

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## **Concluzii științifice**

Tratamentul infecțiilor bacteriene este îngreunat la nivel mondial de răspândirea globală a agenților patogeni gram-pozitivi și gram-negativi multirezistenți (MDR) sau extensiv rezistenți (XDR) și de faptul că nu au fost dezvoltate noi antibiotice active împotriva acestor bacterii MDR și XDR. Prin urmare, este necesară aplicarea unor strategii de tratament alternative, cum ar fi reevaluarea medicamentelor antibiotice mai vechi, ca răspuns la dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene. În acest context, în ultimii ani a crescut interesul cu privire la fosfomicină, având în vedere unicitatea mecanismului său de acțiune și a structurii sale chimice, care fac ca apariția rezistenței încrucișate să fie mai puțin frecventă. Acest lucru permite activități aditive și sinergice în asociere cu alte antibiotice. În plus, în statele membre ale Uniunii Europene există diferențe semnificative între informațiile referitoare la medicamentele care conțin fosfomicină, în special cu privire la indicațiile și dozele aprobate, făcând necesară armonizarea acestora.

În principal, este necesară reevaluarea raportului beneficiu-risc în indicațiile aprobate, cu luarea în considerare a datelor științifice cunoscute în prezent. În plus, trebuie reevaluate doza și durata de tratament corespunzătoare pentru formele farmaceutice cu administrare orală, intravenoasă și intramusculară, precum și corectitudinea informațiilor privind siguranța și proprietățile farmacologice.

Prin urmare, la 7 decembrie 2018 autoritatea națională competentă din Germania (Bfarm) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat ca CHMP să evalueze impactul elementelor de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin fosfomicină și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

### **Rezumat general al evaluării științifice**

După analiza tuturor datelor disponibile și luând în considerare practica clinică curentă și recomandările ghidurilor clinice actuale, CHMP a considerat că, în general, fosfomicina continuă să fie o opțiune terapeutică importantă. Raportul beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin fosfomicină este detaliat mai jos.

#### **Fosfomicină pulbere pentru soluție perfuzabilă**

În cazul fosfomicinei pulbere pentru soluție perfuzabilă destinată administrării intravenoase, raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv în următoarele indicații, la toate grupele de vârstă, atunci când se consideră nepotrivită utilizarea medicamentelor antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial:

- **Infecții complicate ale tractului urinar (ITU complicate)**

Cu toate că datele clinice pentru utilizarea fosfomicinei i.v. în ITU complicate sunt limitate, CHMP a concluzionat că fosfomicina i.v. are un raport beneficiu-risc pozitiv în ITU complicate atunci când a analizat aceste date clinice în asociere cu proprietățile farmacocinetice ale fosfomicinei (în special distribuția ei la nivelul rinichilor și al vezicii urinare), cu activitatea sa *in vitro* benefică împotriva agenților patogeni urinari (inclusiv MDR) și cu profilul său de siguranță acceptabil.

- **Endocardită infecțioasă (EI)**

Cu toate că datele privind eficacitatea obținute din studii clinice sunt limitate, CHMP a concluzionat că fosfomicina i.v. are un raport beneficiu-risc pozitiv în tratamentul endocarditei bacteriene atunci când a analizat aceste date clinice în asociere cu proprietățile farmacocinetice ale fosfomicinei, cu activitatea sa *in vitro* benefică împotriva agenților patogeni cauzatori și cu profilul său de siguranță acceptabil.

- **Infecții osoase și articulare**

Indicația infecției osoase și articulare este sprijinită de suficiente date clinice. În plus, fosfomicina difuzează bine în țesutul osos, atingând concentrații mari, și prezintă o activitate excelentă împotriva principalilor agenți patogeni cauzatori SASM și SARM, precum și un profil de siguranță acceptabil. Prin urmare, CHMP a concluzionat că fosfomicina i.v. are un raport beneficiu-risc pozitiv în această indicație.

- **Pneumonie nosocomială (dobândită în spital – HAP), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP)**

Printre indicațiile fosfomicinei i.v. se numără infecțiile nosocomiale ale tractului respirator inferior, infecțiile tractului respirator și abcesul pulmonar. Există o clasificare generală a pneumoniilor, în care HAP, VAP și pneumonia comunitară reprezintă entități distincte.

Infecțiile tractului respirator inferior (în special HAP/VAP) reprezintă afecțiuni care pun în pericol viața și care necesită inițierea rapidă a terapiei antimicrobiene.

Chiar dacă datele clinice disponibile care sprijină utilizarea fosfomicinei în HAP/VAP provin din studii necontrolate sau retrospective, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc în această indicație este pozitiv atunci când aceste date sunt analizate în asociere cu buna penetrație a fosfomicinei în țesutul pulmonar, cu activitatea sa microbiologică împotriva agenților patogeni ai tractului respirator inferior și cu profilul său de siguranță acceptabil.

În schimb, nu sunt disponibile date suficiente pentru a stabili eficacitatea fosfomicinei i.v. în tratamentul pneumoniei comunitare. Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei i.v. pentru această indicație este negativ.

- **Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi (ICCTM)**

Cu toate că datele obținute din studiile clinice privind eficacitatea în tratamentul ICCTM sunt limitate, CHMP a concluzionat că fosfomicina i.v. are un raport beneficiu-risc pozitiv în această indicație atunci când a analizat datele clinice relevante în asociere cu proprietățile farmacocinetice ale fosfomicinei (în special buna distribuție în fluidul interstițial al țesuturilor moi), cu activitatea sa *in vitro* benefică împotriva agenților patogeni cauzatori ai ICCTM și cu profilul său de siguranță acceptabil.

- **Meningită bacteriană**

Printre indicațiile aprobate pentru fosfomicina i.v. se numără infecții ale SNC cum ar fi meningită bacteriană, meningită, encefalită și abces cerebral.

Datele clinice privind utilizarea fosfomicinei în infecțiile SNC sunt limitate, dar CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc în această indicație este pozitiv atunci când a analizat aceste date în asociere cu datele farmacocinetice (penetrația bună prin bariera hemato-encefalică) și cu proprietățile farmacodinamice ale fosfomicinei (activitatea antimicrobiană împotriva agenților patogeni relevanți), precum și cu profilul său de siguranță acceptabil.

- **Infecții intra-abdominale complicate (IIAc)**

În pofida dovezilor limitate, CHMP a analizat eficacitatea fosfomicinei i.v. stabilite în tratamentul IIAc în asociere cu alți agenți antibacterieni pe baza datelor clinice disponibile, a spectrului antibacterian al fosfomicinei și a utilizării potențiale a acesteia în tratamentul abceselor intra-abdominale inoperabile. Având în vedere și profilul său de siguranță acceptabil, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei i.v. în această indicație este pozitiv.

- **Bacteriemia care apare în asociere cu oricare din infecțiile enumerate mai sus sau este susceptibilă de a putea fi asociată cu acestea**

Cu toate că dovezile existente privind eficacitatea fosfomicinei i.v. în tratamentul bacteriemiei sunt de ordin mediu, având în vedere gravitatea afecțiunii, faptul că fosfomicina este activă împotriva majorității agenților patogeni relevanți din punct de vedere clinic, cum ar fi *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. etc., precum și faptul că atinge niveluri serice ridicate și că profilul său de siguranță este acceptabil, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei i.v. în această indicație este pozitiv.

În cazul următoarelor indicații, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc este negativ:

- **Infecții ale tractului respirator superior și otită medie**

Infecțiile tractului respirator superior cuprind diferite profiluri de patologii care implică tractul respirator superior, cum sunt sinuzita bacteriană, faringita, laringita sau otita medie.

Nu au fost prezentate date clinice care să stabilească suficient eficacitatea fosfomicinei i.v. în indicațiile infecțiilor tractului respirator superior. În plus, aceste infecții nu se numără printre cele severe sau care pun în pericol viața în cazul cărora există opțiuni limitate de tratament; ele fie se vindecă spontan, fie se pot trata bine cu alte antibiotice recomandate în ghidurile corespunzătoare.

În concluzie, având în vedere eficacitatea fosfomicinei i.v. și caracteristicile afecțiunilor vizate (ușoare și/sau cu vindecare spontană), CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc în tratamentul infecțiilor otorinolaringologice este negativ.

- **Infecții oftalmologice**

Infecțiile oftalmologice, cum este conjunctivita bacteriană, sunt de obicei boli cu vindecare spontană, care se tratează în general cu antibiotice topice. Întrucât sunt considerate minore și pot fi tratate cu o gamă largă de antibiotice topice în conformitate cu ghidurile existente, utilizarea fosfomicinei în aceste infecții este considerată inadecvată.

Cu privire la utilizarea fosfomicinei i.v. în contextul infecțiilor oftalmologice sunt disponibile doar dovezi clinice de slabă calitate. CHMP nu consideră că eficacitatea este suficient stabilită în aceste indicații.

În concluzie, luând în considerare datele disponibile pentru fosfomicina i.v. și caracteristicile afecțiunilor vizate (ușoare și/sau cu vindecare spontană), raportul beneficiu-risc în aceste indicații este negativ.

- **Infecții perioperatorii**

Termenul infecție perioperatorie/postoperatorie este considerat termen medical nespecific. Infecțiile perioperatorii depind de tipul intervenției chirurgicale și de principalii agenți patogeni din respectiva parte a corpului, motiv pentru care pot avea caracteristici diferite. În această indicație terapeutică generală nu este stabilită eficacitatea. Prin urmare, raportul beneficiu-risc este considerat negativ.

- **Indicații bazate pe activitatea antibacteriană și pe proprietățile farmacocinetice ale fosfomicinei; indicații restricționate la infecțiile severe cauzate de microorganisme definite ca fiind sensibile la efectul farmacodinamic; și meningită stafilococică rezistentă la meticilină**

Cu privire la aceste trei indicații, CHMP a considerat că la punctul 4.1 nu au fost descrise indicații specifice care ar putea defini boala țintă. Ca atare, aceasta a fost considerată o descriere foarte nespecifică a indicațiilor terapeutice, care nu este în conformitate cu *Ghidul referitor la RCP* (Revizuirea 2, 2009) și nici cu *Ghidul privind evaluarea medicamentelor indicate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene* (CPMP/EWP/558/95 rev. 2).

Pentru această indicație nespecifică nu a fost demonstrată eficacitatea clinică și, prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei i.v. în această indicație este negativ.

- **Infecții severe ale altor sisteme de organe, cauzate de agenți patogeni gram-negativi sensibili la fosfomicină (vezi pct. 5.1), cu opțiuni terapeutice limitate**

În această indicație, terapia vizată este avută în vedere doar când sensibilitatea la fosfomicina i.v. a fost confirmată înainte de administrare, iar utilizarea acesteia este limitată la infecțiile pentru care arsenalul opțiunilor de tratament antimicrobian eligibile este intrinsec limitat (de exemplu, din cauza accesibilității farmacocinetice reduse a țesuturilor în infecțiile severe ale ochiului, în cele otorinolaringologice, ale prostatei sau ale canalului biliar, cu sau fără formare de abces). Deși această indicație poate fi întâlnită în situații clinice izolate, unde opțiunile terapeutice sunt limitate și există o potențială necesitate clinică pentru fosfomicina i.v., CHMP a concluzionat că indicația este prea generală, iar datele clinice disponibile sunt prea limitate, nefiind suficiente pentru a se stabili eficacitatea. Prin urmare, raportul beneficiu-risc în această indicație este negativ.

CHMP a evaluat și regimul de dozare a fosfomicinei cu administrare intravenoasă în diversele indicații aprobate și la diversele subgrupe de pacienți. Un regim de dozare de 12(16)-24 g/zi este justificat pentru toate indicațiile propuse la pacienții adulți sau adolescenți cu vârsta peste 12 ani cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară până la moderată, ținând cont de faptul că doza individuală trebuie selectată în funcție de severitatea și de locul infecției, de starea clinică a pacientului (funcția organului, tolerabilitate, comorbidități) și de sensibilitatea agentului patogen, confirmând totodată regimurile de dozare eficiente existente. Recomandarea privind doza la copii și adolescenți a fost evaluată suplimentar pe baza metodelor de modelare farmacocinetice, doza trebuind să fie stabilă în funcție de vârstă și de greutatea corporală. Trebuie precizat că metodele de modelare farmacocinetică (modelul NAD/PBPK) utilizate pentru modelarea și simularea farmacocinetică prezintă o serie de limitări, în special în ceea ce privește variabilitatea. Prin urmare, se recomandă optimizarea modelelor farmacocinetice. Modelul actualizat trebuie avut în vedere pentru recalcularea analizelor farmacocinetice/farmacodinamice la copii și adolescenți imediat ce vor deveni disponibile mai multe date farmacocinetice (proiectul de cooperare GARDP).

La punctul 4.4 din RCP au fost adăugate noi atenționări, pentru a indica necesitatea unei terapii combinate în vederea reducerii riscului de selectare a rezistenței, precum și pentru a evidenția necesitatea monitorizării nivelurilor de sodiu și de potasiu, având în vedere riscul de supraîncărcare cu sodiu asociat perfuziilor de fosfomicină i.v.

CHMP a evaluat și datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea fosfomicinei cu administrare intravenoasă. CHMP a fost de acord că aceste riscuri pot fi minimize prin introducerea unor atenționări și recomandări corespunzătoare în informațiile referitoare la medicament. În final, au fost revizuite punctele 5.1 și 5.2 astfel încât să reflecte datele farmacocinetice și

farmacodinamice actuale, inclusiv valorile critice la testarea sensibilității și prevalența rezistenței dobândite.

În concluzie, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei pulbere pentru soluție perfuzabilă rămâne pozitiv, sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament, astfel cum sunt stabilite în Anexa III la aviz. Autorizațiile de punere pe piață trebuie modificate în consecință.

### **Fosfomicină trometamol granule pentru soluție orală (2 g și 3 g)**

Raportul beneficiu-risc al fosfomicinei trometamol se consideră a fi pozitiv în următoarele indicații:

- **Cistită necomplicată la femei și adolescente**

Raportul beneficiu-risc al fosfomicinei trometamol se consideră a fi pozitiv în indicația cistită necomplicată la femei și adolescente. Datele disponibile demonstrează că eficacitatea fosfomicinei este stabilită în tratamentul cistitei la femeile care nu sunt gravide. Tratamentul de scurtă durată cu o doză unică este asociat cu o rată înaltă de complianță, iar profilul de siguranță este acceptabil. Datorită mecanismului de acțiune unic al fosfomicinei, riscul de rezistență încrucișată poate fi considerat ca fiind relativ scăzut. Având în vedere datele științifice disponibile, indicația *tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar (cistită acută) la femei* este justificată pentru fosfomicina administrată în doză unică.

În ceea ce privește caracterul adecvat al unei doze unice de 3 g fosfomicină trometamol pentru tratamentul cistitei necomplicate la femeile în premenopauză, ansamblul datelor disponibile bazate pe dovezi microbiologice și clinice obținute din studii clinice randomizate și din metaanaliză indică în prezent că o doză unică de 3 g fosfomicină trometamol este cea mai adecvată pentru tratarea ITU necomplicate acute la femei și adolescente. Pe baza datelor disponibile, se justifică neprecizarea unei limite de greutate inferioare de 50 kg în informațiile referitoare la medicament pentru fosfomicina cu administrare orală.

- **Profilaxie perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată (BTRP) la bărbații adulți**

CHMP a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a stabili eficacitatea și siguranța fosfomicinei în indicația largă „profilaxie periprocedurală a infecțiilor urinare în intervențiile de diagnosticare și chirurgicale transuretrale” (vezi discuția de mai jos privind indicațiile cu raport beneficiu-risc negativ pentru fosfomicina trometamol).

Totuși, în ceea ce privește indicația restrânsă „profilaxie perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată”, CHMP a considerat că există dovezi care sprijină un raport beneficiu-risc pozitiv în această indicație.

În urma BTRP pot apărea diverse complicații infecțioase, de la bacteriurie asimptomatică sau ITU până la prostatită, asociată uneori cu bacteriemie condiționată și sepsis. Profilaxia antimicrobiană este recomandată pentru pacienții supuși BTRP, întrucât reduce în mod semnificativ incidența acestor complicații.

Au fost prezentate și evaluate toate studiile clinice publicate referitoare la diferitele manevre urologice în care s-a utilizat fosfomicina. În toate studiile s-a demonstrat eficacitatea fosfomicinei trometamol, administrată în regim de două doze, în prevenirea complicațiilor infecțioase ulterioare acestor proceduri. De asemenea, au fost evaluate și trei metaanalize realizate independent care au comparat eficacitatea fosfomicinei trometamol cu cea a fluorochinolonei utilizate profilactic pentru BTRP. Toate au concluzionat că pacienții care au primit fosfomicină trometamol au prezentat o probabilitate mai mică de a dezvolta infecții.

Date fiind beneficiile utilizării chimioprofilaxiei în manevrele urologice, datele clinice disponibile, penetrarea fosfomicinei în prostată și prevalența scăzută a rezistenței *E. coli* (agentul patogen cauzator cel mai frecvent al infecțiilor post-BTRP), fosfomicina este considerată o alternativă terapeutică valoroasă în profilaxia perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată, în special ținând cont de rezistența în creștere la alți agenți, mai ales la fluorochinolonele folosite în mod tradițional în BTRP.

Schema de tratament propusă, în care prima doză se administrează cu 3 ore înainte de începerea procedurii, este bine justificată. În schimb, administrarea unei a doua doze la 24 de ore după procedură nu a fost investigată amănunțit în studiile farmacocinetice prezentate. În plus, niciunul din studiile prezentate nu a comparat eficacitatea regimului care presupune o singură doză de fosfomicină cu cea a regimului care presupune două doze.

Schema de tratament cu două doze, adică un plic de 3 g cu 3 ore înainte de procedură și un plic de 3 g la 24 de ore după procedură, conform regimului de dozare aprobat în prezent, rămâne acceptabilă. Totuși, pentru a confirma regimul actual sunt necesare dovezi suplimentare, care să provină din compararea regimului care presupune o singură doză de fosfomicină cu regimul care presupune două doze.

În concluzie, raportul beneficiu-risc în indicația „profilaxie perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată” se consideră a fi pozitiv, sub rezerva prezentării unor date suplimentare care să caracterizeze mai bine adecvarea schemei de tratament, mai precis un studiu de fază I la voluntari sănătoși care să includă analize farmacocinetice/farmacodinamice (vezi anexa IV la prezentul aviz). Aceste analize farmacocinetice/farmacodinamice trebuie realizate ținând cont de „Ghidul privind utilizarea farmacocineticii și a farmacodinamicii în dezvoltarea medicamentelor antimicrobiene” (EMA/CHMP/594085/2015).

S-a concluzionat că următoarele indicații ale fosfomicinei trometamol au un raport beneficiu-risc negativ:

- **Tratamentul postoperator al ITU**

Nu sunt disponibile date relevante privind utilizarea fosfomicinei în infecțiile postoperatorii. Toate publicațiile discutate reprezintă analize retrospective ale unor studii clinice necontrolate sau ale unor studii observaționale sau de cohortă, și nu oferă nicio dovadă care să justifice utilizarea fosfomicinei în infecțiile urinare postoperatorii. Nu au fost prezentate alte date clinice relevante care să permită CHMP să formuleze o concluzie cu privire la un raport beneficiu-risc pozitiv pentru utilizarea fosfomicinei în tratamentul postoperator al ITU. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

- **Bacteriurie asimptomatică semnificativă**

Nu sunt disponibile date din studii clinice controlate sau necontrolate publicate sau din analize publicate care să fi investigat beneficiul terapiei cu fosfomicină administrată oral și/sau riscurile potențiale ale tratamentului cu fosfomicină la pacientele cu bacteriurie asimptomatică. În concluzie, având în vedere lipsa datelor privind eficacitatea în această indicație, profilul de siguranță al fosfomicinei și natura afecțiunii, raportul beneficiu-risc al terapiei cu fosfomicină administrată oral pentru tratamentul bacteriuriei asimptomatice este considerat negativ.

- **Sindrom bacterian uretrovezical acut**

Nu sunt disponibile date relevante care să sprijine un raport beneficiu-risc pozitiv pentru utilizarea fosfomicinei în această indicație. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

- **Uretrită nespecifică**

Ca urmare a indisponibilității unor date care să sprijine utilizarea fosfomicinei trometamol în uretrita nespecifică și dat fiind faptul că spectrul de agenți patogeni ai uretritei negonococice (UNG) nu este sensibil la fosfomicină, CHMP a concluzionat că nu este stabilită eficacitatea în această indicație, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

- **ITU recurente**

Pe baza răspunsurilor din partea deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, nu se consideră a fi fundamentată utilizarea pe termen lung (6-12 luni) a fosfomicinei în prevenția infecțiilor recurente ale tractului urinar inferior. Nu au fost identificate date privind eficacitatea sau date farmacocinetice/farmacodinamice convingătoare în sprijinul acestei indicații cu doze multiple. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

- **Profilaxie periprocedurală (indicație generală)**

Analiza ansamblului de date științifice disponibile arată că nu există suficiente dovezi pentru a sprijini indicația generală „profilaxie periprocedurală a infecțiilor urinare în intervențiile de diagnosticare și chirurgicale transuretrale”, din cauza limitărilor metodologice și a dozelor diferite utilizate în studiile respective. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc pentru administrarea orală a fosfomicinei în regim de dozare multiplă este negativă.

- **Infecții acute necomPLICATE ale tractului urinar la copii**

În prezent, nu există date suficiente din studii clinice – realizate cu o calitate acceptabilă a metodologiei studiului – pentru a justifica tratamentul infecțiilor acute necomPLICATE ale tractului urinar cu o doză unică de 2 g fosfomicină trometamol la copiii cu vârste cuprinse între 6-12 ani. În plus, nu sunt demonstrate ipotezele necesare care să permită o extrapolare la copii a datelor disponibile la adulți. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

- **Bacteriurie asimptomatică și cistită acută în timpul sarcinii**

În prezent, dovezile din studiile clinice cu privire la administrarea fosfomicinei pe cale orală la subpopulația de femei gravide sunt prea limitate, atât în ceea ce privește siguranța, cât și în ceea ce privește eficacitatea, pentru a se putea stabili un raport beneficiu-risc pozitiv care să justifice o etichetare la punctul 4.1. În plus, nu există suficiente dovezi pentru a se putea stabili durata și doza adecvată pentru tratament. Prin urmare, eficacitatea în această indicație nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc este negativ.

Din cauza diferențelor substanțiale care există între diferitele medicamente la punctul 4.3, CHMP a evaluat datele disponibile în prezent și a armonizat contraindicațiile asociate cu utilizarea fosfomicinei trometamol. De asemenea, CHMP a evaluat datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea fosfomicinei trometamol. CHMP a fost de acord că aceste riscuri pot fi minimizate prin introducerea unor atenționări și recomandări corespunzătoare în informațiile referitoare la medicament. În final, au fost revizuite punctele 5.1 și 5.2 astfel încât să reflecte datele farmacocinetice și farmacodinamice actuale, inclusiv valorile critice la testarea sensibilității și prevalența rezistenței dobândite.

În concluzie, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei trometamol 3 g granule pentru soluție orală rămâne pozitiv în condiții normale de utilizare, cu luarea în considerare a modificărilor convenite spre a fi aduse informațiilor referitoare la medicament, astfel cum sunt stabilite în Anexa III la aviz. Autorizațiile de punere pe piață trebuie modificate în consecință.

De asemenea, CHMP a concluzionat că, din cauza eliminării indicației *infecții acute necomplicate ale tractului urinar la copii*, trebuie suspendate autorizațiile medicamentelor care conțin fosfomicină 2 g sub formă de granule, sub rezerva condițiilor de ridicare a suspendării autorizației de punere pe piață stabilite în Anexa V la aviz.

### **Fosfomicină calciu cu administrare orală**

Fosfomicina calciu este aprobată pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar, al infecțiilor gastrointestinale necomplicate și al infecțiilor dermatologice. Conform RCP, doza pentru toate cele trei indicații la adulți este de 500 mg-1 g la 8 ore (1-2 capsule sau 2-4 lingurițe cu 5 ml de suspensie la 8 ore).

Din cauza diferențelor între proprietățile farmacocinetice, datele privind siguranța și eficacitatea fosfomicinei trometamol pot fi extrapolate la fosfomicina calciu într-o măsură limitată. Datele privind doza recomandată de fosfomicină trometamol nu sunt aplicabile fosfomicinei calciu din cauza farmacocineticii diferite. În plus, nu sunt disponibile date care să justifice recomandările de pe etichetă privind doza pentru fosfomicina calciu (doze multiple).

Datele prezentate cu privire la concentrația fosfomicinei calciu în urină sunt extrapolate din datele publicate pentru fosfomicina trometamol și, prin urmare, trebuie interpretate cu precauție.

În ceea ce privește datele privind siguranța prezentate, se poate presupune că profilul de siguranță al fosfomicinei trometamol și cel al fosfomicinei calciu sunt similare, posibil cu mai multe reacții adverse gastrointestinale în cazul fosfomicinei calciu, din cauza absorbției mai reduse.

În cazul indicațiilor infecții gastrointestinale necomplicate și infecții dermatologice, nu sunt disponibile date clinice pentru fosfomicina calciu din care să rezulte investigarea eficacității și a siguranței sau a regimului de dozare adecvat. Întrucât fosfomicina trometamol nu este aprobată pentru aceste indicații, nu este posibilă extrapolarea datelor privind fosfomicina trometamol la fosfomicina calciu. Per total, trebuie concluzionat că, în prezent, nu sunt disponibile date care să justifice utilizarea fosfomicinei calciu pentru tratamentul infecțiilor gastrointestinale și dermatologice.

Având în vedere lipsa datelor privind eficacitatea și siguranța în indicațiile de tratament al infecțiilor gastrointestinale și dermatologice, CHMP concluzionează că raportul beneficiu-risc pentru aceste indicații este negativ.

În ceea ce privește indicația „tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar (ITU necomplicate) la femei”, deși sunt disponibile date limitate privind farmacocinetica și eficacitatea fosfomicinei calciu, CHMP a concluzionat că, având în vedere datele disponibile și profilul de siguranță pozitiv al CaFO, există suficiente dovezi pentru a stabili un raport beneficiu-risc pozitiv pentru această indicație. Totuși, din cauza limitărilor în privința datelor disponibile, autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin fosfomicină calciu pentru tratamentul ITU necomplicate sunt condiționate de transmiterea unor date suplimentare care să caracterizeze mai bine profilul farmacocinetic, inclusiv confirmarea dozei adecvate și eficacitatea fosfomicinei calciu în tratamentul ITU necomplicate la femeile adulte (vezi anexa IV la prezentul aviz).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin fosfomicină calciu trebuie să se angajeze:

- să prezinte autorității naționale competente rezultatele studiului farmacocinetic planificat și ale analizei farmacocinetice/farmacodinamice/farmacocinetice populaționale în termen de 16 luni de la finalizarea procedurii de sesizare și înainte de inițierea studiului de non-inferioritate;
- să prezinte autorității naționale competente protocolul final al studiului de non-inferioritate în indicația ITU necomplicate la femeile adulte, în termen de 18 luni de la finalizarea procedurii de sesizare, ținând cont de rezultatele studiului farmacocinetic planificat și ale analizei

farmacocinetice/farmacodinamice/farmacocinetice populaționale. Protocolul final al studiului trebuie prezentat înainte de inițierea studiului de non-inferioritate.

Pentru fosfomicina trometamol s-a concluzionat că indicația „infecții necomplicate ale tractului urinar la copii” are un raport beneficiu-risc negativ întrucât nu există suficiente dovezi clinice care să sprijine utilizarea la copii. Având în vedere că nu au fost prezentate date suplimentare pentru fosfomicina calciu la această populație, raportul beneficiu-risc pentru tratamentul cu fosfomicină calciu al ITU necomplicate la copii și adolescenți este negativ.

### **Fosfomicină cu administrare intramusculară**

Acest medicament este indicat pentru tratamentul infecțiilor tractului genito-urinar, ale tractului respirator și ale țesuturilor cauzate de microorganisme sensibile la fosfomicină (RCP pentru Fosfocina).

Cu toate acestea, în timpul sesizării nu au fost prezentate date clinice relevante (și anume date farmacocinetice, de eficacitate și de siguranță) care să sprijine această cale de administrare a fosfomicinei și nu există dovezi cu privire la fosfomicina cu administrare intramusculară. Datele disponibile pentru administrarea intramusculară a fosfomicinei sunt foarte puține și, ca atare, administrarea intramusculară a fosfomicinei nu este sprijinită în mod satisfăcător de rezultatele publicate până în prezent.

Având în vedere toate cele de mai sus, raportul beneficiu-risc pentru fosfomicina administrată intramuscular este considerat negativ. Prin urmare, CHMP recomandă suspendarea autorizației pentru medicamentele care conțin fosfomicină cu administrare intramusculară, sub rezerva condițiilor de ridicare a suspendării autorizației de punere pe piață stabilite în Anexa V la aviz.

### **Motive pentru avizul CHMP**

Întrucât,

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin fosfomicină.
- CHMP a analizat totalitatea datelor, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris și în cadrul explicației verbale, precum și rezultatul consultării cu Grupul de lucru pentru boli infecțioase.

#### Fosfomicină pulbere pentru soluție perfuzabilă (fosfomicină cu administrare intravenoasă)

- Având în vedere datele clinice disponibile și profilul de siguranță acceptabil, raportul beneficiu-risc pentru fosfomicina pulbere pentru soluție perfuzabilă (fosfomicină cu administrare intravenoasă) rămâne pozitiv în tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, al endocarditei infecțioase, al infecțiilor osoase și articulare, al pneumoniei nosocomiale, inclusiv al pneumoniei asociate ventilației mecanice, al infecțiilor complicate cutanate și ale țesuturilor moi, al meningitei bacteriene, al infecțiilor intraabdominale complicate și al bacteriemiei care apare în asociere cu oricare dintre infecțiile menționate mai sus sau se suspectează a fi asociată cu oricare dintre acestea, atunci când se consideră că nu este adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al infecțiilor respective.
- CHMP a considerat că datele disponibile sunt suficiente pentru a sprijini revizuirea regimurilor de dozare pentru fosfomicina cu administrare intravenoasă în diversele indicații și la diversele subpopulații de pacienți aprobate, precum și necesitatea armonizării punctului privind atenționările speciale, inclusiv necesitatea de a adăuga noi atenționări legate de terapia combinată și de riscul de supraîncărcare cu sodiu. De asemenea, CHMP a evaluat datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea fosfomicinei cu

administrare intravenoasă și a concluzionat că aceste riscuri pot fi minimizate prin introducerea unor atenționări și recomandări adecvate în informațiile referitoare la medicament. Totodată, s-a considerat că trebuie actualizate și datele farmacocinetice și farmacodinamice din informațiile referitoare la medicament.

#### Fosfomicină trometamol granule pentru soluție orală (2 g și 3 g)

- În ceea ce privește fosfomicina trometamol 3 g granule pentru soluție orală, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv în tratamentul cistitei acute necomplicate la femei și adolescente. De asemenea, CHMP a concluzionat că doza unică de 3 g fosfomicină trometamol pentru această indicație este adecvată. În prezent, nu există date suficiente pentru a stabili un raport beneficiu-risc pozitiv în tratamentul infecțiilor acute necomplicate ale tractului urinar cu o doză unică de 2 g fosfomicină trometamol la copiii cu vârste cuprinse între 6-12 ani. Prin urmare, CHMP a concluzionat că autorizațiile pentru medicamentele care conțin fosfomicină granule 2 g trebuie suspendate. Pentru ridicarea suspendării, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice corespunzătoare prin care să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament în oricare dintre indicații.
- CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în indicația „profilaxie perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată (BTRP) la bărbații adulți” este pozitiv, sub rezerva condiției ca deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață să caracterizeze suplimentar schema de tratament cu două doze, generând noi dovezi privind farmacocinetica și farmacodinamica fosfomicinei trometamol 3 g în acest regim de dozare în această indicație.
- CHMP a concluzionat că trebuie armonizate contraindicațiile asociate cu utilizarea fosfomicinei trometamol. De asemenea, CHMP a evaluat datele existente privind reacțiile adverse observate în asociere cu utilizarea fosfomicinei trometamol granule pentru soluție orală și a concluzionat că aceste riscuri pot fi minimizate prin introducerea unor atenționări și recomandări corespunzătoare în informațiile referitoare la medicament. Totodată, s-a considerat că trebuie actualizate și datele farmacocinetice și farmacodinamice din informațiile referitoare la medicament.

#### Fosfomicină calciu cu administrare orală

- În ceea ce privește fosfomicina calciu cu administrare orală, CHMP a concluzionat că, având în vedere ansamblul datelor disponibile, nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța în indicațiile „tratamentul infecțiilor gastrointestinale și dermatologice” și, prin urmare, raportul beneficiu-risc în aceste indicații este negativ. În ceea ce privește tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar la femei, raportul beneficiu-risc în această indicație rămâne pozitiv sub rezerva condiției ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să caracterizeze suplimentar profilul farmacocinetic și să confirme eficacitatea fosfomicinei calciu în tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar la femeile adulte.

#### Fosfomicină cu administrare intramusculară

- Având în vedere datele insuficiente pentru a stabili eficacitatea și siguranța, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru fosfomicina cu administrare intramusculară este negativ și, prin urmare, trebuie suspendate autorizațiile medicamentelor în cauză. Pentru ridicarea suspendării, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice corespunzătoare prin care să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament în oricare dintre indicații.

## Avizul CHMP

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc în cazul fosfomicinei pulbere pentru soluție perfuzabilă rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament.

De asemenea, având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc în cazul fosfomicinei 3 g granule pentru soluție orală rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament și a introducerii unei condiții pentru autorizația de punere pe piață. Pentru a justifica suplimentar schema de tratament cu două doze în indicația „profilaxie perioperatorie cu antibiotice pentru biopsia transrectală de prostată”, prin generarea de dovezi suplimentare privind farmacocinetica și farmacodinamica fosfomicinei trometamol în acest regim de dozare în această indicație, deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să realizeze și să prezinte rezultatele unui studiu de fază I la voluntari sănătoși, care să includă analize farmacocinetice/farmacodinamice.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru fosfomicină pulbere pentru soluție perfuzabilă și pentru fosfomicină 3 g granule pentru soluție orală.

În plus, având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei calciu cu administrare orală rămâne favorabil, sub rezerva unei condiții în autorizația de punere pe piață pentru indicația tratamentul ITU necomplicate la femeile adulte. Pentru a caracteriza suplimentar profilul farmacocinetic și eficacitatea fosfomicinei calciu în tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar la femei, deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să realizeze și să prezinte rezultatele unui studiu farmacocinetic, care să includă analize farmacocinetice populaționale, farmacocinetice și farmacodinamice, precum și un studiu de non-inferioritate în indicația infecții necomplicate ale tractului urinar la femeile adulte.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru fosfomicină calciu cu administrare orală.

În plus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc al fosfomicinei cu administrare intramusculară și al fosfomicinei 2 g granule pentru soluție orală nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru fosfomicină cu administrare intramusculară și pentru fosfomicină 2 g granule pentru soluție orală.

În vederea ridicării suspendării autorizației pentru fosfomicina cu administrare intramusculară, deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice corespunzătoare prin care să demonstreze raportul beneficiu-risc pozitiv al medicamentului în oricare dintre indicații.

În vederea ridicării suspendării autorizațiilor pentru medicamentele care conțin fosfomicină 2 g granule pentru soluție orală, deținătorul (deținătorii) autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice corespunzătoare prin care să demonstreze raportul beneficiu-risc pozitiv al medicamentului în oricare dintre indicații.