

Prilog I

Popis lijekova podvrgnuti postupku

Država članica	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Djelatna tvar i jačina	Farmaceutski oblik
Austrija	Servier Austria Gmbh	Locabiosol	Fusafungin 50mg/5 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Belgija	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50mg/5 MI	NSprej za nos/usta, Otopina
Bugarska	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	биопарокс	Fusafungin 50mg/10 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Cipar	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1g/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Cipar	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 500mg/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Republika Češka	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5g/100ml	Sprej za nos/usta, Otopina
Estonija	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 5mg/MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Njemačka	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,125mg Spray	Sprej za nos/usta, Otopina
Njemačka	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,5mg Spray	Sprej za nos/usta, Otopina
Grčka	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 1g/100ml	Sprej za nos/usta, Otopina
Grčka	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 500mg/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Mađarska	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50mg/10 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Irska	Servier Laboratories Ireland Ltd	Locabiotol	Fusafungin 1g/100ml	Sprej za nos/usta, Otopina
Italija	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1g/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Latvija	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin, 0,125 Mg/Dose	Sprej za nos/usta, Otopina
Litva	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50mg/10 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Luksemburg	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50mg/5 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Malta	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 50mg/5 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Locabiosol	Fusafungin 0,5g/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Rumunjska	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50mg/10 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Slovačka	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5g/100 MI	Sprej za nos/usta, Otopina
Španjolska	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungin 1g/100ml	Sprej za nos/usta, Otopina

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Fusafungin je antibakterijski depsipeptid koji se dobiva iz gljivice *Fusarium lateritium*, rod 437. Fusafungin, koji se koristi u obliku spreja, indiciran je za lokalno antibakterijsko i protuupalno liječenje bolesti gornjih dišnih putova (sinusitisa, rinitisa, rinofaringitisa, angine, laringitisa) i primjenjuje se tako da se inhalira u uobičajenim dozama od 500 mikrograma u obje nosnice ili putem usta svaka četiri sata.

Prvo odobrenje za stavljanje lijeka u promet (MA) u EU-u izdano je 5. travnja 1963. Valjana odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže fusafungin za za usnu sluznicu i za nos trenutačno su dostupna u 19 država članica (vidjeti Prilog I.).

U kontekstu aktivnosti otkrivanja signala, nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) lijekova koji sadrže fusafungin za usnu sluznicu i za nos uočio je porast stope prijavljivanja svih nuspojava lijeka (ADR-ova), uključujući alergijske reakcije. U svjetlu novih dostupnih informacija, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je svim državama članicama varijaciju tipa II u rujnu 2014. radi ažuriranja informacija o proizvodu u pogledu tog rizika.

Kako bi se rizik od alergijskih reakcija sveo na najmanju moguću mjeru, nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je nekoliko mjera minimizacije rizika (RMM-ova) u okviru prethodno spomenute varijacije što uključuje proširenje postojećih kontraindikacija u djece (pomicanjem dobne granice s manje od 30 mjeseci života na manje od 12 godina života) i uvođenje kontraindikacije u pogledu primjene u bolesnika sklonih alergijama i bolesnika s bronhospazmom. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također je predložio dodavanje preporuke o prekidu liječenja u slučaju alergijskih reakcija te brisanje jedne od indikacija.

Međutim, na temelju dokaza o alergijskim reakcijama koje su zabilježene u djece u dobi od 12 do 17 godina te u odrasloj populaciji, talijansko nacionalno nadležno tijelo smatralo je da se navedeni ozbiljni sigurnosni rizici neće moći u potpunosti kontrolirati u kliničkoj praksi unatoč uvođenju mjera minimizacije rizika.

Osim toga, Italija je iskazala zabrinutosti u pogledu koristi od fusafungina u odobrenim indikacijama tog lijeka. To se stajalište temeljilo na nedavno objavljenoj Cochraneovoj ocjeni (Revez i dr., 2015.) u kojoj je zaključeno da rezultati uporabe fusafungina nisu relevantni u kliničkoj praksi te da se čini da antibiotici nemaju korisnih učinaka u liječenju akutnog laringitisa u odraslih i da je moguće da ne nadmašuju rizik od nuspojava i negativnih posljedica za obrasce rezistencije na antibiotike. Nije utvrđeno postojanje drugih studija koje bi na prikladan način dokazale djelotvornost fusafungina u njegovim trenutačnim indikacijama. To se stajalište također temelji na činjenici da, u okviru postojećih saznanja, dostupne studije koje pružaju podatke u korist djelotvornosti fusafungina možda ne ispunjavaju u potpunosti zahtjeve u pogledu dokazivanja djelotvornosti, a posebno u pogledu infekcija uzrokovanih bakterijama *Streptococcus pyogenes* ili *Streptococcus viridans*.

Stoga je talijansko nacionalno nadležno tijelo (AIFA) 6. kolovoza 2015. pokrenulo postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ i zatražilo od PRAC-a da ocijeni utjecaj navedenih zabrinutosti u pogledu omjera koristi i rizika za lijekove koji sadrže fusafungin u svim indikacijama i dobnim skupinama te da izda preporuku o tome treba li lijekove zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 22. veljače 2016. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Sigurnost

PRAC je ponovno pregledao sve dostupne podatke koji su dostavljeni u pogledu kliničke sigurnosti lijekova koji sadrže fusafungin. Na osnovi iskustva u primjeni lijekova nakon njihova stavljanja u promet utvrđeno je da su teške alergijske reakcije razlogom glavne zabrinutosti u pogledu sigurnosti fusafungina.

Podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja

Uporaba fusafungina za usnu sluznicu i nos ispitivana je u okviru nekoliko kliničkih ispitivanja. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurao je:

- pet kliničkih ispitivanja na odraslim bolesnicima koja su uključivala tri osnovna ispitivanja o akutnom rinofaringitisu (Chabolle, 1999.¹, Eccles, 2000.² i Bouter, 2002.³) i dvije potporne nasumične, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije o rinosinuitisu (Cuénant, 1988.⁴, Mösges, 2002.) te

- jedno ispitivanje na djeci (dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, nasumično, na 515 djece u dobi od 8 do 12 godina s akutnim rinofaringitisom, Januszewicz, 2002.).

Procijenjeno je da je fusafunginu bilo izloženo ukupno 727 bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima (Chabolles, Eccles i Bouter) provedenima na odraslim bolesnicima pruženi su nedosljedni pokazatelji u pogledu učestalosti reakcija preosjetljivosti. Nisu zabilježeni događaji ozbiljne prirode. PRAC je zamijetio da se klinička ispitivanja s ograničenim brojem bolesnika ne mogu koristiti za utvrđivanje učestalosti rijetkih nuspojava.

Podaci o sigurnosti iz spontanih prijava

PRAC je, osim podataka iz kliničkih ispitivanja, pregledao i podatke iz spontanih prijava koje je pružio nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

Od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da osigura skupni pregled svih izvješća o zabilježenim slučajevima, bilo teškim slučajevima bilo slučajevima koji nisu teški, zajedno s procjenom uzroka kod teških slučajeva i dobnom stratifikacijom, kao i analitičke podatke o dobi i spolu bolesnika, indikaciji primjene, duljini primjene i doziranju, početku djelovanja, rezultatima, stupnju težine slučajeva, istodobno korištenim lijekovima i istodobnim drugim bolestima, relevantnoj povijesti bolesti i bilo kojim drugim čimbenicima. PRAC je od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatražio da provede detaljnu analizu slučajeva sa smrtnim ishodom zajedno s procjenom uzroka i dobnom stratifikacijom. Kako bi uključio sve moguće relevantne slučajeve, nositelj odobrenja za stavljanje u promet proveo je kombinirano pretraživanje („prepoznati rizični događaji - anafilaktička reakcija preosjetljivosti“) za potrebe prikupljanja i analize podataka.

U pogledu alergijskih reakcija, spontano je prijavljeno ukupno 717 slučajeva (teških slučajeva i slučajeva koji nisu bili teški) u bolesnika izloženih fusafunginu nakon stavljanja lijeka u promet (od 1963. do 31. kolovoza 2015.). Tih 717 slučajeva predstavlja 65,1 % svih prijava za fusafungin pronađenih u bazi podataka o sigurnosti nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Tih 717

¹ Chabolle F., Djelotvornost mjerno-doznog inhalatora koji sadržava fusafungin i koji se primjenjuje 7 dana (četiri uštrcavanja u grlo i četiri uštrcavanja u nos četiri puta dnevno) u liječenju akutnog rinofaringitisa u odraslih. Placebom kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 1999., Izvješće o ispitivanju [NP07224]

² Eccles R., Liječenje akutnog zaraznog rinofaringitisa fusafunginom (8 uštrcavanja u nos i grlo četiri puta dnevno 7 dana). Dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 2000., Izvješće o ispitivanju [NP07760]

³ Bouter K., Sedmodnevno liječenje akutnog zaraznog rinofaringitisa fusafunginom (1,0 mg četiri puta dnevno): dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 2002., Izvješće o ispitivanju [NP08516]

⁴ Cuénant G., Intérêt de Locobital Pressurisé dans les rhinosinusites. Vrijednost lijeka Locobital Aerosol u liječenju rinosinuitisa u području rinologije 1988.;5:69-74. [PE0009523]

spontano prijavljenih slučajeva alergijskih reakcija uključuje ukupno 1065 štetnih reakcija na lijek koje se odnose na alergijske reakcije.

Raspodjela štetnih reakcija na lijek bila je sljedeća:

- dispneja – 16,4 % reakcija preosjetljivosti (15,0 % s obzirom na teške ADR-ove),
- kašalj – 10,6 % (3,1 %),
- pruritus – 5,8 % (4,8 %),
- osip – 4,7 % (2,1 %),
- urtikarija – 4,5 % (4,6 %),
- bronhospazam – 3,9 % (8,1 %),
- angioedem – 3,8 % (7,7 %).

U većini je slučajeva (62,8 %) vremenski interval od izloženosti do početka pojavljivanja prvih znakova i simptoma alergijskih epizoda ukazivao na vjerojatnost uzročne povezanosti fusafungina s reakcijom preosjetljivosti (tj. u roku od 24 sata).

PRAC je zabilježio da je prijavljeno šest slučajeva sa smrtnim ishodom nakon prvog odobrenja za stavljanje u promet. Pet slučajeva povezuje se s preosjetljivošću, dok je šesti slučaj bio slučaj sindroma toksičnog šoka koji je, s obzirom na tijek događaja, vjerojatno uzrokovan traumom koju je bolesnik prethodno doživio. U pogledu tih pet slučajeva sa smrtnim ishodom koji se povezuju s alergijskom reakcijom, i nositelj odobrenja za stavljanje u promet i PRAC ocijenili su da je uzročna povezanost s fusafunginom „vjerojatna“ u tri slučaja, a da u ostalim dvama slučajevima „nije vjerojatna“.

PRAC je uočio da su teški slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni u svim dobnim skupinama te da, u tom smislu, nema jamstva za to da bi ograničavanje uporabe na određene dobne skupine bilo djelotvorno u minimizaciji rizika.

PRAC je smatrao da je uporaba fusafungina za usnu sluznicu i za nos povezana a teškim štetnim alergijskim reakcijama koje su ponekad smrtonosne. Preosjetljivost koja uključuje anafilaktičke reakcije koje se pojavljuju u kratkom vremenu može se smatrati rizikom povezanim s korištenjem fusafungina. Osim toga, iskazana je zabrinutost i u pogledu uloge pomoćnih tvari u pojavi alergijskih reakcija.

Uvažavajući činjenicu da su bolesnici čija povijest bolesti uključuje alergije izloženi većem riziku od razvoja alergijske reakcije, PRAC je uzeo u obzir i činjenicu da su se teške alergijske reakcije koje uključuju reakcije koje su opasne po život i čak smrtonosne pojavljivale i u bolesnika čija povijest bolesti ne uključuje alergije.

Ukupno gledajući, na temelju podataka iz spontanih prijava i informacija o sigurnosti dostupnih iz drugih izvora, PRAC smatra da je primjena fusafungina povezana s teškim slučajevima alergijskih reakcija koje se potencijalno mogu javiti u kratkom vremenu, a koje mogu biti smrtonosne. Teški slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom zabilježeni su u bolesnika različitih dobnih skupina. Kontraindikacije za bolesnike mlađe od 12 godina i bolesnike s povijesti alergija neće spriječiti teške ili po život opasne događaje. Tijekom rasprava razmotrena je i mogućnost uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika, kako je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, kao što su dodatne izmjene informacija o lijeku (dodatno ograničavanje indikacija i dodatne kontraindikacije, ograničavanje trajanja liječenja, dodavanje teksta „nemojte inhalirati“ u posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, ograničavanje pomoćnih tvari), komunikacijski materijali (obavijesti za neposredne zdravstvene djelatnike) i uvođenje ograničavajuće napomene o tome da je lijek

dostupan samo na liječnički recept. Na temelju podataka o sigurnosti dobivenih iz podataka o lijekovima nakon njihova stavljanja u promet PRAC je usvojio stajalište da mjere minimizacije rizika koje je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet ne bi mogle dostatno smanjiti rizik od teških nuspojava s obzirom na to da se ne može predvidjeti ozbiljnost reakcija preosjetljivosti.

Osim toga, mehanizam djelovanja fusafungina nije jasan i premda nositelj odobrenja za stavljanje u promet tvrdi da se fusafungin pretežno povezuje s protuupalnim djelovanjem, taj spoj ima bakteriostatično djelovanje te se razvrstava kao antibiotski spoj (npr. za farmakoterapijsku skupinu u sažetku opisa svojstava lijeka navodi se: dišni sustav, pripravci za grlo/antibiotici, ATK oznaka: R02A B03). Stoga je mogućnost mikrobne rezistencije na fusafungin još jedan od elemenata neizvjesnosti s obzirom na to da ne postoji dovoljno podataka na temelju kojih bi se procijenio mogući rizik.

Ukupno gledajući, broj teških alergijskih reakcija koje uključuju slučajeve sa smrtnim ishodom nije prihvatljiv za PRAC u kontekstu blage bolesti samoograničavajuće prirode, obično virusne etiologije.

Djelotvornost

Mehanizmi djelovanja

PRAC je uzeo u obzir sve dostupne podatke koji su dostavljeni u pogledu mehanizma djelovanja fusafungina. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet raspravljao je o fusafunginu kao lijeku koji je prvenstveno antibiotik. Njegova djelotvornost, kako je predočio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, izvodi se i njegovih bakteriostatičnih svojstava.

U pogledu antimikrobnog djelovanja, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je nekoliko ispitivanja u kojima su predočeni podaci o minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIK) za fusafungin za široki raspon kliničkih izolata (bakterijskih vrsta i gljivica) i ustvrdio da nisu utvrđene značajne promjene u promatranim MIK-ovima nakon izloženosti fusafunginu. PRAC je zamijetio da ni EUCAST (Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti) u Europi ni CLSI (Institut za kliničke i laboratorijske standarde) u SAD-u nisu utvrdili interpretativne kriterije osjetljivosti (kliničke prijelomne točke) za fusafungin. Također je uočeno da, iako EUCAST trenutačno preporučuje uporabu epidemioloških graničnih vrijednosti (ECOFF-ovi) za topičke agense, a osobito u slučaju kada kliničke prijelomne točke nisu dostupne, ECOFF-ovi za fusafungin nisu dostupni na EUCAST-ovoj internetskoj stranici.

U kasnijoj fazi postupka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet redefinirao je fusafungin navodeći da je riječ o primarno protuupalnom lijeku za simptomatsko olakšanje akutnog (i pretežno virusnog) rinofaringitisa. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet naveo je da bakteriostatična svojstva lijeka pružaju dodatno djelovanje. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je *in vitro* podatke o protuupalnom djelovanju fusafungina ukazujući na pretpostavku da je mehanizam djelovanja protuupalnog djelovanja fusafungina složen (primjerice da onemogućuje da ljudski alveolarni makrofazi ispuštaju ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α). Općenito se može smatrati da podaci *in vitro* i *in vivo* govore u korist protuupalnih učinaka fusafungina iako je mehanizam djelovanja protuupalnog djelovanja fusafungina složen te i dalje nepoznat.

PRAC je na temelju navedenih podataka uočio da postoje neizvjesnosti u pogledu mehanizama djelovanja protuupalnih i antibakterijskih učinaka.

Dok je nositelj odobrenja za stavljanje u promet naveo da antibakterijski učinak fusafungina pogoduje protuupalnom učinku, PRAC smatra da se antibakterijski učinak može smatrati potencijalnim rizikom jer se ne može isključiti mogućnost da bi lijek mogao izazvati antimikrobnu

rezistenciju i utjecati na mikrobiotu grla. PRAC je mišljenja da se, u slučaju kada se infekcije gornjih dišnih putova, koje su uglavnom virusne etiologije, liječe antibioticima, ne može isključiti rizik za odabir antimikrobne rezistencije. Ne može se isključiti ni rizik od unakrsne rezistentnosti.

Klinička djelotvornost

PRAC je ponovno pregledao sve dostupne podatke koji su dostavljeni u pogledu kliničke djelotvornosti lijekova koji sadrže fusafungin.

Fusafungin je trenutačno indiciran za lokalno antibakterijsko i protuupalno liječenje bolesti gornjih dišnih putova (sinusitisa, rinitisa, rinofaringitisa, angine, laringitisa) i primjenjuje se tako da se inhalira u uobičajenim dozama od 500 mikrograma u obje nosnice ili kroz usta svaka četiri sata.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je studije o rinofaringitisu, rinosinusitisu, faringitisu, laringitisu i stanju nakon tonzilektomije te opće studije o infekcijama gornjih dišnih putova.

Fusafungin se pokazao nadređenim placebo u indikaciji za akutni rinofaringitis u pogledu razvoja rezultata za nazalne simptome nakon četiri dana liječenja u odraslih u trima osnovnim ispitivanjima (Chabolle, 1999.⁵, Eccles, 2000.⁶ i Bouter, 2002.⁷) i objedinjenoj analizi tih ispitivanja (Grouin, 2003.⁸). Na temelju dostavljenih ispitivanja utvrđeno je da četvrtog dana liječenja postoji otprilike 1,8 puta veća šansa da će se stanje odraslog bolesnika iz skupine koja je uzimala fusafungin poboljšati u odnosu na početne vrijednosti (simptomatsko olakšanje) u odnosu na bolesnika iz skupine koja je primala placebo.

Međutim, PRAC je uočio nekoliko metodoloških nedostataka s obzirom na to da su ograničenosti ispitivanja bile svojstvene standardima u vrijeme registracije. Iako je četvrtog dana liječenja utvrđena određena djelotvornost, PRAC je mišljenja da krajnje točke nisu bile klinički značajne. Sedmog dana liječenja nisu utvrđene razlike i lijek se nije pokazao nadređenim placebo. Ispitivanja su osmišljena tako da se djelotvornost ocjenjuje sedmog dana liječenja, kada nije utvrđena nikakva djelotvornost.

U pogledu pedijatrijskih podataka, PRAC je zatražio savjet od Pedijatrijskog odbora (PDCO). PDCO je ispitivao mjesto ovog lijeka u armamentariju za liječenje virusnih bolesti gornjih dišnih putova te je zaključio da informacije o ograničenim korisnim učincima iz literature nisu ukazivale na drugačije kliničke interese u pogledu fusafungina u raznim pedijatrijskim dobnim podskupinama.

U skladu s PDCO-ovim stajalištem, PRAC je zaključio da su podaci o djelotvornosti lijekova koji sadrže fusafungin za usnu sluznicu i za nos u pedijatrijskoj populaciji ograničeni.

Uzimajući u obzir podatke dostavljene za druge indikacije (ostale indikacije koje postoje uz rinofaringitis), PRAC je mišljenja da je kvaliteta kliničkih dokaza za sve te indikacije vrlo loša.

Osim toga, u Cochraneovoj ocjeni (Reveiz i dr., 2015.) zaključeno je da se fusafungin ili fusafungin u kombinaciji s klaritromicinom pokazao djelotvornijim u liječenju akutnog laringitisa u odraslih u odnosu na nikakvo liječenje samo petog dana liječenja, dok 8. i 28. dana nisu utvrđene nikakve razlike. PRAC podržava zaključak autora da rezultati liječenja fusafunginom nisu relevantni u kliničkoj praksi.

⁵ Chabolle F., Djelotvornost mjerno-doznog inhalatora koji sadržava fusafungin i koji se primjenjuje 7 dana (četiri uštrcavanja u grlo i četiri uštrcavanja u nos četiri puta dnevno) u liječenju akutnog rinofaringitisa u odraslih. Placebom kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 1999., Izvješće o ispitivanju [NP07224]

⁶ Eccles R., Liječenje akutnog zaraznog rinofaringitisa fusafunginom (8 uštrcavanja u nos i grlo četiri puta dnevno 7 dana). Dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 2000., Izvješće o ispitivanju [NP07760]

⁷ Bouter K., Sedmodnevno liječenje akutnog zaraznog rinofaringitisa fusafunginom (1,0 mg četiri puta dnevno): dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje usporednih skupina. 2002., Izvješće o ispitivanju [NP08516]

⁸ Grouin J.M., 2003., Liječenje akutnog zaraznog rinofaringitisa fusafunginom (1,0 mg četiri puta dnevno): objedinjena analiza triju dvostruko slijepih placebo kontroliranih ispitivanja usporednih skupina. [NP08539]

PRAC je primio na znanje da nije bilo moguće osigurati specifične informacije o djelotvornosti fusafungina u dokumentiranim slučajevima infekcija uzrokovanih bakterijama *Streptococcus pyogenes* ili *Streptococcus viridans*.

PRAC je tijekom ocjenjivanja također zamijetio da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet naveo da dostupni podaci više ne podržavaju indikacije za tonzilitis i laringitis. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također je potvrdio da su dostavljeni svi dostupni podaci te da neće biti u mogućnosti pružiti nikakve dodatne podatke za dokazivanje kliničke sigurnosti i koristi fusafungina u liječenju bolesti gornjih dišnih putova.

PRAC je zatražio savjet CHMP-ove znanstvene savjetodavne skupine (SAG) za protuinfektivna sredstva. Ne dovodeći u pitanje činjenicu da postoje neki dokazi koji potvrđuju antibiotske i protuupalne učinke fusafungina, SAG se složio da su dokazi iz kliničkih ispitivanja slabi.

Ukupno gledajući, na temelju navedenog, kao i na temelju stajališta stručnjaka iz CHMP-ove znanstvene savjetodavne skupine (SAG) za protuinfektivna sredstva, PRAC je smatrao da dostupni podaci o djelotvornosti, kao i podaci koji su postali dostupni nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ukazuju na samo ograničenu djelotvornost lokalne primjene fusafungina u odobrenim indikacijama za taj lijek što ne znači da to dokazuje korist za bolesnike u trenutačnom kontekstu terapijske strategije i stečenih znanja o bolestima gornjih dišnih putova.

Opći zaključak

PRAC je pregledao sve dostupne podatke koji su dostavljeni u pogledu kliničke djelotvornosti i sigurnosti lijekova koji sadrže fusafungin. PRAC je uzeo u obzir i stajališta stručnih skupina kao što su CHMP-ova znanstvena savjetodavna skupina (SAG) za protuinfektivna sredstva i Pedijatrijski odbor (PDCO).

PRAC je smatrao da je uporaba lijekova koji sadrže fusafungin za za usnu sluznicu i za nos povezana a teškim reakcijama preosjetljivosti (uključujući alergijskim reakcijama) koje uključuju slučajeve sa smrtnim ishodom, a koje se mogu javiti u kratkom vremenu.

Postojeće mjere minimizacije rizika (ograničavanje indikacija za akutni rinofaringitis i dodatne kontraindikacije) smatraju se nedovoljnima za smanjenje rizika od teških reakcija preosjetljivosti. Stoga je tijekom rasprava razmotrena i mogućnost uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika kao što su dodatne izmjene informacija o lijeku (dodatno ograničavanje indikacija i kontraindikacije, ograničavanje trajanja liječenja, dodavanje teksta „nemojte inhalirati“ u posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, ograničavanje pomoćnih tvari), komunikacijski materijali (obavijesti za neposredne zdravstvene djelatnike) i uvođenje ograničavajuće napomene o tome da je lijek dostupan samo na liječnički recept. PRAC je bio mišljenja da mjere minimizacije rizika koje je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet neće u dovoljnoj mjeri smanjiti rizik od teških nuspojava.

Štoviše, dostupni podaci o djelotvornosti ukazivali su samo na ograničenu djelotvornost, u korist utvrđenih indikacija, lokalne primjene fusafungina u liječenju rinofaringitisa što ne znači da to dokazuje korist za bolesnike u trenutačnom kontekstu terapijske kliničke prakse.

Osim toga, PRAC je također zamijetio da postoji neizvjesnost u pogledu pretpostavljenih mehanizama djelovanja antibakterijskih i protuupalnih učinaka te da se ne može isključiti pojava antimikrobne rezistencije.

Kada se infekcije gornjih dišnih putova, koje su uglavnom virusne etiologije, liječe antibioticima, ne može se isključiti rizik za odabir antimikrobne rezistencije. Ne može se isključiti ni rizik od unakrsne rezistentnosti.

Nadalje, PRAC je stajališta da je kvaliteta kliničkih dokaza za sve druge indikacije vrlo loša. PRAC je tijekom ocjenjivanja također zamijetio da je nositelj odobrenja za stavljanje u promet naveo da dostupni podaci više ne podržavaju indikacije za tonzilitis i laringitis. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također je potvrdio da su dostavljeni svi dostupni podaci te da neće biti u mogućnosti pružiti nikakve dodatne podatke za dokazivanje kliničke sigurnosti i koristi fusafungina u liječenju bolesti gornjih dišnih putova.

PRAC je, uzimajući u obzir terapijske učinke prethodno navedenih lijekova, zaključio da omjer koristi i rizika fusafungina za usnu sluznicu i za nos nije povoljan u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ zbog sigurnosnih rizika u vezi s teškim, potencijalno smrtonosnim reakcijama preosjetljivosti u kontekstu ograničene kliničke djelotvornosti za samoograničavajuće stanje. PRAC je smatrao da predložene mjere minimizacije rizika o kojima se raspravljalo tijekom ocjenjivanja nisu dovoljne za smanjenje rizika.

PRAC je stoga zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže fusafungin za usnu sluznicu i za nos nije povoljan.

PRAC nije mogao utvrditi nikakve moguće mjere ili uvjete čijom bi se primjenom mogao dokazati pozitivan omjer koristi i rizika za fusafungin za bilo koju od postojećih indikacija. PRAC je stoga zaključio da je opravdano uvesti opoziv, a ne privremenu obustavu.

Nadalje, PRAC je preporučio da se pravovremeno izdaju odgovarajuće obavijesti.