

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A fuzafungin egy depszipeptid antibakteriális szer, amelyet a *Fusarium lateritium* 437-es törzse termel. A spray formájában alkalmazott fuzafungin a lokális antibakteriális és gyulladáscsökkentő kezelés részeként javallott a felső légutak betegségeiben (szinusztisz, rinitisz, rinofaringitisz, angina, laringitisz), általában 500 mikrogramm adagban 4 óránként inhalálva mindkét orrnyílásba vagy a szájba.

Az Európai Unióban az első forgalomba hozatali engedélyt 1963. április 5-én adták ki. Az orálisan, a szájnyálkahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek érvényes forgalomba hozatali engedélyei jelenleg 19 tagállamban érhetők el (lásd I. melléklet).

A szignálérzékelő tevékenységek keretén belül a szájnyálkahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének jogosultja minden gyógyszer-mellékhatás, köztük az allergiás reakciók jelentési gyakoriságának növekedését észlelte. Az újonnan rendelkezésre álló információk fényében a forgalomba hozatali engedély jogosultja 2014 szeptemberében a kockázatra vonatkozóan a terméktájékoztató frissítését célzó II. típusú módosítást nyújtott be a tagállamokban.

Az allergiás reakciók kockázatának minimalizálása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja számos kockázatminimalizáló intézkedést javasolt a fent említett módosításon belül, köztük a meglévő ellenjavallat kiterjesztését gyermekeknél (a korhatár emelése 30 hónaposról 12 éves korra), valamint ellenjavallat bevezetését az allergiára hajlamos és bronchospazmusban szenvedő betegeknél történő alkalmazás kapcsán. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezenfelül allergiás reakciók esetén a kezelés leállítására vonatkozó ajánlás beillesztését, valamint az egyik javallat törlését javasolta.

Ugyanakkor a 12-17 éves gyermekeknél, valamint a felnőtt populációban jelentett allergiás reakciókra utaló bizonyítékok alapján az olasz nemzeti illetékes hatóság úgy ítélte meg, hogy a fent említett komoly biztonságossági aggályokat a klinikai gyakorlatban az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések ellenére sem kontrollálják teljes mértékben.

Ezenfelül Olaszországnak aggályai merültek fel a fuzafungin előnyeivel kapcsolatban a jóváhagyott javallatokban. Ez egy újabb Cochrane-tanulmányon (Reveiz et al., 2015) alapult, amely arra a következtetésre jutott, hogy a fuzafungin által elért kimenetel nem volt releváns a klinikai gyakorlatban, és hogy az antibiotikumok látszólag nem fejtettek ki előnyös hatást az akut laringitisz kezelésében felnőtteknél, amely meghaladná a mellékhatások kockázatát, valamint az antibiotikum rezisztencia mintákkal kapcsolatos negatív következményeket. A jelenlegi javallatokban a fuzafungin hatásosságának igazolására alkalmas további vizsgálatokat nem tudtak azonosítani. Ez azon a tényen is alapult, hogy a jelenlegi ismeretek szerint a fuzafunginnal kapcsolatos hatásossági adatok alátámasztására rendelkezésre álló vizsgálatok nem feltétlenül felelnek meg teljes mértékben a hatásosság igazolására vonatkozó követelményeknek, különösen a *Streptococcus pyogenes* vagy a *Streptococcus viridans* által okozott fertőzések esetében.

Ezért 2015. augusztus 6-án az olasz nemzeti illetékes hatóság (AIFA) betérjesztéssel élt a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a fuzafungin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára minden javallat és korcsoport esetén, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a készítményeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2016. február 22-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

## A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

### Biztonságosság

A PRAC áttekintette a fuzafungin tartalmú készítmények klinikai biztonságosságával kapcsolatosan benyújtott valamennyi, rendelkezésre álló adatot. A forgalomba hozatal utáni tapasztalat alapján a fuzafunginnal kapcsolatos fő biztonságossági aggályt a súlyos allergiás reakciók képezték.

#### Klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok

A szájnyálkahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungint számos klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbiakat nyújtotta be:

- 5 klinikai vizsgálat felnőtteknél, köztük 3 pivotális vizsgálat akut rinofaringitisz esetében (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> és Bouter, 2002<sup>3</sup>), valamint 2 alátámasztó, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat rinoszinusztis esetében (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösgeles 2002), továbbá
- egy vizsgálat gyermekeknél (egy kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat 515, 8-12 év közötti, akut rinofaringitiszben szenvedő gyermekeknél, Januszewicz 2002).

A fuzafungin becsült teljes expozíciója 727 beteg volt.

A felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban (Chabolles, Eccles és Bouter) a túlérzékenységi reakciók gyakoriságával kapcsolatosan nem következetes eredményeket kaptak, az események között súlyos nem volt. A PRAC megjegyezte, hogy a korlátozott számú beteggel végzett klinikai vizsgálatokat nem lehet a ritka mellékhatások gyakoriságának megállapítására felhasználni.

#### Spontán jelentésekből származó biztonságossági adatok

A klinikai vizsgálatokból származó adatokon felül a PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott spontán jelentésekből származó adatokat is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultját arra kérték, hogy nyújtsa be az összes – súlyos és nem súlyos – eset jelentés kumulatív áttekintését, valamint a súlyos esetekre vonatkozó ok-okozati értékelést és az életkor szerinti stratifikációt, továbbá a beteg életkorának, nemének, az alkalmazás javallatának, a kezelés időtartamának és dózisének, a kialakulásig eltelt időnek, a kimenetelnek, a súlyosságának, az egyidejűleg szedett gyógyszereknek és társbetegségeknek, a releváns orvosi kórelőzménynek, illetve bármely más tényezőnek az elemzését. A PRAC felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy részletesen elemezze a halálos kimenetelű eseteket azok ok-okozati értékelésével és életkor szerinti stratifikációjával együttesen. Valamennyi potenciálisan releváns eset felhasználása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja az adatgyűjtéshez és elemzéshez az „azonosított kockázati események anafilaxiás reakció túlérzékenység” kombinált keresését alkalmazta.

Az allergiás reakciók kapcsán összesen 717 nem súlyos és súlyos esetet jelentettek spontán módon a fuzafunginnal kezelt betegeknek a készítmény forgalomba helyezése óta (1963-tól 2015. augusztus 31-ig). Ez a 717 eset a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonsági adatbázisában szereplő, a fuzafunginnal kapcsolatos összes jelentés 65,1%-át alkotja. A 717

<sup>1</sup> Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fuzafungine 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 fuzafungine (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 fuzafungine (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]

spontán allergiás reakció eset összesen 1065, allergiás reakcióra utaló gyógyszer-mellékhatást foglal magába.

A mellékhatások eloszlása a következő:

- nehézlégzés – a túlérzékenységi mellékhatások 16,4%-a (a súlyos mellékhatások 15,0 %-a),
- köhögés – 10,6% (3,1%),
- viszketés – 5,8% (4,8%),
- bőrkiütés – 4,7% (2,1%),
- csalánkiütés – 4,5% (4,6%),
- bronchospasmus – 3,9% (8,1%),
- angiodéma – 3,8% (7,7%).

Az esetek többségénél (62,8%) az expozíciótól az allergiás epizódok első jeleinek és tüneteinek jelentkezéséig eltelt idő a fuzafungin oki szerepének valószínűségét mutatta a túlérzékenységi reakciókban (vagyis 24 órán belüli).

A PRAC megjegyezte, hogy a forgalomba hozatal után 6 halálesetről számoltak be a fuzafungin első forgalomba hozatala óta. Ezek közül 5 eset túlérzékenységgel kapcsolatos, a hatodik pedig a toxikus sokk szindróma egy esete, amelyet az események lefolyása alapján valószínűleg a beteg korábbi sérülése okozott. Az allergiás reakciókkal összefüggő 5 haláleset közül a fuzafungin oki szerepét mind a forgalomba hozatali engedély jogosultja, mind pedig a PRAC „valószínűnek” értékelte 3 esetben és „nem valószínűnek” 2 esetben.

A PRAC megállapította, hogy halálos és súlyos eseteket valamennyi korcsoportban jelentettek, és hogy ennek fényében nincs biztosíték arra, hogy az alkalmazás bizonyos korcsoportra történő korlátozása hatékony lenne a kockázat minimalizálásában.

A PRAC úgy vélte, hogy a szájnyalvóhéján és nazálisan alkalmazott fuzafungin súlyos, olykor halálos, nemkívánatos allergiás reakciókkal társul. A túlérzékenység, beleértve a rövid kialakulási idejű anafilaxiás reakciókat, a fuzafungin alkalmazásával kapcsolatos kockázatnak tekinthető. Ezenfelül aggályok merültek fel az allergiás reakciók előfordulásában a segédanyagok szerepét illetően is.

Bár a PRAC elismerte, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében allergia szerepel, az allergiás reakciók kialakulásának nagyobb a kockázata, azonban azt is figyelembe vette, hogy a súlyos allergiás reakciók, beleértve az életveszélyes, sőt, halálos eseteket is, olyan betegeknél is előfordultak, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt allergia.

Összességében a spontán jelentésekből származó adatok és az egyéb forrásokból rendelkezésre álló biztonságossági információk alapján a PRAC úgy véli, hogy a fuzafungin alkalmazása potenciálisan rövid kialakulási idejű allergiás reakciók súlyos eseteivel áll összefüggésben, amelyek halálosak lehetnek. A súlyos és halálos esetek különböző életkorú betegeket érintenek; a 12 év alatti betegekre és az allergiás kórelőzménnyel rendelkező betegekre vonatkozó ellenjavallat nem fogja megakadályozni a súlyos vagy életveszélyes eseményeket. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által előterjesztett, további kockázatminimalizáló intézkedéseket, mint például a terméktájékoztató módosítását (a javallat további korlátozása és további ellenjavallatok, a kezelési időtartam korlátozása, a „ne lélegezze be” szöveg beillesztése a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések közé, a segédanyagok korlátozása), a tájékoztatóanyagot (egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás), valamint a

vénykötelessé tételt szintén megvizsgálták a megbeszélések során. A forgalomba hozatal utáni adatokból származó biztonságossági adatok alapján a PRAC azon a véleményen van, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem tudnák megfelelően csökkenteni a súlyos nemkívánatos reakciók kockázatát, figyelembe véve, hogy a túlérzékenységi reakciók súlyosságát nem lehet megjósolni.

Ezenfelül a fuzafungin hatásmechanizmusa nem világos, és bár a forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal érvel, hogy döntően gyulladásgátló hatással kapcsolatos, a vegyületnek bakteriosztatikus hatása van, és antibiotikumként sorolták be (például az alkalmazási előírásban a farmakoterapiás csoport megjelölése: Légzőrendszer, gégsészeti készítmények / antibiotikumok, ATC kód: R02A B03). Ezért a fuzafunginnal szembeni lehetséges mikrobiális rezisztencia egy másik bizonytalanság, mivel nincs elegendő adat ennek a lehetséges kockázatnak az értékeléséhez.

Összességében a súlyos allergiás reakciók, köztük a halálos esetek száma nem elfogadható a PRAC részére egy önmagát korlátozó természetű, általában vírusos eredetű, enyhe betegség kontextusában.

## Hatékonyság

### Hatásmechanizmusok

A PRAC megvizsgálta a fuzafungin hatásmechanizmusával kapcsolatosan benyújtott valamennyi, rendelkezésre álló adatot. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a fuzafunginról elsődlegesen antibiotikumként beszélt. A hatékonyságot a forgalomba hozatali engedély jogosultja a bakteriosztatikus tulajdonságokból levezetve mutatta be.

Az antimikrobiális hatással kapcsolatosan a forgalomba hozatali engedély jogosultja számos vizsgálatot nyújtott be, amelyek a minimum inhibitor koncentráció (MIC) adatokat mutatják be a fuzafungin vonatkozásában széleskörű klinikai izolátumok (baktériumfajok és gombák) esetében, azt állítva, hogy a fuzafungin expozíciót követően nem volt szignifikáns változás a megfigyelt MIC értékekben. A PRAC megjegyezte, hogy a fuzafungin vonatkozásában Európában az EUCAST (*European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing*; az antibakteriális érzékenységi vizsgálatokért felelős európai bizottság), illetve az Egyesült Államokban a CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institution*; Klinikai és Laboratóriumi Minősítő Intézet) nem határozott meg igazolt érzékenység-értelmező kritériumokat (klinikai határértékeket). Azt is megjegyezték, hogy míg az EUCAST jelenleg epidemiológiai határértékek (*epidemiological cut-off*; ECOFF) használatát javasolja a helyi szerek esetén, különösen akkor, ha klinikai határértékek nem állnak rendelkezésre, a fuzafungin ECOFF értékei nem elérhetők az EUCAST honlapján.

Az eljárás későbbi szakaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja újradefiniálta a fuzafungint, mint elsődlegesen gyulladásgátló szert az akut (és döntően virális) rinofaringitisz tüneti kezelésére. Bakteriosztatikus tulajdonságait kiegészítő hatásként mutatta be a forgalomba hozatali engedély jogosultja. A forgalomba hozatali engedély jogosultja *in vitro* adatokat nyújtott be a fuzafungin gyulladásgátló hatásával kapcsolatosan, arra utalva, hogy fuzafungin gyulladásgátló hatásának hatásmechanizmusa összetett (például a humán alveoláris makrofágokból az ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 és TNF- $\alpha$  felszabadulásának gátlása). Az *in vitro* és *in vivo* adatok általánosságban véve alátámasztják a fuzafungin gyulladásgátló hatását, bár a fuzafungin gyulladásgátló aktivitásának hatásmechanizmusa összetett és továbbra is ismeretlen.

A fenti adatok alapján a PRAC észlelte a gyulladásgátló és antibakteriális hatások hatásmechanizmusaival kapcsolatos bizonytalanságokat.

Míg a fuzafungin antibakteriális hatását a forgalomba hozatali engedély jogosultja előnyösnek mutatja be a gyulladásgátló hatás mellett, a PRAC azon a véleményen van, hogy az antibakteriális

hatás potenciális kockázatnak tekinthető, mivel nem lehet kizárni, hogy a gyógyszer antimikrobiális rezisztenciát vált ki, és befolyásolja a garat mikroflóráját. A PRAC azon a véleményen van, hogy a felső légúti fertőzések kezelésekor, amelyek legtöbbször vírusos eredetűek, antibiotikumok alkalmazásával nem zárható ki az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának kockázata. A keresztrezisztencia kockázata sem zárható ki.

#### Klinikai hatásosság

A PRAC áttekintette a fuzafungin tartalmú készítmények klinikai hatásosságával kapcsolatosan benyújtott valamennyi, rendelkezésre álló adatot.

A fuzafungin a lokális antibakteriális és gyulladáscsökkentő kezelés részeként javallott a felső légutak betegségeiben (szinuszitisz, rinitisz, rinofaringitisz, angina, laringitisz), általában 500 mikrogramm adagban 4 óránként inhalálva mindkét orrnylásba vagy a szájba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja rinofaringitisszel, rinoszinuszitisszel, faringitisszel, laringitisszel, tonzillektómia utáni állapottal és általában felső légúti fertőzésekkel kapcsolatos vizsgálatokat nyújtott be.

Felnőtteknél az akut rinofaringitisz javallat esetén 4 napos kezelést követően a fuzafungin felülmúlta a placebót a nazális tüneti pontszám változásában három pivotális vizsgálatban (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> és Bouter, 2002<sup>7</sup>), valamint azok összesített elemzésében (Grouin 2003<sup>8</sup>). A benyújtott vizsgálatok alapján a kezelés 4. napján körülbelül 1,8-szer nagyobb az esélye annak, hogy a fuzafungin csoportban lévő felnőtt beteg javulást mutat a kiindulási állapothoz képest (tünetek enyhülése), mint a placebo csoportban lévő beteg.

Ugyanakkor a PRAC számos módszertani kihívást állapított meg, a vizsgálatok korlátai a regisztráció időpontjában a standardok velejárói voltak. Bár némi hatásosság mutatkozott a 4. napon, a PRAC azon a véleményen van, hogy a végpontok nem voltak klinikailag jelentősek; a 7. napon nem azonosítottak eltéréseket, és a készítmény nem múlta felül a placebót. A vizsgálatokat úgy tervezték, hogy a 7. napi hatásosságot célozzák meg, de akkor nem igazoltak hatásosságot.

A gyermekekre vonatkozó adatokkal kapcsolatosan a PRAC a gyermekgyógyászati bizottság (PDCO) tanácsát kérte ki. A PDCO megkérdőjelezte a készítmény helyét a vírusos felső légúti betegségek kezelési lehetőségei között, és arra a következtetésre jutott, hogy a szakirodalomban a korlátozott előnyös hatásra vonatkozó információk nem utaltak a fuzafungin eltérő klinikai hasznára a gyermekek különböző korcsoportjainál.

A PDCO állásponttal összhangban a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a szájnyálkahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek hatásossági adatai a gyermekpopulációban korlátozottak.

Az egyéb (rinofaringitiszen kívüli) javallatok tekintetében benyújtott adatok vizsgálatát követően a PRAC azon a véleményen van, hogy ezen javallatok vonatkozásában a klinikai bizonyítékok minősége nagyon alacsony szintű.

Ezenfelül a Reveiz *et al.* (2015) által végzett Cochrane-tanulmányban felnőtteknél akut laringitisz esetén a fuzafungin vagy a fuzafungin és klaritromicin csupán az 5. napon volt hatásosabb, mint a

<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]

kezelés mellőzése, azonban nem találtak különbséget a 8. és 28. napon. A PRAC támogatja a szerző következtetéseit, miszerint a fuzafungin által eredményezett kimenetek nem relevánsak a klinikai gyakorlatban.

A PRAC tudomásul vette, hogy nem tudtak benyújtani a fuzafungin hatásosságára vonatkozó specifikus információkat a *Streptococcus pyogenes* vagy *viridans* által okozott, dokumentált fertőzések esetén.

Az értékelés során a PRAC azt is megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a kijelentést tette, hogy a rendelkezésre álló adatok már nem támasztják alá a tonszillitisz és laringitisz javallatokat; a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt is megerősítette, hogy minden rendelkezésre álló adatot benyújtottak, és hogy nem tudnak további adatokkal szolgálni a fuzafungin klinikai biztonságosságának és előnyös hatásának igazolására a felső légúti betegségek kezelésében.

A PRAC a CHMP antiinfektív szerekkel foglalkozó tudományos tanácsadó csoportjának tanácsát kérte. A tudományos tanácsadó csoport egyetértett azzal, hogy annak ellenére, hogy egyes bizonyítékok a fuzafungin antibiotikus és gyulladásgátló hatását támasztják alá, a klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok gyengék voltak.

Összességében a fentiek és az antiinfektív szerekkel foglalkozó CHMP tudományos tanácsadó csoport szakértői által kifejtett nézetek alapján a PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló hatásossági adatok, köztük azok az adatok, amelyek az eredeti forgalomba hozatali engedély óta váltak elérhetővé, a helyi fuzafungin esetében csupán korlátozott hatásosságot igazoltak az engedélyezett javallatokban, ami nem fordítható át a betegekre kifejtett előnyös hatás bizonyítékává a felső légúti betegségek esetén a terápiás stratégia és a megszerzett ismeretek jelenlegi kontextusában.

### **Átfogó következtetés**

A PRAC áttekintette a fuzafungin tartalmú készítmények klinikai hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatosan benyújtott valamennyi, rendelkezésre álló adatot. A PRAC megvizsgálta a szakértők, például az antiinfektív szerekkel foglalkozó CHMP tudományos tanácsadó csoport és a gyermekgyógyászati bizottság nézeteit.

A PRAC úgy vélte, hogy a szájnyalkahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek használata súlyos túlérzékenységi (ezen belül allergiás) reakciókkal, köztük halálos esetekkel társul, rövid kialakulás idővel.

A jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedéseket (a javallat korlátozása akut rinofaringitiszre és további ellenjavallatok) elégtelennek tartják a súlyos túlérzékenységi reakciók kockázatának csökkentésére. A további kockázatminimalizáló intézkedéseket, mint például a terméktájékoztató módosítását (a javallat további korlátozása és ellenjavallatok, a kezelési időtartam korlátozása, a „ne lélegezze be” szöveg beillesztése a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések közé, a segédanyagok korlátozása), a tájékoztatóanyagot (egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás), valamint a vénykötelessé tételt ezért szintén megvizsgálták a megbeszélések során. A PRAC azon a véleményen volt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem fogják kellőképpen csökkenteni a súlyos mellékhatások kockázatát.

Továbbá a rendelkezésre álló hatásossági adatok csupán korlátozott hatásosságot mutattak a helyi fuzafungin állított javallataiban rinofaringitisz esetén, ami nem fordítható át a betegekre kifejtett előnyös hatás bizonyítékává a terápiás klinikai gyakorlat jelenlegi kontextusában.

Ezenfelül a PRAC bizonytalanságokat észlelt az antibakteriális és gyulladásgátló hatások feltételezett hatásmechanizmusával kapcsolatban, és az antimikrobiális rezisztencia előfordulása sem zárható ki.

A felső légúti fertőzések kezelésekor, amelyek legtöbbször vírusos eredetűek, antibiotikumok alkalmazásával nem zárható ki az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának kockázata. A keresztrezisztencia kockázata sem zárható ki.

Továbbá a PRAC azon a véleményen van, hogy a klinikai bizonyítékok minősége nagyon alacsony minden javallat esetében. Az értékelés során a PRAC azt is megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a kijelentést tette, hogy a rendelkezésre álló adatok már nem támasztják alá a tonsillitisz és laringitisz javallatokat; a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt is megerősítette, hogy minden rendelkezésre álló adatot benyújtottak, és hogy nem tudnak további adatokkal szolgálni a fuzafungin klinikai biztonságosságának és előnyös hatásának igazolására a felső légúti betegségek kezelésében.

Kellő figyelemmel a fenti gyógyszerek terápiás hatására, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a szájnyalvákahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin előny-kockázat profilja nem kedvező a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján, a súlyos, potenciálisan halálos túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos biztonságossági aggályok következtében, egy önmagát korlátozó betegségre vonatkozó, korlátozott klinikai hatásosság kontextusában. A PRAC úgy vélte, hogy a javasolt és az értékelés során megbeszéltek kockázatminimalizáló intézkedések nem elégségesek a kockázat csökkentéséhez.

A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a szájnyalvákahártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

A PRAC nem tudott olyan lehetséges intézkedést vagy feltételt azonosítani, amelynek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a fuzafungin vonatkozásában bármely jelenlegi javallat esetén. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy felfüggesztés helyett inkább visszavonás indokolt.

Továbbá a PRAC azt javasolta, hogy kellő időben megfelelő tájékoztatást adjanak ki.



## A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC figyelembe vette a farmakovigilanciai adatokon alapuló, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást a szájnyalakártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin tartalmú gyógyszerek (lásd I. melléklet) tekintetében.
- A PRAC áttekintette a szájnyalakártyán és nazálisan alkalmazott, fuzafungin tartalmú gyógyszerek biztonságosságának és hatásosságának alátámasztására benyújtott adatok összességét, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjának beadványait, valamint a szakértők, például az antiinfektív szerekekkel foglalkozó CHMP tudományos tanácsadó csoport és a gyermekgyógyászati bizottság által kifejtett nézeteket.
- A PRAC megjegyezte, hogy súlyos, életveszélyes túlérzékenységi (köztük allergiás) reakciókról számoltak be a szájnyalakártyán és nazálisan alkalmazott fuzafungin alkalmazásával kapcsolatosan, köztük halálos esetekről, rövid kialakulási idővel (még az első dózissal is).
- A rendelkezésre álló adatok áttekintését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a fuzafungin egy önmagát korlátozó jellegű, enyhe betegség kontextusában súlyos túlérzékenységi (köztük allergiás) mellékhatások fokozott kockázatával társul, beleértve az anafilaxiás reakciókat, amelyek életveszélyesek és halálosak lehetnek. Ezenfelül, bár a bizonyítékok nem elégségesek ahhoz, hogy következtetni lehessen a bakteriális rezisztencia kiváltásának lehetséges kockázatára, nem zárható ki a keresztrezisztencia kockázata.
- A PRAC megvizsgálta a rendelkezésre álló hatásossági adatokat, beleértve azokat az adatokat, amelyek az eredeti forgalomba hozatali engedély óta váltak elérhetővé, és arra következtetésre jutott, hogy a fuzafungin előnyös hatásaira vonatkozó bizonyítékok gyengék minden engedélyezett javallatban, és ezek a hatások klinikailag nem jelentősek.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy az értékelés során megbeszélte kockázatminimalizáló intézkedések, köztük a javallat további korlátozása és kiegészítő ellenjavallatok, a kezelési időtartam korlátozása, különleges figyelmeztetés és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések beillesztése, a segédanyagok korlátozása, az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás, valamint a vénykötelessé tétel, nem csökkentené kellő mértékben a súlyos túlérzékenységi (köztük allergiás) reakciók kockázatát.
- Továbbá a PRAC nem tudott olyan lehetséges intézkedést vagy feltételt azonosítani, amelynek teljesítése pozitív előny-kockázat profilt mutatna a fuzafungin vonatkozásában bármely jelenlegi javallat esetén. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy felfüggesztés helyett inkább visszavonás indokolt.

A PRAC ennek következtében arra a következtetésre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján

- a. a gyógyszer káros, valamint
- b. az előny-kockázat profil nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a PRAC az I. mellékletben szereplő összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolja.

### CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.