lub podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć właściwe dowody naukowe, aby wykazać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktu leczniczego w każdym wskazaniu.