

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Fusafungiini on antibakteerinen depsiptidi, jota tuottaa *Fusarium lateritium*in kanta 437. Sumutteena käytettävän fusafungiinin käyttöaihe on ylähengitysteiden sairauksien (sivuontelotulehdusten, nuhan, nenänielun tulehduksen, angiinan, kurkunpääntulehduksen) paikallinen antibakteerinen ja anti-inflammatorinen hoito. Tavallinen inhaloitava annos on 500 mikrogrammaa neljän tunnin välein kumpaankin sieraimeseen tai suun kautta.

Ensimmäinen myyntilupa EU:ssa myönnettiin 5. huhtikuuta 1963. Fusafungiinia sisältävien, suun kautta sekä suuonteloon ja nenään annosteltavien lääkevalmisteiden voimassa olevia myyntilupia on tällä hetkellä 19 jäsenvaltiossa (ks. liite I).

Signaalinhavaitsemistoimien yhteydessä suuonteloon ja nenään annosteltavien, fusafungiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltija totesi, että ilmoitusten määrä kaikista haittavaikutuksista, myös allergisista reaktioista, oli lisääntynyt. Uusien tietojen perusteella myyntiluvan haltija toimitti syyskuussa 2014 jäsenvaltioihin tyyppin II muutoshakemuksen valmistetietojen päivittämiseksi tämän riskin osalta.

Allergisten reaktioiden riskin pienentämiseksi myyntiluvan haltija ehdotti edellä mainitussa muutoshakemuksessa useita riskinminimointitoimia sekä nykyisen lapsia koskevan vasta-aiheen laajentamista (muuttamalla ikärajaa siten, että alle 30 kuukauden sijasta se olisi alle 12 vuotta) ja uuden vasta-aiheen lisäämistä valmisteen käytön osalta henkilöillä, joilla on taipumusta allergioihin tai bronkospasmi. Lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti, että tietoihin lisätään suositus lopettaa hoito, jos allergisia reaktioita ilmenee, ja että yksi käyttöaiheista poistetaan.

Italian kansallinen toimivaltainen viranomaisena katsoi kuitenkin 12–17-vuotiaista lapsista sekä aikuisväestöstä ilmoitetuista allergisista reaktioista saadun näytön perusteella, että edellä mainittuja keskeisiä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei voida täysin hallita kliinisessä käytännössä käytettävistä riskinminimointitoimista huolimatta.

Lisäksi Italiassa oli huolenaiheita, jotka liittyivät fusafungiinin hyötyyn sen hyväksytyissä käyttöaiheissa. Tämän perustana oli äskettäin Cochrane-katsaus (Revez ja muut 2015), jonka mukaan fusafungiinin tulokset eivät olleet merkittäviä kliinisessä käytännössä eikä antibiooteista vaikuta olevan aikuisten akuutin kurkunpääntulehduksen hoidossa sellaista hyötyä, joka ylittäisi haittavaikutusten riskin ja antibioottiresistenssin kehittymismallien kielteiset seuraukset. Sellaisia lisätutkimuksia, joissa fusafungiinin teho sen nykyisissä käyttöaiheissa olisi voitu osoittaa riittävästi, ei voitu yksilöidä. Tämä johtui myös siitä, että saatavilla olevat tutkimukset, jotka tukevat fusafungiinin tehoa koskevia tietoja, eivät nykytiedon valossa välttämättä täytä tehon osoittamisen vaatimuksia täysin etenkin *Streptococcus pyogenes*- tai *Streptococcus viridans* -bakteerien aiheuttamien infektioiden osalta.

Näin ollen Italian kansallinen toimivaltainen viranomaisena (AIFA) aloitti 6. elokuuta 2015 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC:tä) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutuksen fusafungiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen kaikissa käyttöaiheissa ja ikäryhmissä ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö myyntiluvat säilyttää vai pitäisikö niitä muuttaa tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 22. helmikuuta 2016 suosituksen, jonka CMDh käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Turvallisuus

PRAC arvioi kaikki toimitetut saatavilla olevat tiedot fusafungiinia sisältävien valmisteiden kliinisen turvallisuuden kannalta. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella tärkein fusafungiinin turvallisuuteen liittyvä huolenaihe on vakavat allergiset reaktiot.

Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot

Suuontelon ja nenän kautta käytettävää fusafungiinia on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan haltija toimitti

- viisi kliinistä aikuisilla tehtyä tutkimusta, mukaan luettuina kolme keskeistä tutkimusta akuutista nenänielun tulehduksesta (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² ja Bouter, 2002³) ja kaksi edellisiä tutkimuksia tukevaa satunnaistettua kaksoissokkoutettua lumelääkekontrolloitua tutkimusta nenän ja sivuonteloiden tulehduksesta (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) sekä

- yhden lapsilla tehdyn tutkimuksen (kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu satunnaistettu tutkimus 515 lapsella (ikä 8–12 vuotta), jolla oli akuutti nenänielun tulehdus, Januszewicz 2002).

Fusafungiinin arvioitu kokonaisaltistus oli 727 potilasta.

Aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (Chabolles, Eccles ja Bouter) saadut luvut olivat epäjohdonmukaisia yliherkkyysoireiden osalta, eikä yksikään tapahtumista ollut vakava. PRAC totesi, että kliinisiä tutkimuksia, joihin osallistui vähän potilaita, ei voida käyttää harvinaisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden määrittämiseen.

Spontaaneista ilmoituksista saadut turvallisuustiedot

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen lisäksi PRAC arvioi myös spontaaneista ilmoituksista peräisin olevat tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan kumulatiivinen katsaus kaikista tapausselesteistä (sekä vakaista että muista) sekä kausaliiteetin arviointi vakavista tapauksista ja stratifointi iän mukaan, analyysit potilaiden iästä ja sukupuolesta, käyttötarkoituksesta, lääkityksen kestosta ja annoksesta, oireiden alkamisajankohdasta, seurauksista, vakavuudesta, samanaikaisista lääkityksistä ja sairauksista, oleellisesta sairaushistoriasta tai mahdollisista muista tekijöistä. PRAC pyysi myyntiluvan haltijaa analysoimaan kuolemaan johtaneet tapaukset yksityiskohtaisesti ja tekemään niistä syy-seuraussuhteen arvioinnin ja stratifioinnin iän perusteella. Jotta kaikki mahdollisesti merkittävät tapaukset saataisiin mukaan, myyntiluvan haltija käytti tiedonkeruussaan ja analysoinnissaan yhdistettyä hakukriteeriä "Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity" (tunnistetut riskitapahtumat, anafylaktinen reaktio, yliherkkyys).

¹ 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] (Mitattuja annoksia fusafungiinia sisältävän, seitsemän päivän ajan käytetyn inhalaattorin teho (neljä suihkausta kurkkuun ja neljä nenään neljästi päivässä) aikuisten akuutin nenänielun tulehduksen hoidossa. Lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus. Tutkimusraportti.)

² 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] (Akuutin tarttuvan nenänielun tulehduksen hoito fusafungiinilla (kahdeksan suihkausta nenään ja kurkkuun neljästi päivässä seitsemän päivän ajan) käytetyn inhalaattorin teho (neljä suihkausta kurkkuun ja neljä nenään neljästi päivässä) aikuisten akuutin nenänielun tulehduksen hoidossa. Lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus. Tutkimusraportti.)

³ 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] (Mitattuja annoksia fusafungiinia sisältävän, seitsemän päivän ajan käytetyn inhalaattorin teho (neljä suihkausta kurkkuun ja neljä nenään neljästi päivässä) aikuisten akuutin nenänielun tulehduksen hoidossa. Lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus. Tutkimusraportti.)

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locabitol Pressurisé dans les rhinosinusites. Value of Locabitol Aerosol in rhinosinusitis Rhinology 1988; 5: 69–74. [PE0009523] (Locabitol-aerosolin merkitys nenänielun tulehduksessa).

Allergisten reaktioiden osalta fusafungiinille altistuneita potilaita on ilmoitettu spontaanisti 717 tapausta (sekä vakavaa että muuta kuin vakavaa) sen jälkeen, kun valmiste tuli markkinoille (vuoden 1963 ja 31. elokuuta 2015 välisenä aikana). Nämä 717 tapausta olivat 65,1 % kaikista myyntiluvan haltijan tietokannasta fusafungiinista löytyneistä ilmoituksista. Nämä 717 spontaanisti ilmoitettua tapausta allergisista reaktioista sisältää yhteensä 1 065 haittavaikutusta, jotka viittaavat allergisiin reaktioihin.

Haittavaikutukset jakautuvat seuraavasti:

- hengenahdistus – 16,4 % yliherkkyyteen liittyvistä haittavaikutuksista (15 % vakavista haittavaikutuksista)
- yskä – 10,6 % (3,1 %)
- kutina – 5,8 % (4,8 %)
- ihottuma – 4,7 % (2,1 %)
- urtikaria – 4,5 % (4,6 %)
- bronkospasmi – 3,9 % (8,1 %)
- angioedeema – 3,8 % (7,7 %).

Valtaosassa tapauksista (62,8 %) altistumisen ja allergisten reaktioiden ensimmäisten merkkien ja oireiden alkamisen välinen aika osoitti fusafungiinin ja yliherkkyyden välisen syy-suhteisuuden todennäköisyyden (eli oireet alkoivat 24 tunnin kuluessa).

PRAC totesi, että fusafungiinin ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen ja markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kuusi kuolemaan johtanutta tapausta. Näistä viisi liittyi yliherkkyyteen ja kuudennessa tapauksessa kyse oli toksisesta sokkioireyhtymästä, joka tapahtumien kulun perusteella johtui todennäköisesti potilaan aiemmasta traumasta. Niistä viidestä kuolemaan johtaneesta tapauksesta, jotka liittyivät allergiseen reaktioon, sekä myyntiluvan haltija että PRAC ovat arvioineet, että fusafungiiniin liittyvä kausaalisuus on "todennäköinen" kolmessa tapauksessa ja "epätodennäköinen" kahdessa tapauksessa.

PRAC totesi, että kuolemaan johtaneita ja vakavia tapauksia oli ilmoitettu kaikista ikäryhmistä ja että sen perusteella ei ollut varmuutta siitä, että käytön rajaaminen tiettyihin ikäryhmiin olisi tehokas toimi riskin minimoimisessa.

PRAC katsoi, että fusafungiinin käyttöön suuonteloon ja nenään annosteltuna liittyy riski vakavista haittavaikutuksista eli vakavista allergisista reaktioista, jotka voivat toisinaan johtaa kuolemaan. Yliherkkyyttä ja anafylaktisia reaktioita, jotka voivat alkaa pian lääkkeen ottamisen jälkeen, voidaan pitää fusafungiinin käyttöön liittyvänä riskinä. Lisäksi on esitetty huolenaiheita apuaineiden merkityksestä allergisten reaktioiden yhteydessä.

Tiedetään, että potilailla, joilla on ollut allergiaa aikaisemmin, on suurempi allergisen reaktion kehittymisen riski kuin muilla, mutta PRAC totesi, että vakavia allergisia reaktioita, myös hengenvaarallisia ja jopa kuolemaan johtaneita, esiintyi myös potilailla, joiden sairaushistoriassa ei ollut ollut allergiaa.

Spontaaneista ilmoituksista peräisin olevien tietojen ja muista lähteistä saatujen turvallisuuteen liittyvien tietojen perusteella PRAC katsoo, että fusafungiinin käyttöön liittyy tapauksia vakavista allergisista reaktioista, jotka voivat alkaa pian lääkkeen ottamisen jälkeen ja jotka voivat johtaa kuolemaan. Vakavissa ja kuolemaan johtaneissa tapauksissa on kaikenikäisiä potilaita, joten se, että alle 12-vuotiaat potilaat ja ne potilaat, joilla on ollut allergiaa, määritetään käytön vasta-aiheiksi, ei ehkäise vakavia tai kuolemaan johtavia tapauksia. Keskusteluissa arvioitiin myös muita

myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinminimointitoimia, joita olivat esimerkiksi muut muutokset valmistetietoihin (käyttöaiheiden rajaaminen lisää ja vasta-aiheiden lisääminen, hoidon keston rajoittaminen, sanamuodon "ei saa inhaloida" lisääminen erityisvaroituksia ja varotoimia koskevaan kohtaan, apuaineiden rajoittaminen), tiedotusaineisto (suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje) ja lääkkeen saatavuuden rajoittaminen siten, että sitä saa vain reseptivalmisteena. Markkinoille tulon jälkeisten, turvallisuuteen liittyvien tietojen perusteella PRAC kuitenkin katsoo, ettei myyntiluvan haltijan ehdottamilla riskinminimointitoimilla pystytä riittävästi vähentämään vakavien haittavaikutusten riskejä, kun otetaan huomioon, ettei yliherkkyyksireaktioiden vakavuutta voida ennakoita.

Lisäksi fusafungiinin vaikutusmekanismi on epäselvä, ja vaikka myyntiluvan haltija katsoo, että se liittyy pääasiassa tulehduksen ehkäisemiseen ja lievittämiseen, yhdiste vaikuttaa myös bakteriostaattisesti ja se on luokiteltu antibioottiyhdisteeksi (esimerkiksi valmisteyhteenvedossa farmakoterapeuttiseksi ryhmäksi on määritetty "Hengityselinten sairauksien lääkkeet, nielun sairauksien lääkkeet / antibiootit, ATC-koodi: R02A B03"). Näin ollen mikrobiresistenssin kehittymisen mahdollisuus fusafungiinille on myös epäselvää, koska tietoja on liian vähän, jotta tätä mahdollista riskiä voitaisiin arvioida.

Kaiken kaikkiaan PRAC katsoo, ettei vakavien allergisten reaktioiden ja kuolemaan johtaneiden tapausten määrä ole hyväksyttävä, kun otetaan huomioon, että kyseessä on lievä itsestään rajoittuva sairaus, joka johtuu yleensä viruksesta.

Teho

Vaikutusmekanismit

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka liittyivät fusafungiinin vaikutusmekanismiin. Myyntiluvan haltija määritteli fusafungiinin ensisijaisesti antibiootiksi. Myyntiluvan haltija perusteli sen tehoa bakteriostaattisilla ominaisuuksilla.

Antimikrobisesta vaikutuksesta myyntiluvan haltija toimitti useita tutkimuksia, joissa esitettiin tietoja fusafungiinin MIC-arvosta useiden erilaisten kliinisten isolaattien (bakteerilajien ja sienten) osalta. Myyntiluvan haltijan mukaan havaitut MIC-arvot eivät vaihdelleet merkittävästi fusafungiinialtistuksen jälkeen. PRAC totesi, etteivät EUCAST (mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea) tai CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) olleet vahvistaneet herkkyuden tulkintakriteerejä (kliinisiä raja-arvoja) sen paremmin Euroopassa kuin Yhdysvalloissakaan. Lisäksi todettiin, että vaikka EUCAST suosittelee tällä hetkellä käyttämään paikallisesti vaikuttaville aineille epidemiologisia raja-arvoja (ECOFF-arvoja) eritoten silloin, jos kliinisiä raja-arvoja ei ole saatavilla, fusafungiinin ECOFF-arvoja ei kuitenkaan ole saatavilla EUCASTin verkkosivustolla.

Menettelyn myöhemmässä vaiheessa myyntiluvan haltija määritteli fusafungiinin uudelleen ensisijaisesti tulehdusta ehkäiseväksi ja lievittäväksi lääkkeeksi, joka on tarkoitettu akuutin (ja pääasiassa virusperäisen) nenänielun tulehduksen oireenmukaiseen hoitoon. Myyntiluvan haltija piti sen bakteriostaattisia ominaisuuksia lisävaikutuksina. Myyntiluvan haltija toimitti fusafungiinin anti-inflammatorisesta vaikutuksesta *in vitro* -tietoja, joiden mukaan fusafungiinin anti-inflammatorinen vaikutustapa on monimutkainen (esimerkiksi ICAM-1:n, IL-1 β -, IL-6-, IL-8-peptidien ja TNF- α :n vapautumisen estäminen ihmisen alveolimakrofageilla). *In vitro*- ja *in vivo* -tietojen voidaan yleisesti ottaen katsoa tukevan fusafungiinin anti-inflammatorista vaikutusta, vaikka tämä vaikutustapa on monimutkainen ja edelleen tuntematon.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella PRAC keskusteli epäselvyyksistä, jotka liittyvät anti-inflammatoriseen vaikutusmekanismiin ja antibakteerisiin vaikutuksiin.

Vaikka myyntiluvan haltija pitää fusafungiinin antibakteerista vaikutusta suotuisana anti-inflammatorisen vaikutuksen kannalta, PRAC katsoo, että antibakteerista vaikutusta voidaan pitää mahdollisena riskinä, koska ei voida sulkea pois sitä, että lääke saattaa aiheuttaa mikrobilääkeresistenssiä ja häiritä kurkun mikrobiota. PRAC katsoo, että kun pääasiassa virusperäisiä ylähengitysteiden infektioita hoidetaan antibiooteilla, valikoivan mikrobilääkeresistenssin riskiä ei voida sulkea pois. Myöskään ristiresistenssin riskiä ei voida sulkea pois.

Kliininen teho

PRAC arvioi kaikki toimitetut saatavilla oleva tiedot fusafungiinia sisältävien valmisteiden kliinisen tehon kannalta.

Fusafungiinin käyttöaihe on tällä hetkellä ylähengitysteiden sairauksien (sivuontelotulehdusten, nuhan, nenänielun tulehduksen, angiinan ja kurkunpääntulehduksen) paikallinen antibakteerinen ja anti-inflammatorinen hoito. Tavallinen inhaloitava annos on 500 mikrogrammaa neljän tunnin välein kumpaankin sieraimen tai suun kautta.

Myyntiluvan haltija toimitti tutkimuksia nenänielun tulehduksesta, nenän ja sivuonteloiden tulehduksesta, nielutulehduksesta, kurkunpääntulehduksesta, nielurisojen poistoleikkauksen jälkeisestä tilasta sekä yleisesti ylähengitysteiden infektioista.

Fusafungiinin osoitettiin olevan lumelääkettä parempi akuutin nenänielun tulehduksen käyttöaiheessa nenäoireiden pisteytysasteikon perusteella neljän päivän hoidon jälkeen kolmessa aikuisilla tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa (Chabolle, 1999, Eccles 2000 ja Bouter, 2002) ja niiden yhdistetyssä analyysissä (Grouin 2003⁸). Toimitettujen tutkimusten perusteella hoidon neljäntenä päivänä on 1,8 kertaa todennäköisempää, että fusafungiiniryhmään kuuluvan aikuisen tila kohenee lähtötilanteesta (oireiden lievittyminen) verrattuna lumelääkeryhmän potilaaseen.

PRAC kuitenkin totesi, että tutkimuksissa on useita menetelmällisiä haasteita ja että tutkimusten rajoitukset johtuvat vaatimuksista, joita on käytetty valittaessa potilaita tutkimukseen. Vaikka tehoa osoitettiin olevan jonkin verran päivänä 4, PRAC katsoo, etteivät päätapahtumat olleet kliinisesti merkitseviä; päivänä 7 eroja ei ollut havaittavissa, eikä valmiste ollut parempi kuin lumelääke. Tutkimukset oli suunniteltu mittaamaan tehoa päivänä 7, mutta tehoa tuona päivänä ei kuitenkaan osoitettu.

Lapsipotilaita koskevien tietojen osalta PRAC pyysi lausunnon lastenlääkekomitealta (PDCO:Ita). Lastenlääkekomitea piti kyseenalaisena, kuuluuko tämä valmiste virusperäisten ylähengitystiesairauksien hoitovaihtoehtoihin, ja katsoi, että kirjallisuudessa esitetyt tiedot vähäisestä suotuisasta vaikutuksesta eivät viittaa siihen, että fusafungiinilla olisi erityistä kliinistä merkitystä eri pediatriisille ikäryhmille.

⁵ 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] (Mitattuja annoksia fusafungiinia sisältävän, seitsemän päivän ajan käytetyn inhalaattorin teho (neljä suihkausta kurkkuun ja neljä nenään neljästi päivässä) aikuisten akuutin nenänielun tulehduksen hoidossa. Lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus. Tutkimusraportti.)

⁶ 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] (Akuutin tarttuvan nenänielun tulehduksen hoito fusafungiinilla (kahdeksan suihkausta nenään ja kurkkuun neljästi päivässä seitsemän päivän ajan. Kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus. Tutkimusraportti.)

⁷ 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] (Akuutin tarttuvan nenänielun tulehduksen hoito fusafungiinilla seitsemän päivän ajan (1,0 mg neljästi päivässä): kaksoissokkoutettu lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmän sisältävä tutkimus.)

⁸ 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] (Akuutin tarttuvan nenänielun tulehduksen hoito fusafungiinilla (1,0 mg neljästi päivässä: kolmen kaksoissokkoutetun ja rinnakkaisryhmän sisältävän tutkimuksen yhdistetty analyysi.)

Lastenlääkekomitean kannan mukaisesti PRAC katsoi, että tietoa fusafungiinia sisältävien, suuonteloon ja nenään annosteltavien lääkevalmisteiden tehosta lapsipotilailla on vähän.

Kun otetaan huomioon muita käyttöaiheita (kuin nenänielutulehdusta) koskevat tiedot, PRAC katsoo, että kliinisen näytön laatu kaikissa näissä käyttöaiheissa on hyvin heikko.

Lisäksi Reveizin ja muiden laatimassa Cochrane-katsauksessa (2015) fusafungiini tai fusafungiini ja klaritromysiini yhdessä olivat lääkkeitöntä hoitoa tehokkaampia aikuisten akuutin kurkunpääntulehduksen hoidossa ainoastaan päivänä 5, mutta päivinä 8 ja 28 eroja ei havaittu. PRAC puoltaa kirjoittajan päätelmää siitä, ettei fusafungiinilla saavutetuilla tuloksilla ole merkitystä kliinisessä käytännössä.

PRAC totesi, ettei tarkempia tietoja fusafungiinin tehosta *Streptococcus pyogenes*- tai *Streptococcus viridans* -bakteerien aiheuttamissa dokumentoiduissa infektioiden voitu toimittaa.

Arvioinnin aikana PRAC lisäksi totesi myyntiluvan haltijan ilmoittaneen, että saatavilla olevat tiedot eivät enää tue nielurisatulehduksen ja kurkunpääntulehduksen käyttöaiheita. Myyntiluvan haltija vahvisti, että kaikki saatavilla olevat tiedot on toimitettu ja että se ei pysty toimittamaan sellaisia tietoja, joilla osoitettaisiin fusafungiinin kliininen turvallisuus ja hyöty ylähengitystiesairauksien hoidossa.

PRAC pyysi lausuntoa lääkevalmistekomitean infektiolääkkeitä käsittelevältä tieteellisen neuvonnan ryhmältä. Tieteellisen neuvonnan ryhmä yhtyi näkemykseen, jonka mukaan kliinisiin tutkimuksiin perustuva näyttö oli heikko huolimatta siitä, että fusafungiinin antibioottisista ja anti-inflammatorisista vaikutuksista oli jonkin verran näyttöä.

Edellä esitetyn ja lääkevalmistekomitean infektiolääkkeitä käsittelevän tieteellisen neuvonnan ryhmän asiantuntijoiden näkemysten perusteella PRAC katsoi, että saatavilla olevat tiedot tehosta sekä ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot osoittivat, että paikallisesti annosteltavan fusafungiinin teho on hyvin vähäinen sen hyväksytyissä käyttöaiheissa, eikä sitä voida pitää todisteena potilaille koituvasta hyödystä nykyisen hoitostrategian ja ylähengitystiesairauksia koskevan tiedon valossa.

Johtopäätökset

PRAC arvioi kaikki toimitetut saatavilla olevat tiedot fusafungiinia sisältävien valmisteiden kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta. PRAC otti huomioon myös asiantuntijoiden, kuten lääkevalmistekomitean infektiolääkkeitä käsittelevän tieteellisen neuvonnan ryhmän ja lastenlääkekomitean, näkemykset.

PRAC katsoi, että fusafungiinia sisältävien, suuonteloon tai nenään annosteltavien lääkevalmisteiden käyttöön liittyy vakavia yliherkkyysoireita (ja allergisia reaktioita), jotka voivat johtaa jopa kuolemaan, ja että nämä reaktiot voivat alkaa pian lääkkeen ottamisen jälkeen.

Nykyisiä riskinminimointitoimia (käyttöaiheen rajaaminen akuuttiin nenänielun tulehdukseen ja vasta-aiheiden lisääminen) pidetään riittämättöminä vakavien yliherkkyysoireiden riskin pienentämisen kannalta. Siksi keskusteluissa arvioitiin myös muita myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinminimointitoimia, joita olivat esimerkiksi muut muutokset valmistetietoihin (käyttöaiheiden rajaaminen lisää ja vasta-aiheiden lisääminen, hoidon keston rajoittaminen, sanamuodon "ei saa inhaloida" lisääminen erityisvaroituksia ja varotoimia koskevaan kohtaan, apuaineiden rajoittaminen), tiedotusaineisto (suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje) ja lääkkeen saatavuuden rajoittaminen siten, että sitä saa vain lääkärin määräyksestä. PRAC katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdottamilla riskinpienentämistoimilla ei pystytä vähentämään vakavien haittavaikutusten riskejä riittävästi.

Lisäksi saatavilla olevat tiedot lääkkeen tehosta osoittivat, että teho on vähäinen paikallisesti käytettävälle fusafungiinille haetuissa käyttöaiheissa (nenänielun tulehdus) eikä sitä voida pitää todisteena potilaille koituvasta hyödystä nykyisessä kliinisessä hoitokäytännössä.

PRAC myös totesi, että antibakteeristen ja anti-inflammatoristen vaikutusten oletettuihin mekanismeihin liittyy epäselvyyksiä ja ettei mikrobilääkeresistenssin esiintymistä voida sulkea pois.

Kun pääasiassa virusperäisiä ylähengitysteiden infektoita hoidetaan antibiooteilla, valikoivan mikrobilääkeresistenssin riskiä ei voida sulkea pois. Myöskään ristiresistenssin riskiä ei voida sulkea pois.

Lisäksi PRAC katsoo, että kliinisen näytön laatu on hyvin heikko kaikissa muissa käyttöaiheissa. Arvioinnin aikana PRAC lisäksi totesi myyntiluvan haltijan ilmoittaneen, että saatavilla olevat tiedot eivät enää tue nielurisatulehdus- ja kurkunpääntulehduskäyttöaiheita. Myyntiluvan haltija vahvisti, että kaikki saatavilla olevat tiedot on toimitettu ja että se ei pysty toimittamaan sellaisia tietoja, joilla osoitettaisiin fusafungiinin kliininen turvallisuus ja hyöty ylähengitystiesairauksien hoidossa.

Arvioituaan edellä mainittujen lääkevalmisteiden terapeuttista vaikutusta perusteellisesti PRAC päätti, että suuonteloon tai nenään annosteltavan fusafungiinin hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi, sillä kyse on vakavista mahdollisesti kuolemaan johtavista yliherkkyysoireista hoidettaessa itsestään rajoittuvaa sairautta, jossa lääkkeen kliininen teho on vähäinen. PRAC katsoi, että arvioinnin aikana ehdotetut ja käsitellyt riskienminimointitoimet eivät olleet riittäviä riskin pienentämiseksi.

Näin ollen PRAC päätti, että fusafungiinia sisältävien, suuonteloon ja nenään annosteltavien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

PRAC ei voinut määrittää sellaista toimea tai ehtoa, jonka toteuttaminen tai täytyminen osoittaisi, että fusafungiinin hyöty-riskisuhde on suotuisa missään nykyisessä käyttöaiheessa. Siksi PRAC päätti, että myyntiluvan peruuttaminen kokonaan (väliaikaisen peruuttamisen sijasta) on perusteltua.

Lisäksi PRAC suositteli, että asianmukaiset tiedotteet on lähetettävä viipymättä.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski fusafungiinia sisältäviä, suuonteloon ja nenään annosteltavia lääkevalmisteita (ks. liite I).
- PRAC arvioi kaikki tiedot, jotka oli toimitettu fusafungiinia sisältävien, suuonteloon ja nenään annosteltavien lääkevalmisteiden turvallisuuden ja tehon tueksi, sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ja asiantuntijoiden, kuten lääkevalmistekomitean infektiolääkkeitä käsittelevän tieteellisen neuvonnan ryhmän ja lastenlääkekomitean, näkemykset.
- PRAC totesi, että suuonteloon ja nenään annosteltavasta fusafungiinista on ilmoitettu vakavia ja hengenvaarallisia (myös allergisia) yliherkkyysoireita, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan, ja jotka alkavat pian lääkkeen ottamisen jälkeen (jopa ensimmäisestä annoksesta).
- Arvioituaan saatavilla olevat tiedot PRAC katsoo, että lievän itsestään rajoittuvan sairauden yhteydessä fusafungiiniin liittyy suurentunut vakavaan yliherkkyyteen (ja allergiaan) liittyvien haittavaikutusten riski, mukaan luettuina anafylaktiset reaktiot, jotka voivat olla hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia. Myöskään ristiresistenssin riskiä ei voida sulkea pois, vaikka näyttöä mikrobilääkeresistenssin kehittymisen mahdollisesta riskistä on liian vähän.
- PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot tehosta sekä tiedot, joita on kertynyt ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, ja katsoi, että näyttö fusafungiinin suotuisista vaikutuksista on kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa heikko, eivätkä nämä vaikutukset ole kliinisesti merkittäviä.
- PRAC katsoi, että arvioinnin aikana käsitellyt riskinminimointitoimet, joita olivat esimerkiksi käyttöaiheiden lisärajaus ja vasta-aiheiden lisääminen, hoidon keston rajoittaminen, erityisvaroitusten ja varotoimien lisääminen, apuaineiden rajoittaminen, suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje ja lääkkeen saatavuuden rajoittaminen siten, että sitä saa vain lääkärin määräyksestä, eivät ole riittäviä vakavien yliherkkyysoireiden (mukaan lukien allergiset reaktiot) riskin pienentämiseksi.
- PRAC ei voinut myöskään määrittää mitään mahdollista toimenpidettä tai ehtoa, jonka toteuttaminen tai täyttyminen osoittaisi fusafungiinin hyöty-riskitasapainon olevan suotuisa missään nykyisessä käyttöaiheessa. Siksi PRAC katsoi, että myyntiluvan peruuttaminen kokonaan (väliaikaisen peruuttamisen sijasta) on perusteltua.

Näin ollen PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EU 116 artiklan nojalla

- a. lääkevalmiste on haitallinen ja
- b. hyöty-riskitasapaino ei ole suotuisa.

Siten direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti PRAC suosittelee, että kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

CMDh:n kanta

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.