

## **Παράρτημα ΙΙ**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η φουσαφουνγίνη είναι ένα δεσπιπεπτιδικό αντιβακτηριακό που παράγεται από το στέλεχος 437 του *Fusarium lateritium*. Η φουσαφουνγίνη, η οποία χρησιμοποιείται υπό μορφή εκνεφώματος, ενδείκνυται για την τοπική αντιβακτηριακή και αντιφλεγμονώδη θεραπεία νόσων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, στηθάγχη, λαρυγγίτιδα), εισπνεύσιμη σε συνήθεις δόσεις των 500 μικρογραμμάτων κάθε 4 ώρες από κάθε ρώθωνα ή μέσω του στόματος.

Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ χορηγήθηκε στις 5 Απριλίου 1963. Έγκυρες άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση από του στόματος, στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική, διατίθενται επί του παρόντος σε 19 κράτη μέλη (βλ. Παράρτημα Ι).

Στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων ανίχνευσης σήματος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, επεσήμανε αύξηση στο ποσοστό αναφοράς όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ΑΕΦ), συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων. Βάσει των νέων διαθέσιμων πληροφοριών, τον Σεπτέμβριο του 2014 ο ΚΑΚ υπέβαλε στα κράτη μέλη μια τροποποίηση τύπου ΙΙ, για να επικαιροποιηθούν οι πληροφορίες προϊόντος σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, ο ΚΑΚ πρότεινε αρκετά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου εντός της προαναφερθείσας τροποποίησης, συμπεριλαμβανομένων της επέκτασης των υφιστάμενων αντενδείξεων στα παιδιά (περιορίζοντας το όριο ηλικίας από λιγότερο από 30 μήνες σε λιγότερο από 12 έτη) και της προσθήκης αντενδείξεων όσον αφορά τη χρήση σε ασθενείς με αλλεργικές τάσεις και βρογχόσπασμο. Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης την προσθήκη σύστασης για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση αλλεργικών αντιδράσεων και τη διαγραφή μίας από τις ενδείξεις.

Ωστόσο, βάσει των στοιχείων για αλλεργικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 12-17 ετών, καθώς και στον ενήλικο πληθυσμό, η εθνική αρμόδια αρχή (ΕΑΑ) της Ιταλίας έκρινε ότι οι προαναφερθείσες κύριες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια δεν θα είναι πλήρως ελεγχόμενες στην κλινική πρακτική παρά την εφαρμογή των υλοποιούμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Επιπλέον, η Ιταλία ήγειρε ανησυχίες σχετικά με το όφελος της φουσαφουνγίνης για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της. Οι ανησυχίες βασίστηκαν σε μια πρόσφατη επισκόπηση που δημοσιεύτηκε στο δίκτυο Cochrane (Revez, et al, 2015), η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εκβάσεις που επιτεύχθηκαν από τη φουσαφουνγίνη δεν έχουν εφαρμογή στην κλινική πρακτική και ότι τα αντιβιοτικά φαίνεται να μην προσφέρουν όφελος στη θεραπεία της οξείας λαρυγγίτιδας στους ενήλικες, το οποίο δεν μπορεί να αντισταθμίσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και των αρνητικών συνεπειών για τα σχήματα ανοχής στα αντιβιοτικά. Δεν ήταν δυνατόν να βρεθούν περαιτέρω μελέτες που να μπορούν να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα της φουσαφουνγίνης για τις τρέχουσες ενδείξεις της. Επίσης, οι ανησυχίες βασίστηκαν στο γεγονός ότι, σύμφωνα με τις υφιστάμενες πληροφορίες, οι διαθέσιμες μελέτες για την τεκμηρίωση των δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη φουσαφουνγίνη ενδέχεται να μην πληρούν εντελώς τις απαιτήσεις για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας, ιδιαίτερα όσον αφορά τις λοιμώξεις που προκαλούνται από *Streptococcus pyogenes* ή *Streptococcus viridans*.

Ως εκ τούτου, στις 6 Αυγούστου 2015 η ΕΑΑ της Ιταλίας (AIFA) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την PRAC να αξιολογήσει την επίδραση των προαναφερόμενων ανησυχιών σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη για όλες τις ενδείξεις και τις ηλικιακές ομάδες και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν τα προϊόντα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC ενέκρινε τη σύσταση στις 22 Φεβρουαρίου 2016, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC**

### **Ασφάλεια**

Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν αναφορικά με την κλινική ασφάλεια των προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η κύρια ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια της φουσαφουνγίνης είναι οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

#### Δεδομένα ασφαλείας από κλινικές δοκιμές

Η φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, μελετήθηκε σε αρκετές κλινικές μελέτες. Ο ΚΑΚ παρουσίασε:

- 5 κλινικές μελέτες σε ενήλικες, οι οποίες περιλάμβαναν 3 βασικές μελέτες για την οξεία ρινοφαρυγγίτιδα (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> και Bouter, 2002<sup>3</sup>) και 2 υποστηρικτικές, τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη ρινοπαραρρινοκολπίτιδα (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösges 2002) και,
- μία μελέτη σε παιδιά (διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαίοποιημένη, σε 515 παιδιά ηλικίας 8-12 ετών με οξεία ρινοφαρυγγίτιδα, Januszewicz 2002).

Εκτιμάται ότι συνολικά 727 ασθενείς εκτέθηκαν στη φουσαφουνγίνη.

Στις κλινικές μελέτες (Chabolles, Eccles και Bouter) που διενεργήθηκαν σε ενήλικες, τα στοιχεία που παρασχέθηκαν σχετικά με τη συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ασυνεπή και κανένα από τα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό. Η PRAC επεσήμανε ότι οι κλινικές δοκιμές με περιορισμένο αριθμό ασθενών δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της συχνότητας εμφάνισης των σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Δεδομένα ασφαλείας από αυθόρμητες αναφορές

Συγχρόνως με τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές, η PRAC επανεξέτασε τα δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές που παρέσχε ο ΚΑΚ.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να υποβάλει μια συνολική επισκόπηση όλων των αναφερθέντων περιστατικών, σοβαρών και μη σοβαρών, μαζί με αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης για τα σοβαρά περιστατικά και διαστρωμάτωση ανά ηλικία, καθώς και αναλύσεις σχετικά με την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, την ένδειξη χρήσης, τη διάρκεια και τη δόση θεραπείας, τον χρόνο έως την έναρξη, την έκβαση, τη σοβαρότητα, τα συγχορηγούμενα φάρμακα και τις ταυτόχρονες ασθένειες, το σχετικό ιατρικό ιστορικό και τυχόν άλλους παράγοντες. Η PRAC ζήτησε από τον ΚΑΚ λεπτομερή ανάλυση των περιστατικών που είχαν θανατηφόρο έκβαση, μαζί με αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης και τη διαστρωμάτωσή τους ανά ηλικία. Ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε τη συνδυασμένη έρευνα

---

<sup>1</sup> Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Study report [NP07224]

<sup>2</sup> Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Study report [NP07760]

<sup>3</sup> Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Study report [NP08516]

<sup>4</sup> Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Value of Locabiotol Aerosol in rhinosinusitis *Rhinology* 1988;5:69-74. [PE0009523]

«Αναγνωρισμένα συμβάντα κινδύνου αναφυλακτικής αντίδρασης υπερευαισθησίας» για τη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων, προκειμένου να συμπεριλάβει όλα τα πιθανά σχετικά περιστατικά.

Όσον αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις, συνολικά 717 μη σοβαρά και σοβαρά περιστατικά έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη φουσαφουνγίνη, από τον χρόνο κυκλοφορίας του προϊόντος (από το 1963 έως τις 31 Αυγούστου 2015). Αυτά τα 717 περιστατικά αντιπροσωπεύουν το 65,1% του συνόλου των αναφορών για τη φουσαφουνγίνη, που βρέθηκαν στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ. Τα 717 αυθόρμητα περιστατικά αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν συνολικά 1065 ΑΕΦ που σχετίζονται με αλλεργικές αντιδράσεις.

Η κατανομή των ΑΕΦ είναι η ακόλουθη:

- δύσπνοια – 16,4% των ΑΕΦ υπερευαισθησίας (15,0% σε σχέση με τις σοβαρές ΑΕΦ),
- βήχας – 10,6% (3,1%),
- κνησμός – 5,8% (4,8%),
- εξάνθημα – 4,7% (2,1%),
- κνίδωση – 4,5% (4,6%),
- βρογχόσπασμος – 3,9% (8,1%),
- αγγειοοίδημα – 3,8% (7,7%).

Στην πλειονότητα των περιστατικών (62,8%), το χρονικό διάστημα από την έκθεση έως την έναρξη των πρώτων σημείων και συμπτωμάτων των αλλεργικών επεισοδίων έδειξε την πιθανότητα αιτιώδους σχέσης της φουσαφουνγίνης με την αντίδραση υπερευαισθησίας (δηλ. εντός 24 ωρών).

Η PRAC επεσήμανε ότι αναφέρθηκαν 6 θανατηφόρα περιστατικά μετά την κυκλοφορία στην αγορά, από την πρώτη άδεια κυκλοφορίας της φουσαφουνγίνης. Εξ αυτών, τα 5 περιστατικά σχετίζονται με υπερευαισθησία και το έκτο με σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, η οποία με βάση την πορεία των συμβάντων πιθανώς προκλήθηκε από το προηγούμενο τραύμα του ασθενούς. Στα 5 θανατηφόρα περιστατικά που σχετίζονται με αλλεργική αντίδραση, η αιτιώδης σχέση με τη φουσαφουνγίνη αξιολογήθηκε από τον ΚΑΚ και την PRAC ως «πιθανή» για τα 3 περιστατικά και ως «απίθανη» για τα 2 περιστατικά.

Η PRAC επεσήμανε ότι τα θανατηφόρα και σοβαρά περιστατικά είχαν αναφερθεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και, βάσει αυτού, δεν υπήρχε επιβεβαίωση ότι ο περιορισμός της χρήσης σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες θα είχε ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Η PRAC έκρινε ότι η φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση συνδέεται με σοβαρές ανεπιθύμητες αλλεργικές αντιδράσεις, μερικές φορές θανατηφόρες. Η υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων με σύντομο χρόνο έως την έναρξη, μπορεί να θεωρηθεί ως κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση της φουσαφουνγίνης. Επιπλέον, ηγέρθησαν ανησυχίες όσον αφορά τον ρόλο των εκδόχων στην εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων.

Παρά τη διαπίστωση ότι οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό αλλεργίας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης, η PRAC έκρινε ότι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ακόμα και των θανατηφόρων, εμφανίστηκαν και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό αλλεργίας.

Γενικά, με βάση τα δεδομένα από τις αυθόρμητες αναφορές και τις πληροφορίες ασφάλειας που είναι διαθέσιμες από άλλες πηγές, η PRAC κρίνει ότι η χρήση φουσαφουνγίνης συνδέεται με σοβαρά περιστατικά αλλεργικών αντιδράσεων, ενδεχομένως με σύντομο χρόνο έως την έναρξη, τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Τα σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά αφορούν ασθενείς διαφορετικών ηλικιών· οι αντενδείξεις για τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και τους ασθενείς

με ιστορικό αλλεργίας δεν θα συμβάλουν στην πρόληψη των σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων. Επίσης, κατά τη διάρκεια των συζητήσεων εξετάστηκαν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, τα οποία πρότεινε ο ΚΑΚ, όπως πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος (περαιτέρω περιορισμός των ενδείξεων και επιπρόσθετες αντενδείξεις, μείωση της διάρκειας θεραπείας, προσθήκη της διατύπωσης «να μην εισπνέεται» στις ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, περιορισμός των εκδόχων), ενημερωτικό υλικό (άμεση ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας) και περιορισμός μόνο σε συνταγογράφηση. Με βάση τα δεδομένα για την ασφάλεια που προέκυψαν από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ δεν μπορούν να μειώσουν επαρκώς τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, δεδομένου ότι η σοβαρότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν μπορεί να προβλεφθεί.

Επιπλέον, ο μηχανισμός δράσης της φουσαφουνγίνης είναι ασαφής και, ενώ ο ΚΑΚ υποστηρίζει ότι συνδέεται κυρίως με αντιφλεγμονώδη δράση, η ουσία έχει βακτηριοστατική δράση και έχει ταξινομηθεί ως αντιβιοτική (π.χ. στην ΠΧΠ η φαρμακοθεραπευτική κατηγορία αναφέρεται ως «Αναπνευστικό σύστημα, παρασκευάσματα για τον φάρυγγα / αντιβιοτικά, κωδικός ATC: R02A B03»). Συνεπώς, η πιθανότητα μικροβιακής αντοχής στη φουσαφουνγίνη είναι επίσης απροσδιόριστη, επειδή τα δεδομένα για την αξιολόγηση του ενδεχόμενου κινδύνου δεν είναι επαρκή.

Γενικά, ο αριθμός των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιστατικών, δεν είναι αποδεκτός από την PRAC στο πλαίσιο μιας ήπιας νόσου αυτοπεριοριζόμενης φύσης, συνήθως ιογενούς αιτιολογίας.

### **Αποτελεσματικότητα**

#### Μηχανισμοί δράσης

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν αναφορικά με τον μηχανισμό δράσης της φουσαφουνγίνης. Ο ΚΑΚ αντιμετώπισε τη φουσαφουνγίνη κυρίως ως αντιβιοτικό. Η αποτελεσματικότητά της παρουσιάστηκε από τον ΚΑΚ ως προκύπτουσα από τις βακτηριοστατικές ιδιότητές της.

Όσον αφορά την αντιμικροβιακή δράση, ο ΚΑΚ υπέβαλε αρκετές μελέτες, οι οποίες παρουσιάζουν δεδομένα για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της φουσαφουνγίνης για ένα ευρύ φάσμα κλινικά απομονωμένων στελεχών (είδη βακτηρίων και μύκητες), ισχυριζόμενος ότι δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στην παρατηρηθείσα MIC μετά την έκθεση σε φουσαφουνγίνη. Η PRAC επεσήμανε ότι δεν καθορίστηκαν τεκμηριωμένα ερμηνευτικά κριτήρια ευαισθησίας (όρια ευαισθησίας) για τη φουσαφουνγίνη από την Ευρωπαϊκή επιτροπή δοκιμασίας της ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (EUCAST) στην Ευρώπη ή από το Ινστιτούτο κλινικών και εργαστηριακών προτύπων (CLSI) στις ΗΠΑ. Επισημάνθηκε επίσης ότι ενώ η EUCAST συνιστά επί του παρόντος τη χρήση επιδημιολογικών τιμών αποκοπής (ECOFF) για τους τοπικούς παράγοντες, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα όρια ευαισθησίας, οι ECOFF για τη φουσαφουνγίνη δεν διατίθενται στον δικτυακό τόπο της EUCAST.

Στη συνέχεια της διαδικασίας, ο ΚΑΚ επαναπροσδιόρισε τη φουσαφουνγίνη ως κυρίως αντιφλεγμονώδες φάρμακο για τη συμπτωματική ανακούφιση της οξείας (και κυρίως ιογενούς) ρινοφαρυγγίτιδας. Οι βακτηριοστατικές ιδιότητές της παρουσιάστηκαν ως επιπρόσθετη δράση από τον ΚΑΚ. Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα *in vitro* σχετικά με την αντιφλεγμονώδη δράση της φουσαφουνγίνης, υποστηρίζοντας ότι ο μηχανισμός δράσης της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας της φουσαφουνγίνης είναι σύνθετος (όπως αναστολή της απελευθέρωσης ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 και TNF- $\alpha$  από τα ανθρώπινα κυψελιδικά μακροφάγα). Τα δεδομένα *in vitro* και *in vivo* μπορούν γενικά να θεωρηθούν υποστηρικτικά της αντιφλεγμονώδους επίδρασης της φουσαφουνγίνης, αν και

ο μηχανισμός δράσης της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας της φουσαφουνγίνης είναι σύνθετος και παραμένει άγνωστος.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η PRAC επεσήμανε τις αμφιβολίες σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης των αντιφλεγμονωδών και αντιβακτηριακών επιδράσεων.

Ενώ η αντιβακτηριακή δράση της φουσαφουνγίνης παρουσιάζεται από τον ΚΑΚ ως επωφελής για την αντιφλεγμονώδη δράση, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι η αντιβακτηριακή δράση μπορεί να θεωρηθεί πιθανός κίνδυνος, επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει αντιμικροβιακή αντοχή και να αλληλεπιδράσει με τη μικροχλωρίδα του φάρυγγα. Η PRAC κρίνει ότι κατά τη θεραπεία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με ιογενή κυρίως αιτιολογία, η χρήση αντιβιοτικών δεν αποκλείει τον κίνδυνο επιλεκτικής αντιμικροβιακής αντοχής. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί ούτε ο κίνδυνος διασταυρούμενης αντοχής.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν αναφορικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη.

Η φουσαφουνγίνη ενδείκνυται επί του παρόντος για την τοπική αντιβακτηριακή και αντιφλεγμονώδη θεραπεία νόσων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, στηθάγχη, λαρυγγίτιδα), εισπνεόμενη σε συνήθεις δόσεις των 500 μικρογραμμαρίων κάθε 4 ώρες από κάθε ρώθωνα ή μέσω του στόματος.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε μελέτες σχετικά με τη ρινοφαρυγγίτιδα, τη ρινοπαραρρινοκολπίτιδα, τη φαρυγγίτιδα, τη λαρυγγίτιδα, την κατάσταση μετά από αμυγδαλεκτομή και τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού γενικά.

Η φουσαφουνγίνη φάνηκε ότι υπερέρχει του εικονικού φαρμάκου, για την ένδειξη της οξείας ρινοφαρυγγίτιδας όσον αφορά την εξέλιξη της βαθμολογίας ρινικών συμπτωμάτων, μετά από 4 ημέρες θεραπείας σε ενήλικες, σε τρεις βασικές μελέτες (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> και Bouter, 2002<sup>7</sup>) και στη συγκεντρωτική ανάλυση αυτών (Grouin 2003<sup>8</sup>). Με βάση τις μελέτες που υποβλήθηκαν, την ημέρα 4 της θεραπείας, υπάρχει περίπου 1,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ο ενήλικος ασθενής στην ομάδα της φουσαφουνγίνης να παρουσιάσει βελτίωση σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας (συμπτωματική ανακούφιση) συγκριτικά με τον ασθενή της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Ωστόσο, επισημάνθηκαν αρκετές μεθοδολογικές δυσκολίες από την PRAC. Οι περιορισμοί των μελετών ήταν εγγενείς των προτύπων κατά τον χρόνο της έγκρισης. Παρά το γεγονός ότι την ημέρα 4 φάνηκε κάποια αποτελεσματικότητα, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι τα τελικά σημεία δεν ήταν κλινικά σημαντικά· την ημέρα 7 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές και το προϊόν δεν υπερείχε του εικονικού φαρμάκου. Οι μελέτες σχεδιάστηκαν προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα την ημέρα 7, αλλά στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα δεν φάνηκε κάποια αποτελεσματικότητα.

---

<sup>5</sup> Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Study report [NP07224]

<sup>6</sup> Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Study report [NP07760]

<sup>7</sup> Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Study report [NP08516]

<sup>8</sup> Grouin J.M, 2003, Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a pooled analysis of three double blind placebo-controlled parallel group studies. [NP08539]

Όσον αφορά τα παιδιατρικά δεδομένα, η PRAC ζήτησε τη συμβουλή της Παιδιατρικής επιτροπής (PDCO). Η PDCO αμφισβήτησε τη θέση του προϊόντος ανάμεσα στα διαθέσιμα φάρμακα κατά των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με την περιορισμένη επωφελή επίδραση, δεν υποδεικνύουν διαφορετικό κλινικό ενδιαφέρον για τη φουσαφουνγίνη μεταξύ των διαφόρων παιδιατρικών ηλικιακών υποομάδων.

Συμφώνως προς τη θέση της PDCO, η PRAC απεφάνθη ότι τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, στον παιδιατρικό πληθυσμό, είναι περιορισμένα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρασχέθηκαν για τις άλλες ενδείξεις (εκτός της ρινοφαρυγγίτιδας), η PRAC κρίνει ότι η ποιότητα των κλινικών στοιχείων είναι πολύ χαμηλή για όλες αυτές τις ενδείξεις.

Επιπλέον, στην επισκόπηση που δημοσιεύτηκε στο Cochrane από τους Reveiz *et al.* (2015) η χορήγηση φουσαφουνγίνης ή φουσαφουνγίνης μαζί με κλαριθρομυκίνη για τη θεραπεία της οξείας λαρυγγίτιδας σε ενήλικες ήταν αποτελεσματικότερη συγκριτικά με τη μη χορήγηση θεραπείας μόνο κατά την ημέρα 5, ενώ δεν υπήρξαν διαφορές τις ημέρες 8 και 28. Το συμπέρασμα του συγγραφέα ότι οι εκβάσεις που επιτεύχθηκαν από τη φουσαφουνγίνη δεν εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική, υποστηρίζεται από την PRAC.

Η PRAC αναγνώρισε ότι δεν ήταν δυνατή η παροχή συγκεκριμένων πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φουσαφουνγίνης στις καταγεγραμμένες λοιμώξεις που προκλήθηκαν από *streptococcus pyogenes* ή *streptococcus viridans*.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, η PRAC επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ δήλωσε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν πλέον τις ενδείξεις για αμυγδαλίτιδα και λαρυγγίτιδα· επιπλέον, ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι έχουν παρασχεθεί όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και δεν δύναται να παράσχει τυχόν περαιτέρω δεδομένα προκειμένου να καταδείξει την κλινική ασφάλεια και το όφελος της φουσαφουνγίνης στη διαχείριση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού.

Η PRAC ζήτησε τη συμβουλή της Επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) της CHMP στον τομέα των Αντιμικροβιακών. Η SAG συμφώνησε ότι παρόλο που ορισμένα στοιχεία υποστηρίζουν τις αντιβιοτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της φουσαφουνγίνης, τα στοιχεία από τις κλινικές δοκιμές είναι ανεπαρκή.

Γενικά, με βάση τα παραπάνω και τις απόψεις που εκφράστηκαν από τους εμπειρογνώμονες της SAG της CHMP στον τομέα των Αντιμικροβιακών, η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που διατέθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας, έδειξαν περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα από την τοπική δράση της φουσαφουνγίνης για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της, η οποία δεν αποτελεί τεκμήριο οφέλους για τους ασθενείς υπό το τρέχον πλαίσιο θεραπευτικής στρατηγικής και γνώσης που έχει αποκτηθεί σχετικά με τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

### **Γενικό πόρισμα**

Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν αναφορικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη. Η PRAC εξέτασε επίσης τις απόψεις που εκφράστηκαν από εμπειρογνώμονες, όπως η Επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) της CHMP στον τομέα των Αντιμικροβιακών και η Παιδιατρική επιτροπή (PDCO).

Η PRAC έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, συνδέονται με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (και αλλεργικές αντιδράσεις), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, με σύντομο χρόνο έως την έναρξη.

Τα τρέχοντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου (περιορισμός στην ένδειξη για οξεία ρινοφαρυγγίτιδα και πρόσθετες αντενδείξεις) κρίνονται ανεπαρκή προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια των συζητήσεων εξετάστηκαν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος (περαιτέρω περιορισμός των ενδείξεων και αντενδείξεις, μείωση της διάρκειας θεραπείας, προσθήκη της διατύπωσης «να μην εισπνέεται» στις ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, περιορισμός των εκδόχων), ενημερωτικό υλικό (άμεση ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας) και περιορισμός μόνο σε συνταγογράφηση. Η PRAC έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ δεν θα μειώσουν επαρκώς τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας έδειξαν περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα, προς υποστήριξη των διατυπωμένων ενδείξεων, από την τοπική δράση της φουσαφουνγίνης στη ρινοφαρυγγίτιδα, η οποία δεν αποτελεί τεκμήριο οφέλους για τους ασθενείς υπό το τρέχον πλαίσιο θεραπευτικής κλινικής πρακτικής.

Επιπρόσθετα, η PRAC επεσήμανε τις αμφιβολίες σχετικά με τους εικαζόμενους μηχανισμούς δράσης των αντιβακτηριακών και αντιφλεγμονωδών επιδράσεων και δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση αντιμικροβιακής αντοχής.

Κατά τη θεραπεία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού με ιογενή κυρίως αιτιολογία, η χρήση αντιβιοτικών δεν αποκλείει τον κίνδυνο επιλεκτικής αντιμικροβιακής αντοχής. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί και ο κίνδυνος διασταυρούμενης αντοχής.

Επιπλέον, η PRAC κρίνει ότι η ποιότητα των κλινικών στοιχείων είναι πολύ χαμηλή για όλες τις άλλες ενδείξεις. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, η PRAC επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ δήλωσε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν πλέον τις ενδείξεις για αμυγδαλίτιδα και λαρυγγίτιδα· επιπλέον, ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι έχουν παρασχεθεί όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και δεν δύναται να παράσχει τυχόν περαιτέρω δεδομένα προκειμένου να καταδείξει την κλινική ασφάλεια και το όφελος της φουσαφουνγίνης στη διαχείριση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού.

Η PRAC, λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπευτική επίδραση των παραπάνω φαρμακευτικών προϊόντων, έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της φουσαφουνγίνης για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, δεν είναι θετική σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, λόγω των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, όσον αφορά τις σοβαρές, δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, στο πλαίσιο της περιορισμένης κλινικής αποτελεσματικότητας για μια αυτοπεριοριζόμενη πάθηση. Η PRAC έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν και συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης δεν ήταν επαρκή για τη μείωση του κινδύνου.

Επομένως, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, δεν είναι θετική.

Η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει οποιοδήποτε πιθανό μέτρο ή προϋπόθεση, η τήρηση του οποίου θα καταδείξει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη φουσαφουνγίνη για οποιαδήποτε από τις τρέχουσες ενδείξεις. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ήταν αιτιολογημένη η ανάκληση, παρά η αναστολή, της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος.

Περαιτέρω, η PRAC συνέστησε, εν ευθέτω χρόνω, την έκδοση κατάλληλων ανακοινώσεων.



## Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση (βλ. Παράρτημα I).
- Η PRAC επανεξέτασε στο σύνολό τους τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την υποστήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων που περιέχουν φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας και των απόψεων που εκφράστηκαν από εμπειρογνώμονες, όπως η Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα (SAG) της CHMP στον τομέα των Αντιμικροβιακών και η Παιδιατρική επιτροπή (PDCO).
- Η PRAC επεσήμανε ότι έχουν αναφερθεί σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (και αλλεργικές αντιδράσεις) με τη φουσαφουνγίνη για χρήση στον στοματικό βλεννογόνο και ρινική χρήση, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, με σύντομο χρόνο έως την έναρξη (ακόμα και στην πρώτη δόση).
- Η PRAC διατύπωσε την άποψη, κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, ότι η φουσαφουνγίνη, στο πλαίσιο μιας ήπιας νόσου αυτοπεριοριζόμενης φύσης, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (και αλλεργικών αντιδράσεων), συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες. Επιπλέον, παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο πρόκλησης βακτηριακής αντοχής, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος διασταυρούμενης αντοχής. .
- Η PRAC εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που διατέθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας, και απεφάνθη ότι τα στοιχεία για τις ωφέλιμες επιδράσεις της φουσαφουνγίνης για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις είναι ανεπαρκή και οι εν λόγω επιδράσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές.
- Η PRAC έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, τα οποία συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης και περιλάμβαναν περαιτέρω περιορισμό των ενδείξεων και επιπρόσθετες αντενδείξεις, μείωση της διάρκειας θεραπείας, προσθήκη ιδιαίτερων προειδοποιήσεων και προφυλάξεων κατά τη χρήση, περιορισμό των εκδόχων, άμεση ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και περιορισμό μόνο σε συνταγογράφηση, δεν θα μειώσουν επαρκώς τον κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (και αλλεργικών αντιδράσεων).
- Επιπλέον, η PRAC δεν μπόρεσε να προσδιορίσει οποιοδήποτε πιθανό μέτρο ή προϋπόθεση, η τήρηση του οποίου θα καταδείξει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη φουσαφουνγίνη για οποιαδήποτε από τις τρέχουσες ενδείξεις. Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ήταν αιτιολογημένη η ανάκληση, παρά η αναστολή, της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η PRAC απεφάνθη σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK ότι

- a. το φαρμακευτικό προϊόν είναι επιβλαβές και
- b. η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK η PRAC συνιστά την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

## **Η θέση της CMDh**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.