

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Fusafungina è un depsipeptidico antibatterico prodotto da *Fusarium lateritium* ceppo 437. Fusafungina, utilizzata sotto forma di spray, è indicata nel trattamento locale antibatterico e antinfiammatorio per inalazione delle malattie delle vie respiratorie superiori (sinusite, rinite, rinofaringite, angina, laringite), alle dosi abituali di 500 microgrammi ogni 4 ore in ogni narice o per bocca.

La prima autorizzazione all'immissione in commercio (MA) nell'UE è stata rilasciata il 5 aprile 1963. Autorizzazioni all'immissione in commercio valide per i medicinali contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale sono attualmente disponibili in 19 Stati membri (vedere Allegato I).

Nel contesto delle attività di individuazione dei segnali, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) dei medicinali contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale ha osservato un aumento della percentuale di segnalazioni di tutte le reazioni avverse ai farmaci (ADR), comprese le reazioni allergiche. Alla luce delle nuove informazioni disponibili, nel settembre 2014 una variazione di tipo II finalizzata ad aggiornare le informazioni sul prodotto relativamente a questo rischio è stata presentata negli Stati membri dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni allergiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto varie attività di minimizzazione del rischio nell'ambito della variazione di cui sopra, compresa un'estensione dell'attuale controindicazione per i bambini (ridefinendo il limite di età da meno di 30 mesi a meno di 12 anni di età) e l'aggiunta di una controindicazione relativa all'uso nei pazienti con tendenze allergiche e broncospasmo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre proposto di aggiungere la raccomandazione di porre fine al trattamento in caso di reazioni allergiche e di sopprimere una delle indicazioni.

Tuttavia sulla base delle prove di reazioni allergiche segnalate nei bambini di 12-17 anni d'età come pure nella popolazione adulta, l'Autorità nazionale competente italiana (ANC) ha ritenuto che le importanti preoccupazioni in materia di sicurezza di cui sopra non sarebbero interamente controllate nella pratica clinica nonostante le attività di minimizzazione del rischio in atto.

Inoltre, l'Italia nutreva timori riguardo al beneficio di fusafungina nelle indicazioni approvate, sollevati da una recente relazione Cochrane (Reveiz, et al., 2015). Quest'ultima concludeva che i risultati ottenuti con fusafungina non erano pertinenti nella pratica clinica e che, nei trattamenti della laringite acuta negli adulti, gli antibiotici sembravano non apportare alcun beneficio in quanto era possibile che gli eventuali benefici non compensassero il rischio di effetti avversi e di conseguenze negative per i modelli di resistenza agli antibiotici. Non è stato possibile individuare ulteriori studi sufficienti a dimostrare l'efficacia di fusafungina nelle sue indicazioni attuali. Questo è stato anche motivato dal fatto che, allo stato attuale delle conoscenze, gli studi disponibili a sostegno dei dati di efficacia per fusafungina potrebbero non soddisfare completamente i requisiti che sottendono alla dimostrazione di detta efficacia, in particolare per quanto riguarda le infezioni sostenute da *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus viridans*.

Pertanto, il 6 agosto 2015 l'ANC italiana (AIFA) ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fusafungina in tutte le indicazioni e le fasce d'età nonché di formulare una raccomandazione sull'opportunità che i prodotti debbano essere mantenuti, modificati, sospesi o revocati.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 22 febbraio 2016 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Sicurezza

Il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili presentati per quanto riguarda la sicurezza clinica di prodotti contenenti fusafungina. Sulla base dell'esperienza post-immissione in commercio, il principale problema di sicurezza con fusafungina è quello di gravi reazioni allergiche.

Dati sulla sicurezza derivati da sperimentazioni cliniche

Fusafungina per uso oromucosale e nasale è stata esaminata in diversi studi clinici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito:

- cinque studi clinici sugli adulti, compresi tre studi principali sulla rinofaringite acuta (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² e Bouter, 2002³), e due studi randomizzati di supporto, in doppio cieco, controllati verso placebo sulla rinosinusite (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) e

- uno studio sui bambini (in doppio cieco, controllato verso placebo, randomizzato, su 515 bambini, di età compresa tra 8-12 anni, affetti da rinofaringite acuta, Januszewicz 2002).

La stima dell'esposizione totale alla fusafungina era di 727 pazienti.

Negli studi clinici (Chabolles, Eccles e Bouter) condotti sugli adulti, non sono stati forniti dati coerenti per quanto riguarda la frequenza di reazioni di ipersensibilità (in cui nessuno degli eventi è stato grave). Il PRAC ha osservato che le sperimentazioni cliniche con un numero limitato di pazienti non possono essere utilizzate per determinare l'incidenza di reazioni avverse rare.

Dati sulla sicurezza derivati da segnalazioni spontanee

Oltre ai dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche, il PRAC ha riesaminato i dati provenienti da segnalazioni spontanee forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire un riesame cumulativo di tutte le relazioni sui casi, gravi e non gravi, unitamente a una valutazione della causalità per casi gravi e alla stratificazione per età nonché le analisi sull'età e sul sesso del paziente, l'indicazione d'uso, la durata e la dose, il tempo di insorgenza, il risultato, la gravità, terapie farmacologiche e patologie concomitanti, anamnesi medica pertinente o qualsiasi altro fattore. Il PRAC ha richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di analizzare in dettaglio i casi con esito fatale insieme alla relativa valutazione della causalità e della stratificazione per età. Per includere tutti i possibili casi pertinenti, il titolare dell'autorizzazione

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 [Efficacia di un inalatore con dosatore contenente fusafungina somministrata per 7 giorni (4 spruzzi nella gola e 4 spruzzi nel naso 4 volte al giorno) per il trattamento della rinofaringite acuta negli adulti. Uno studio controllato con placebo a gruppi paralleli] 1999, Relazione sullo studio [NP07224]

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 [Trattamento della rinofaringite infettiva acuta con fusafungina (4-8 spruzzi somministrati giornalmente nel naso e nella gola per 7 giorni). Uno studio in doppio cieco controllato verso placebo a gruppi paralleli]. 2000, Relazione sullo studio [NP07760]

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 [Trattamento di 7 giorni della rinofaringite infettiva acuta con fusafungina (1,0 mg x 4 al giorno): uno studio in doppio cieco controllato verso placebo a gruppi paralleli]. 2002, Relazione sullo studio [NP08516]

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. [Valore di Locabiotol aerosol nella rinosinusite] Rinologia 1988; 5:69-74. [PE0009523]

all'immissione in commercio ha utilizzato la ricerca combinata del «rischio identificato di reazione di ipersensibilità con eventi anafilattici» per la propria raccolta di dati e di analisi.

Per quanto riguarda le reazioni allergiche, un totale di 717 casi gravi e non gravi è stato segnalato spontaneamente in pazienti esposti alla fusafungina dall'immissione in commercio del prodotto (dal 1963 fino al 31 agosto 2015). Questi 717 casi rappresentano il 65,1 % di tutte le segnalazioni relative a fusafungina riscontrate nel database sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. I 717 casi spontanei di reazioni allergiche comprendono un totale di 1.065 reazioni avverse che si riferiscono a reazioni allergiche.

La distribuzione delle reazioni avverse è la seguente:

- dispnea – 16,4 % delle reazioni avverse di ipersensibilità (15,0 % per quanto riguarda le reazioni avverse gravi),
- tosse – 10,6 % (3,1%),
- prurito – 5,8 % (4,8%),
- eruzione cutanea – 4,7 % (2,1 %),
- orticaria – 4,5 % (4,6 %),
- broncospasmo – 3,9 % (8,1 %),
- angioedema – 3,8% (7,7 %).

Nella maggior parte dei casi (62,8 %), l'intervallo di tempo dall'esposizione alla comparsa dei primi segni e sintomi di episodi allergici ha dimostrato la probabilità della causalità di fusafungina nella reazione di ipersensibilità (ovvero entro 24 ore).

Il PRAC ha osservato che vi sono stati sei casi mortali segnalati post-immissione in commercio a partire dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio di fusafungina. Di questi, cinque sono connessi a ipersensibilità, il sesto è un caso di sindrome da shock tossico, che – a giudicare dal corso degli eventi – è stato causato probabilmente dal precedente trauma del paziente. Dei cinque casi mortali connessi alla reazione allergica, la causalità con fusafungina è stata valutata sia dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia dal PRAC come "probabile" in tre casi e "improbabile" in due casi.

Il PRAC ha osservato che i casi gravi e mortali erano stati segnalati in tutte le fasce d'età e che alla luce di ciò, non vi era alcuna garanzia che una limitazione dell'uso a determinate fasce di età sarebbe efficace nel ridurre al minimo il rischio.

Il PRAC ha ritenuto che l'utilizzo di fusafungina per uso oromucosale e nasale fosse associato a gravi reazioni allergiche avverse, talvolta mortali. L'ipersensibilità comprendente reazioni anafilattiche con breve tempo di insorgenza può essere considerata come un rischio correlato all'uso di fusafungina. Inoltre, sono state espresse anche preoccupazioni per quanto riguarda il ruolo degli eccipienti nel verificarsi di reazioni allergiche.

Pur riconoscendo che i pazienti con una anamnesi medica di allergia sono a rischio più elevato di sviluppare una reazione allergica, il PRAC ha anche considerato che gravi reazioni allergiche comprese quelle mortali e potenzialmente tali si sono verificate anche in pazienti senza anamnesi medica di allergia.

In generale, sulla base di dati provenienti dalle segnalazioni spontanee e dalle informazioni sulla sicurezza disponibili da altre fonti, il PRAC ritiene che l'uso di fusafungina sia associato a gravi casi di reazioni allergiche, potenzialmente con breve tempo di insorgenza, che possono essere mortali. I casi gravi e mortali riguardano pazienti di fasce d'età differenti; le controindicazioni per pazienti di età inferiore a 12 anni e pazienti con un'anamnesi di allergia non impediranno eventi gravi o

potenzialmente mortali. Altre attività di minimizzazione del rischio, come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quali ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto (ulteriore limitazione delle indicazioni e controindicazioni supplementari, limitazione della durata del trattamento, aggiunta della dicitura "non inalare" nelle avvertenze speciali e nelle precauzioni d'uso, limitazione degli eccipienti), materiale di comunicazione (comunicazione diretta agli operatori sanitari) e la restrizione alla sola prescrizione medica sono state inoltre prese in considerazione durante le discussioni. Sulla base dei dati sulla sicurezza derivati da quelli post-immissione in commercio, il PRAC è dell'opinione che le attività di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano in grado di ridurre in modo adeguato i rischi di gravi reazioni avverse considerato che la gravità delle reazioni di ipersensibilità non può essere prevista.

Inoltre, il meccanismo d'azione di fusafungina non è chiaro: mentre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che è prevalentemente connesso all'attività antinfiammatoria, il composto ha attività batteriostatica ed è stato classificato come un composto antibiotico (ad es. nello RCP, la categoria farmacoterapeutica è elencata come antibiotici/preparati per il cavo faringeo, apparato respiratorio, codice ATC: R02A B03). Pertanto, il potenziale di resistenza antimicrobica alla fusafungina rappresenta un'altra incertezza, poiché non vi sono dati sufficienti per valutare tale rischio potenziale.

Nel complesso, il numero di gravi reazioni allergiche compresi i casi mortali non è accettabile per il PRAC nel contesto di una patologia lieve di natura autolimitante, di solito di una eziologia virale.

Efficacia

Meccanismi d'azione

Il PRAC ha considerato tutti i dati disponibili presentati per quanto riguarda il meccanismo d'azione di fusafungina. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trattato fusafungina principalmente come un antibiotico. La sua efficacia è stata presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come derivante dalle sue proprietà batteriostatiche.

Per quanto riguarda l'attività antimicrobica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito diversi studi che presentano i dati relativi alla concentrazione minima inibente (MIC) per la fusafungina per un'ampia gamma di isolati clinici (specie batteriche e funghi), sostenendo che non vi era alcun cambiamento significativo nelle MIC osservate dopo l'esposizione alla fusafungina. Il PRAC ha osservato che nessun criterio interpretativo di sensibilità stabilito (valori soglia clinici) per la fusafungina è stato determinato da EUCAST (Comitato europeo per i test di suscettibilità antimicrobica) in Europa o dal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution, Istituto per gli standard clinici e di laboratorio) negli Stati Uniti. È stato inoltre osservato che mentre EUCAST sta raccomandando attualmente l'uso di valori di cut-off epidemiologici (ECOFF) per gli agenti topici, in particolare quando i valori soglia clinici non sono disponibili, gli ECOFF per la fusafungina non sono disponibili sul sito web di EUCAST.

Nel corso del procedimento, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ridefinito fusafungina come un farmaco principalmente antinfiammatorio per il sollievo sintomatico della rinosingite acuta (e principalmente virale). Le sue proprietà batteriostatiche sono state presentate come un'attività supplementare da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questi ha presentato dati in vitro per quanto riguarda l'attività antinfiammatoria di fusafungina che suggeriscono che il meccanismo d'azione di tale attività è complesso (come l'inibizione del rilascio di ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α da parte di macrofagi alveolari umani). I dati in vitro e in vivo possono essere considerati generalmente a sostegno dell'effetto antinfiammatorio di fusafungina anche se il meccanismo d'azione di fusafungina in tale attività è complesso e rimane sconosciuto.

Sulla base di tali dati sono state rilevate dal PRAC le incertezze relative ai meccanismi d'azione degli effetti antinfiammatori e antibatterici.

Mentre l'effetto antibatterico di fusafungina è presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio come benefico per l'effetto antinfiammatorio, il PRAC è del parere che l'effetto antibatterico possa essere considerato un potenziale rischio perché non si può escludere che il medicinale induca una resistenza antimicrobica e interferisca con il microbiota della gola. Il PRAC è del parere che nell'ambito del trattamento con antibiotici delle infezioni del tratto respiratorio superiore, la cui eziologia è principalmente virale, non può essere escluso né il rischio di selezione di resistenze agli antimicrobici né quello di resistenza incrociata.

Efficacia clinica

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili presentati per quanto riguarda l'efficacia clinica dei prodotti contenenti fusafungina.

Fusafungina è attualmente indicata nel trattamento locale antibatterico e antinfiammatorio delle malattie delle vie respiratorie superiori (sinusite, rinite, rinofaringite, angina, laringite), per inalazione, nelle dosi abituali di 500 microgrammi ogni 4 ore in ogni narice o per bocca.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato degli studi relativi alla rinofaringite, alla rinosinusite, alla faringite, alla laringite, alla condizione post tonsillectomia e delle vie respiratorie superiori in generale.

Fusafungina ha dimostrato di essere superiore al placebo nella indicazione di rinofaringite acuta per quanto riguarda l'evoluzione del punteggio dei sintomi nasali dopo quattro giorni di trattamento negli adulti in tre studi principali (Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ e Bouter, 2002⁷) e relativa analisi aggregata (Grouin 2003⁸). Sulla base degli studi presentati, al 4° giorno di trattamento, vi è una possibilità 1,8 volte maggiore che i pazienti adulti nel gruppo fusafungina migliorino relativamente al basale (solievo sintomatico) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo.

Per quanto molte sfide metodologiche siano state rilevate dal PRAC, i limiti degli studi in corso sono inerenti alle norme al momento della registrazione. Anche se una certa efficacia si è dimostrata il 4° giorno, il PRAC è del parere che gli endpoint non siano stati clinicamente significativi; al 7° giorno non sono state riscontrate differenze e il prodotto non risultava superiore al placebo. Gli studi sono stati concepiti per valutare l'efficacia al 7° giorno ma non ne hanno evidenziata alcuna in tale data.

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 [Efficacia di un inalatore con dosatore contenente fusafungina somministrata per 7 giorni (4 spruzzi nella gola e 4 spruzzi nel naso 4 volte al giorno) per il trattamento della rinofaringite acuta negli adulti. Uno studio controllato con placebo a gruppi paralleli]. 1999, Relazione sullo studio [NP07224]

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 [Trattamento della rinofaringite infettiva acuta con fusafungina (4-8 spruzzi somministrati giornalmente nel naso e nella gola per 7 giorni). Uno studio in doppio cieco controllato con placebo a gruppi paralleli]. 2000, Relazione sullo studio [NP07760]

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 [Trattamento di 7 giorni della rinofaringite infettiva acuta con fusafungina (1,0 mg x 4 al giorno): uno studio in doppio cieco controllato con placebo a gruppi paralleli]. 2002, Relazione sullo studio [NP08516]

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 [Trattamento della rinofaringite infettiva acuta con fusafungina (1,0 mg x 4 al giorno): un'analisi aggregata dei tre studi in doppio cieco controllati con placebo a gruppi paralleli]. [NP08539]

Per quanto riguarda i dati pediatrici, il parere del comitato pediatrico (PDCO) è stato richiesto dal PRAC. Il PDCO ha messo in discussione il ruolo di questo prodotto nel dispositivo terapeutico delle malattie virali delle vie respiratorie superiori e ha concluso che le informazioni sugli effetti positivi limitati nella letteratura non hanno evidenziato un interesse clinico diverso per la fusafungina tra i vari sottogruppi in età pediatrica.

In linea con la posizione del PDCO, il PRAC ha concluso che i dati sull'efficacia dei medicinali contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale nella popolazione pediatrica sono limitati.

Considerando i dati forniti per le altre indicazioni (diverse dalla rinofaringite), il PRAC è del parere che la qualità delle prove cliniche sia molto bassa per ognuna di esse.

Inoltre, nella relazione Cochrane di Reveiz *et al.* (2015), fusafungina o fusafungina più claritromicina nella laringite acuta negli adulti sono più efficaci rispetto ad alcun trattamento solo al 5° giorno, ma non sono state riscontrate differenze nei giorni 8° e 28°. La conclusione dell'autore che i risultati conseguiti da fusafungina non sono rilevanti nella pratica clinica è sostenuta dal PRAC.

Il PRAC ha riconosciuto che non erano state fornite informazioni specifiche sull'efficacia di fusafungina nelle infezioni documentate da streptococcus pyogenes o viridans.

Nel corso della valutazione, il PRAC ha anche osservato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che i dati disponibili non giustificano più le indicazioni di tonsillite e laringite; il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre confermato che tutti i dati disponibili sono stati forniti e che non sarà in grado di fornirne di altri per dimostrare la sicurezza e il beneficio clinico di fusafungina nella gestione delle malattie delle vie respiratorie superiori.

Il PRAC ha richiesto il parere del gruppo consultivo scientifico del CHMP (SAG) sugli antinfettivi, il quale ha convenuto che nonostante alcune prove supportino gli effetti antibiotici e antinfiammatori di fusafungina, gli elementi di prova provenienti dalle sperimentazioni cliniche erano deboli.

In generale, sulla base di quanto precede e dei pareri espressi dagli esperti del SAG sugli antinfettivi del CHMP, il PRAC ha ritenuto che i dati sull'efficacia disponibili, compresi quelli resi disponibili dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno evidenziato soltanto un'efficacia limitata della fusafungina per uso locale nelle sue indicazioni approvate. Non se ne derivano quindi elementi a riprova di un beneficio per i pazienti nell'attuale contesto della strategia terapeutica e delle conoscenze acquisite nelle malattie delle vie respiratorie superiori.

Conclusioni generali

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili presentati relativamente all'efficacia e alla sicurezza clinica dei prodotti contenenti fusafungina. Il PRAC ha preso in considerazione anche i pareri espressi dagli esperti, come il gruppo consultivo scientifico del CHMP (SAG) sugli antinfettivi e il comitato pediatrico (PDCO).

Il PRAC ha ritenuto che l'uso di medicinali contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale sia associato a gravi reazioni di ipersensibilità (anche allergiche) compresi casi mortali, con tempi d'insorgenza brevi.

Le attuali attività di minimizzazione del rischio (limitazione delle indicazioni alla rinofaringite acuta e controindicazioni supplementari) sono considerate insufficienti per ridurre il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità. Altre attività di minimizzazione del rischio quali ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto (ulteriore limitazione delle indicazioni e controindicazioni, limitazione della durata del trattamento, aggiunta della dicitura "non inalare" nelle avvertenze speciali e nelle precauzioni d'uso, limitazione degli eccipienti), materiale di comunicazione (comunicazione diretta agli operatori sanitari) e restrizione alla sola prescrizione medica sono state quindi esaminate

durante le discussioni. Il PRAC era del parere che le attività di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sarebbero sufficienti a ridurre i rischi di gravi reazioni avverse.

Inoltre, i dati sull'efficacia disponibili hanno dimostrato solo un'efficacia limitata a sostegno delle indicazioni proposte della fusafungina per uso locale nella rinofaringite, che non si traduce nella prova di un beneficio per i pazienti nel contesto attuale della pratica clinica terapeutica.

Inoltre, il PRAC ha anche rilevato le incertezze relative ai presunti meccanismi d'azione degli effetti antibatterici e antinfiammatori e la comparsa di resistenza antimicrobica non può essere esclusa.

Nell'ambito del trattamento con antibiotici delle infezioni del tratto respiratorio superiore, l'eziologia delle quali è principalmente virale, non può essere escluso né il rischio di selezione di resistenze antimicrobiche né quello di resistenza incrociata.

Inoltre, il PRAC è del parere che la qualità delle prove cliniche sia molto bassa per tutte le altre indicazioni. Nel corso della valutazione, il PRAC ha anche osservato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che i dati disponibili non sostengono più le indicazioni relative a tonsillite e laringite; il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre confermato di avere fornito tutti i dati disponibili e di non essere in grado di fornirne di altri per dimostrare la sicurezza e il beneficio clinico di fusafungina nella gestione delle malattie delle vie respiratorie superiori.

Il PRAC, tenendo in debita considerazione l'effetto terapeutico dei medicinali di cui sopra, ha concluso che il rapporto rischi/benefici di fusafungina per uso oromucosale e nasale non è favorevole ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE a causa di problemi di sicurezza in relazione a gravi, potenzialmente mortali, reazioni di ipersensibilità, nel contesto della limitata efficacia clinica per una condizione autolimitante. Il PRAC ha ritenuto che le attività di minimizzazione del rischio proposte e discusse durante la valutazione non fossero sufficienti per ridurre il rischio.

Il PRAC ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale non è favorevole.

Il PRAC non è stato in grado di individuare eventuali misure o condizioni, l'ottemperanza alle quali potrebbe dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo per fusafungina in alcuna delle attuali indicazioni. Il PRAC ha pertanto concluso che fosse giustificata la revoca, invece della sospensione.

Inoltre, ha raccomandato che, a tempo debito, siano rilasciate adeguate comunicazioni.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- Il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza per i prodotti contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale (vedere Allegato I).
- Il PRAC ha riesaminato la totalità dei dati presentati a sostegno della sicurezza ed efficacia dei prodotti contenenti fusafungina per uso oromucosale e nasale, comprese le osservazioni dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti come il gruppo consultivo scientifico del CHMP (SAG) sugli antinfettivi e il comitato pediatrico (PDCO).
- Il PRAC ha osservato che gravi reazioni di ipersensibilità potenzialmente mortali (comprese quelle allergiche) sono state segnalate con l'uso di fusafungina per uso oromucosale e nasale, compresi casi mortali, con tempi di insorgenza brevi (anche in occasione della prima dose).
- Il PRAC è del parere, dopo aver esaminato i dati disponibili, che fusafungina, nel contesto di una patologia lieve di carattere autolimitante, sia associata a un aumento del rischio di gravi reazioni avverse di ipersensibilità (anche allergiche) incluse reazioni anafilattiche sia mortali, sia potenzialmente tali. Inoltre, anche se non vi sono prove sufficienti per trarre conclusioni in merito al rischio potenziale di coltivare resistenze batteriche, il rischio di resistenza incrociata non può essere escluso.
- Il PRAC ha considerato i dati sull'efficacia disponibili, compresi quelli resi disponibili dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ha concluso che gli elementi di prova per gli effetti benefici di fusafungina in tutte le indicazioni approvate sono deboli e che tali effetti non sono clinicamente significativi.
- Il PRAC ha ritenuto che le attività di minimizzazione del rischio discusse in sede di valutazione, compresa l'ulteriore limitazione delle indicazioni e eventuali controindicazioni supplementari, la limitazione della durata del trattamento, l'aggiunta di avvertenze speciali e di precauzioni d'uso, la limitazione degli eccipienti, la comunicazione diretta agli operatori sanitari e la restrizione alla sola prescrizione medica, non sarebbero sufficienti a ridurre il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità (comprese quelle allergiche).
- Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare eventuali misure o condizioni, l'osservanza delle quali potrebbe evidenziare un rapporto rischi/benefici positivo per fusafungina in alcuna delle attuali indicazioni. Il PRAC ha pertanto concluso che fosse giustificata la revoca, invece della sospensione.

Il PRAC, di conseguenza, ha concluso che a norma dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE

- a. il medicinale è nocivo e
- b. il rapporto rischi/benefici non è favorevole.

Pertanto, in conformità agli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali riportati nell'Allegato I.

Parere del CMDh

In seguito a esaminate della raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le conclusioni generali dello stesso e con i motivi della sua raccomandazione.