

<b>Valstybė narė</b>	<b>Registruotojas</b>	<b>Pavadinimas</b>	<b>Veiklioji medžiaga ir stiprumas</b>	<b>Farmacinė forma</b>
Rumunija	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fuzafunginas, 50 mg/10 ml	Nosies ir burnos gleivinės purškalas (tirpalas)
Slovakija	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fuzafunginas, 0,5 g/100 ml	Nosies ir burnos gleivinės purškalas (tirpalas)
Ispanija	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fuzafunginas, 1 g/100 ml	Nosies ir burnos gleivinės purškalas (tirpalas)

## **II priedas**

### **Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Fuzafunginas yra depsi-peptidinė antibakterinė medžiaga, kurią gamina 437 padermės grybelis *Fusarium lateritium*. Purškalo forma vartojamas fuzafunginas yra vietinio poveikio antibakterinis ir priešuždegiminis vaistas, kuriuo gydomos viršutinių kvėpavimo takų ligos (sinusitas, rinitas, rinofaringitas, angina ir laringitas); įprasta dozė yra 500 mikrogramų, kurią kas 4 valandas reikia purkšti į kiekvieną šnervę arba burną.

Europos Sąjungoje pirmas šio vaisto rinkodaros leidimas buvo suteiktas 1963 m. balandžio 5 d. Šiuo metu ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, rinkodaros leidimai galioja 19 valstybių narių (žr. I priedą).

Peržiūrėdamas duomenis dėl pavojaus signalų, ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, rinkodaros leidimo turėtojas pastebėjo, kad padaugėjo pranešimų apie visas nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV), įskaitant alergines reakcijas. Atsižvelgdamas į šią naują informaciją, 2014 m. rugsėjo mėn. rinkodaros leidimo turėtojas valstybėms narėms pateikė paraišką dėl II tipo rinkodaros leidimo sąlygų keitimo, kad galėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus, juos papildydamas informacija apie šią riziką.

Siekdamas sumažinti alerginių reakcijų riziką, rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė, patvirtinant minėtą sąlygų keitimą, nustatyti kelias rizikos mažinimo priemones, t. y. išplėsti esamą su vaikais susijusią kontraindikaciją (pakeliant amžiaus ribą nuo mažiau nei 30 mėn. iki mažiau nei 12 metų) ir uždrausti vaistą vartoti pacientams, kurie turi polinkį sirgti alergijomis ir kuriems pasireiškia bronchų spazmai. Rinkodaros leidimo turėtojas taip pat pasiūlė informacinius dokumentus papildyti rekomendacija pasireiškus alerginėms reakcijoms nutraukti gydymą bei išbraukti vieną iš indikacijų.

Vis dėlto, atsižvelgdama į alerginių reakcijų, kurios pasireiškė 12–17 metų vaikams ir suaugusiems, duomenis, Italijos nacionalinė kompetentinga institucija (NKI) laikėsi nuomonės, kad, nepaisant taikomų rizikos mažinimo priemonių, klinikinėje praktikoje pirmiau minėtų svarbių nerimą keliančių klausimų nepavyks visiškai išspręsti.

Be to, Italijai iškilo abejonių dėl pagal patvirtintas indikacijas vartojamo fuzafungino naudos. Šios abejonės buvo pagrįstos neseniai tinklo „Cochrane“ (*Revez et al, 2015*) atlikta duomenų peržiūra, po kurios prieita prie išvados, kad vartojant fuzafunginą pasiekti gydymo rezultatai nėra svarbūs klinikinėje praktikoje ir kad gydant suaugusiųjų ūminį laringitą, antibiotikai neduoda tokios naudos, kuri būtų svarbesnė už nepageidaujamų reiškinių riziką ir neigiamas atsparumo antibiotikams pasekmes. Kitų tyrimų, kurių duomenimis būtų galima įrodyti pagal dabartines indikacijas vartojamo fuzafungino veiksmingumą, nepavyko nustatyti. Prie tokios išvados taip pat prieita dėl to, kad, atsižvelgiant į šiuo metu turimas žinias, tyrimai, kurių duomenimis pagrįstas fuzafungino veiksmingumas, gali nevisiškai atitikti veiksmingumo įrodymams keliamus reikalavimus, ypač kalbant apie infekcijas, kurias sukelia *Streptococcus pyogenes* arba *Streptococcus viridans*.

Todėl 2015 m. rugpjūčio 6 d. Italijos NKI (AIFA) pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komiteto (PRAC) įvertinti minėtų nerimą sukėlusiu klausimų poveikį pagal visas indikacijas ir visose amžiaus grupėse vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių preparatų rinkodaros leidimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas, ar palikti juos galioti.

2016 m. vasario 22 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

## PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

### Saugumas

PRAC peržiūrėjo visus pateiktus turimus duomenis, susijusius su preparatu, kurių sudėtyje yra fuzafungino, klinikiniu saugumu. Remiantis po pateikimo rinkai sukauptais duomenimis, pagrindinis nerimą dėl fuzafungino saugumo keliantis klausimas yra rimtos alerginės reakcijos.

#### Klinikinių tyrimų metu surinkti saugumo duomenys

Ant burnos gleivinės ir į nosį vartojami fuzafungino preparatai buvo tiriami atliekant kelis klinikinius tyrimus. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė:

- 5 klinikinius tyrimus su suaugusiaisiais, įskaitant 3 pagrindinius poveikio ūminiam rinofaringitui tyrimus (*Chabolle*, 1999<sup>1</sup>; *Eccles*, 2000<sup>2</sup> ir *Bouter*, 2002<sup>3</sup>) ir 2 papildomus atsitiktinių imčių, abipusiai aklaus, placebo kontroliuojamus poveikio rinosinuitui tyrimus (*Cuénant* 1988<sup>4</sup>, *Mösges* 2002), taip pat

- vieną tyrimą su vaikais (abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 515 vaikų nuo 8 iki 12 metų, kuriems buvo diagnozuotas ūminis rinofaringitas, *Januszewicz* 2002).

iš viso fuzafunginą vartojo apytikriai 727 pacientai.

Atlikus klinikinius tyrimus su suaugusiaisiais (*Chabolles*, *Eccles* ir *Bouter*), pateikti su padidėjusio jautrumo reakcijomis susiję skaičiai buvo nenuoseklūs ir nė vienas iš tų reiškinų nebuvo rimtas. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvauja nedaug pacientų, duomenų negalima naudoti siekiant nustatyti retų nepageidaujamų reakcijų atvejų dažnumą.

#### Spontaniniuose pranešimuose pateikti saugumo duomenys

Be klinikinių tyrimų duomenų, PRAC taip pat peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus spontanių pranešimų duomenis.

Rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta pateikti bendrą visų pranešimų apie individualius atvejus (tiek rimtus, tiek nerimtus) apžvalgą ir kartu įvertinti rimtų atvejų priežastinį ryšį bei stratifikuoti duomenis pagal amžių, taip pat atlikti pacientų amžiaus ir lyties, vartojimo indikacijos, trukmės ir dozės, laiko iki nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo, jos pasekmių, rimtumo, tuo pat metu vartotų vaistų ir ligų, kuriomis tuo metu sirgta, taip pat aktualios sveikatos istorijos arba kitų veiksmų analizės. PRAC paprašė rinkodaros leidimo turėtojo atlikti išsamią atvejų, kai dėl nepageidaujamos reakcijos pacientas mirė, analizę ir kartu įvertinti jų priežastinį ryšį bei stratifikuoti duomenis pagal amžių. Kad nepraleistų nė vieno galimai aktualaus atvejo, siekdamas surinkti duomenis ir atlikti jų analizę, rinkodaros leidimo turėtojas atliko bendrą paiešką įvedęs žodžius „nustatyta, rizika, reiškiniai, anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas“.

Kalbant apie alergines reakcijas, nuo fuzafungino pateikimo rinkai (nuo 1963 m. iki 2015 m. rugpjūčio 31 d.) spontaniškai pranešta iš viso apie 717 nerimtų ir rimtų atvejų, susijusių su fuzafungino vartojimu. Šie 717 atvejų yra 65,1 proc. visų su fuzafunginu susijusių pranešimų, rastų

<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]

rinkodaros leidimo turėtojo saugumo duomenų bazėje. Šie 717 alerginių reakcijų atvejų, apie kuriuos pranešta spontaniškai, apima iš viso 1 065 NRV, susijusių su alerginėms reakcijomis.

NRV pasiskirstymas buvo toks:

- dispnėja – 16,4 proc. su padidėjusiu jautrumu susijusių NRV (15,0 proc. susiję su rimtomis NRV),
- kosulys – 10,6 proc. (3,1 proc.),
- pruritas – 5,8 proc. (4,8 proc.),
- bėrimas – 4,7 proc. (2,1 proc.),
- urtikarija – 4,5 proc. (4,6 proc.),
- bronchų spazmai – 3,9 proc. (8,1 proc.),
- angioedema – 3,8 proc. (7,7 proc.).

Dauguma (62,8 proc.) atvejų laikas nuo vaisto pavartojimo iki pirmųjų alerginių epizodų požymių ir simptomų patvirtino tikėtiną fuzafungino priežastinį ryšį su padidėjusio jautrumo reakcijomis (t. y. jos pasireiškė per 24 valandas).

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nuo pirmo fuzafungino rinkodaros leidimo suteikimo, po vaisto pateikimo rinkai, buvo užregistruoti 6 mirtini atvejai. Iš jų 5 atvejai buvo susiję su padidėjusiu jautrumu, o šeštasis atvejis buvo toksinio šoko sindromo atvejis, kurį, remiantis įvykių seka, veikiausiai lėmė ankstesnė paciento trauma. Iš 5 mirtinų atvejų, susijusių su alerginėmis reakcijomis, trimis atvejais tiek rinkodaros leidimo turėtojas, tiek PRAC priežastinį ryšį su fuzafunginu įvertino kaip tikėtiną, o 2 atvejais – kaip mažai tikėtiną.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad mirtinų ir rimtų atvejų buvo užregistruota visose amžiaus grupėse ir kad, atsižvelgiant į tai, apribojus vaisto vartojimą ir jį leidus vartoti tik tam tikrose amžiaus grupėse, jokios garantijos, kad taip rizika būtų veiksmingai sumažinta, nėra.

PRAC laikėsi nuomonės, kad ant burnos gleivinės ir į nosį vartojimo fuzafungino vartojimas susijęs su rimtomis kartais mirtinomis nepageidaujamomis alerginėmis reakcijomis. Padidėjusį jautrumą, įskaitant per trumpą laiką pasireiškiančias anafilaksines reakcijas, galima vertinti kaip riziką, susijusią su fuzafungino vartojimu. Be to, taip pat buvo sunerimta dėl pagalbinių medžiagų įtakos alerginių reakcijų pasireiškimui.

Pripažindamas, kad pacientams, kurie praeityje sirgo arba serga alergija, kyla didesnė alerginės reakcijos rizika, PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad rimtos alerginės reakcijos, įskaitant grėsmę gyvybei keliančias ar net mirtinas reakcijas, pasireiškia ir tiems pacientams, kurie praeityje nesirgo ir neserga alergija.

Apskritai, remdamasis spontaninių pranešimų duomenimis ir iš kitų šaltinių gauta saugumo informacija, PRAC laikosi nuomonės, kad fuzafungino vartojimas susijęs su rimtais alerginių reakcijų, kurios gali pasireikšti greitai ir gali būti mirtinos, atvejais. Rimti ir mirtini nepageidaujami reiškiniai pasireiškia įvairaus amžiaus pacientams; nurodymai nevartoti vaisto pacientams iki 12 metų ir pacientams, kurie praeityje sirgo arba serga alergija, nepadės išvengti sunkių ar grėsmę gyvybei keliančių reiškinų. Diskusijų metu taip pat aptartos rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytos papildomos rizikos mažinimo priemonės, kaip antai papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai (dar labiau susiaurinta indikacija ir papildomos kontraindikacijos, gydymo trukmės apribojimas, specialaus įspėjimo papildymas formuluote „negalima įkvėpti“ ir atsargumo priemonės, pagalbinių medžiagų apribojimai), informavimui skirta medžiaga (tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams) ir leidimas parduoti vaistą tik pateikus receptą. Remdamasis po

vaisto pateikimo rinkai surinktais saugumo duomenimis, PRAC laikosi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų siekiant pakankamai sumažinti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką, atsižvelgiant į tai, kad padidėjusio jautrumo reakcijų sunkumo neįmanoma numatyti.

Be to, fuzafungino veikimo mechanizmas neaiškus ir nors rinkodaros leidimo turėtojas tvirtina, kad daugiausia susijęs su priešuždegiminiu poveikiu, šis junginys turi bakteriostatinį poveikį ir priskiriamas prie antibiotikų junginių (pvz., preparato charakteristikų santraukoje fuzafunginui priskirta farmakoterapinė grupė „Kvėpavimo takų sistema – vaistai gerklės ligoms, antibiotikai“, ATC kodas – R02A B03). Todėl mikrobo atsparumo fuzafunginui potencialas yra dar vienas abejonių keliantis klausimas, kadangi duomenų šiai galimai rizikai įvertinti nepakanka.

Apskritai, rimtų alerginių reakcijų, įskaitant mirtinus atvejus, skaičius nepriimtinas PRAC, atsižvelgiant į tai, kad šiuo vaistu gydoma lengva, per tam tikrą laiką praeinanti, daugiausia virusinės etiologijos liga.

## **Veiksmingumas**

### Veikimo mechanizmai

PRAC apsvairstė visus pateiktus turimus duomenis, susijusius su fuzafungino veikimo mechanizmu. Rinkodaros leidimo turėtojas aptarė fuzafungino, visų pirma kaip antibiotiko, charakteristikas. Rinkodaros leidimo turėtojas pagrindė fuzafungino veiksmingumą jo bakteriostatinėmis savybėmis.

Kalbant apie antimikrobinį poveikį, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė kelis tyrimus, kuriuose pateikiami labai įvairių klinikinių izoliatų (bakterijų rūšių ir grybelių) mažiausios slopinamosios fuzafungino koncentracijos (MSK) duomenys, teigdamas, kad paveikus fuzafunginu, reikšmingų nustatytų MSK verčių pokyčių nenustatyta. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nei Europos jautrumo antibakterinėms medžiagoms tyrimų komitetas (EUCAST), nei JAV klinikinių ir laboratorinių standartų įstaiga (CLSI) nėra nustatę jautrumo fuzafunginui vertinimo kriterijų (klinikinių lūžio taškų). Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad nors EUCAST šiuo metu rekomenduoja išviršiniams vaistams taikyti epidemiologines ribines vertes (ECOFF), ypač kai klinikiniai lūžio taškai nenustatyti, fuzafungino ECOFF vertės EUCAST svetainėje neskelbiamos.

Vėlesniame šios procedūros etape rinkodaros leidimo turėtojas pakeitė fuzafungino apibrėžtį, nurodydamas kad visų pirma tai yra priešuždegiminis vaistas ūminio (ir daugiausia virusinio) rinofaringito simptomams palengvinti. Bakteriostatinės fuzafungino savybės rinkodaros leidimo turėtojas nurodė kaip papildomą vaisto poveikį. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė *in vitro* tyrimų duomenis, susijusius su fuzafungino priešuždegiminiu poveikiu, kurie leidžia manyti, kad fuzafungino priešuždegiminio poveikio veikimo mechanizmas yra sudėtingas (pvz., slopinamas ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ir TNF- $\alpha$  išsiskyrimas iš žmogaus alveolinių makrofagų). Iš esmės *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenis galima vertinti kaip patvirtinančius fuzafungino priešuždegiminį poveikį, nors fuzafungino priešuždegiminio poveikio veikimo mechanizmas yra sudėtingas ir tebėra nežinomas.

Atsižvelgdamas į pirmiau minėtus duomenis, PRAC atkreipė dėmesį į neaiškumus, susijusius su priešuždegiminio ir antibakterinio poveikio veikimo mechanizmais.

Nors rinkodaros leidimo turėtojas teigia, kad antibakterinis fuzafungino poveikis stiprina priešuždegiminį poveikį, PRAC laikosi nuomonės, kad antibakterinį poveikį galima vertinti kaip galimą riziką, nes negalima atmesti, kad šis vaistas gali paskatinti atsparumą antimikrobinėms medžiagoms ir pakenkti gerklės mikrobiotams. PRAC laikosi nuomonės, kad, gydant viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, kurių etiologija daugiausia virusinė, vartojant antibiotikus, atsparumo

antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo galimybės negalima atmesti. Kryžminio atsparumo rizikos galimybės taip pat negalima atmesti.

### Klinikinis veiksmingumas

PRAC peržiūrėjo visus pateiktus turimus duomenis, susijusius su preparatu, kurių sudėtyje yra fuzafungino, klinikiniu veiksmingumu.

Šiuo metu fuzafunginas skiriamas kaip vietinio poveikio antibakterinis ir priešuždegiminis vaistas, kuriuo gydomos viršutinių kvėpavimo takų ligos (sinusitas, rinitas, rinofaringitas, angina ir laringitas); įprasta dozė yra 500 mikrogramų, kurią kas 4 valandas reikia purkšti į kiekvieną šnervę arba burną.

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tyrimus, susijusius su rinofaringitu, rinosinusitu, faringitu, laringitu, sveikatos būkle po tonzilektomijos ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis apskritai.

Atlikus tris pagrindinius tyrimus (*Chabolle, 1999*<sup>5</sup>; *Eccles, 2000*<sup>6</sup> ir *Bouter, 2002*<sup>7</sup>) ir jungtinę jų duomenų analizę (*Grouin, 2003*<sup>8</sup>), nustatyta, kad pagal ūminio rinofaringito indikaciją vartojamas fuzafunginas yra pranašesnis už placebo, remiantis suaugusiųjų nosies simptomų vertinimo pokyčiais po 4 gydymo dienų. Remiantis pateiktais tyrimais, 4-ą gydymo dieną fuzafungino grupėje tikimybė, kad, palyginti su gydymo pradžia, suaugusio paciento būklė pagerės (simptomai palengvės), yra maždaug 1,8 karto didesnė nei placebo grupėje.

Vis dėlto PRAC atkreipė dėmesį į kelis metodologinius sunkumus: šių tyrimų trūkumai susiję su standartais, kurie buvo taikomi įregistruojant šį vaistą. Nors 4-ą dieną tam tikrų veiksmingumo įrodymų nustatyta, PRAC laikosi nuomonės, kad vertinamosios baigtys nebuvo kliniškai reikšmingos; 7-ą dieną skirtumų nenustatyta ir preparatas nebuvo pranašesnis už placebo. Šiais tyrimais siekta įvertinti vaisto veiksmingumą 7-ą dieną, bet tuo metu jo veiksmingumas neįrodytas.

Kalbant apie pediatriinių tyrimų duomenis, PRAC kreipėsi konsultacijos į Pediatrijos komitetą (PDCO). PDCO įvertino šio preparato reikšmę virusinių viršutinių kvėpavimo takų gydymo priemonių arsenale ir priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į literatūroje pateikiamą informaciją apie nedidelį fuzafungino naudingą poveikį, kitų klinikinių jo vartojimo įvairiuose vaikų populiacijos pogrupiuose interesų nėra.

Remdamasis PDCO nuomone, PRAC priėjo prie išvados, kad duomenų, patvirtinančių ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, veiksmingumą vaikų populiacijoje nėra daug.

Atsižvelgdamas į duomenis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti kitas indikacijas (ne rinofaringito gydymo), PRAC laikosi nuomonės, kad visų šių indikacijų atveju klinikinių tyrimų duomenų kokybė yra labai prasta.

Be to, *Revez et al.* parengtoje „Cochrane“ apžvalgoje (2015 m.) prieita prie išvados, kad fuzafunginas arba fuzafungino ir klaritromicino derinys gydant suaugusiųjų ūminį laringitą buvo veiksmingesnis už jokių vaistų neįvartojimą tik 5-ą dieną, tačiau 8-ą ir 28-ą dieną skirtumų nenustatyta. PRAC pritaria autoriaus išvadai, kad gydymo fuzafunginu rezultatai nėra svarbūs klinikinėje praktikoje.

<sup>5</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>6</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>7</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>8</sup> Grouin J.M, 2003, Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fuzafungine (1.0 mg x 4 daily): a pooled analysis of three double blind placebo-controlled parallel group studies. [NP08539]

PRAC pripažino, kad konkrečios informacijos apie fuzafungino veiksmingumą gydant dokumentais patvirtintas *Streptococcus pyogenes* arba *Streptococcus viridans* sukeltas infekcijas neįmanoma pateikti.

Vertinimo metu PRAC taip pat atkreipė dėmesį tai, kad rinkodaros leidimo turėtojas nurodė, jog turimais duomenimis nebegalima pagrįsti tonzilito ir laringito indikacijų; rinkodaros leidimo turėtojas taip pat patvirtino, kad visi turimi duomenys buvo pateikti ir jis nebegalės pateikti daugiau duomenų, kuriais galėtų įrodyti fuzafungino klinikinį saugumą ir naudą gydant viršutinių kvėpavimo takų ligas.

PRAC kreipėsi konsultacijos į CHMP priešinfekcinių vaistų mokslinių konsultacijų grupę (SAG). SAG sutarė, jog nepaisant to, kad kai kurie duomenys patvirtina fuzafungino antibiotinį ir priešuždegiminį poveikį, klinikinių tyrimų duomenys yra silpni.

Apskritai, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į CHMP priešinfekcinių vaistų SAG ekspertų išreikštas nuomones, PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi veiksmingumo duomenys, įskaitant duomenis, kurie buvo surinkti po pirmo rinkodaros leidimo suteikimo, patvirtino tik nedidelį pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vietinio poveikio fuzafungino preparatų veiksmingumą, o atsižvelgiant į šiuo metu taikomą viršutinių kvėpavimo takų ligų gydymo strategiją ir šioje srityje sukauptas žinias, tai nepatvirtina šio vaisto naudos pacientams.

### **Bendroji išvada**

PRAC peržiūrėjo visus pateiktus turimus duomenis, susijusius su preparatu, kurių sudėtyje yra fuzafungino, klinikiniu veiksmingu ir saugumu. PRAC taip pat apsvarstė nuomones, kurias pateikė tokie ekspertai, kaip CHMP priešinfekcinių vaistų mokslinių konsultacijų grupė (SAG) ir Pediatrijos komitetas (PDCO).

PRAC laikėsi nuomonės, kad ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, vartojimas susijęs su greitai pasireiškiančiomis rimtomis padidėjusio jautrumo reakcijomis (įskaitant alergines reakcijas), tarp jų mirtiniais atvejais.

Manoma, kad dabartinių rizikos mažinimo priemonių (leidimo vartoti vaistą tik pagal ūminio rinofaringito indikaciją ir papildomos kontraindikacijos) nepakaks siekiant sumažinti rimtų padidėjusio jautrumo reakcijų riziką. Todėl diskusijų metu taip pat aptartos papildomos rizikos mažinimo priemonės, kaip antai papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai (dar labiau susiaurinta indikacija ir kontraindikacijos, gydymo trukmės apribojimas, specialaus įspėjimo papildymas formuluote „negalima įkvėpti“ ir atsargumo priemonės, pagalbinių medžiagų apribojimai), informavimui skirta medžiaga (tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams) ir leidimas parduoti vaistą tik pateikus receptą. PRAC laikėsi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaks siekiant pakankamai sumažinti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką.

Be to, turimi veiksmingumo duomenys patvirtino tik nedidelį pagal paraiškoje nurodytas rinofaringito gydymo indikacijas vartojamo vietinio poveikio fuzafungino preparatų veiksmingumą, o atsižvelgiant į rinofaringito gydymo klinikinę praktiką, kuria vadovaujama šiuo metu, tai nepatvirtina šio vaisto naudos pacientams.

Be to, PRAC taip pat atkreipė dėmesį į neaiškumus, susijusius su numanomais antibakterinio ir priešuždegiminio poveikio veikimo mechanizmais, dėl kurių atsparumo antimikrobinėms medžiagoms galimybės negalima atmesti.

Gydant viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, kurių etiologija daugiausia virusinė, vartojant antibiotikus, atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo galimybės negalima atmesti. Taip pat negalima atmesti kryžminio atsparumo rizikos galimybės.



Be to, PRAC laikosi nuomonės, kad su visomis kitomis indikacijomis susijusių klinikinių tyrimų duomenų kokybė labai prasta. Vertinimo metu PRAC taip pat atkreipė dėmesį tai, kad rinkodaros leidimo turėtojas nurodė, jog turimais duomenimis nebegalima pagrįsti tonzilito ir laringito indikacijų; rinkodaros leidimo turėtojas taip pat patvirtino, kad visi turimi duomenys buvo pateikti ir jis nebegalės pateikti daugiau duomenų, kuriais galėtų įrodyti fuzafungino klinikinį saugumą ir naudą gydant viršutinių kvėpavimo takų ligas.

PRAC, deramai įvertinęs minėtų vaistinių preparatų terapinį poveikį, priėjo prie išvados, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, dėl nerimą keliančių saugumo klausimų, susijusių su rimtomis padidėjusio jautrumo reakcijomis, kurios gali būti mirtinos, ir atsižvelgiant į nedidelį klinikinį veiksmingumą gydant per tam tikrą laiką praeinančią ligą, ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų fuzafungino preparatų naudos ir rizikos santykis nėra palankus. PRAC laikėsi nuomonės, kad pasiūlytų ir vertinimo metu aptartų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant sumažinti šią riziką.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

PRAC negalėjo nustatyti nė vienos galimos priemonės ar sąlygos, kurią įgyvendinus pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas vartojamo fuzafungino naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas. Todėl PRAC padarė išvadą, kad reikėtų panaikinti šio vaisto rinkodaros leidimus, o ne sustabdyti jų galiojimą.

Be to, PRAC rekomendavo ilgai nedelsiant išplatinti atitinkamus pranešimus.

## **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvaustė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino (žr. I priedą);
- PRAC peržiūrėjo visus duomenis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra fuzafungino, saugumą ir veiksmingumą, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis ir ekspertų, kaip antai CHMP priešinfekcinių vaistų mokslinių konsultacijų grupės (SAG) ir Pediatrijos komiteto (PDCO), išreikštas nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad, vartojant ant burnos gleivinės ir į nosį vartojamus fuzafungino preparatus, pranešama apie greitai (net pavartojus tik pirmą dozę) pasireiškiančias rimtas, grėsmę gyvybei keliančias padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant alergines reakcijas);
- peržiūrėjęs turimus duomenimis, PRAC laikosi nuomonės, kad fuzafunginas, vartojamas sergant lengva, per tam tikrą laiką praeinančia liga, susijęs su padidėjusia rimtų padidėjusio jautrumo nepageidaujamų reakcijų (įskaitant alergines reakcijas), įskaitant anafilaksines reakcijas, kurios gali kelti grėsmę gyvybei ir būti mirtinos, rizika. Be to, nors nėra pakankamai įrodymų, kuriais remiantis būtų galima padaryti išvadą, kad šis vaistas gali paskatinti bakterijų atsparumą, kryžminio atsparumo rizikos galimybės negalima atmesti;
- PRAC apsvaustė turimus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenis, kurie buvo surinkti po pirmo rinkodaros leidimo suteikimo, ir priėjo prie išvados, kad įrodymai, kuriais pagrįstas pagal visas patvirtintas indikacijas vartojamo fuzafungino naudingas poveikis, yra silpni ir kad toks poveikis nėra kliniškai reikšmingas;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad vertinimo metu aptartų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant dar labiau susiaurintą indikaciją ir papildomas kontraindikacijas, gydymo trukmės apribojimą, informacinių dokumentų papildymą specialiu įspėjimu ir atsargumo priemonėmis, pagalbinių medžiagų apribojimą, tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams ir leidimą parduoti šį vaistinį preparatą tik pateikus receptą, nepakaktų siekiant sumažinti rimtų padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant alergines reakcijas) riziką;
- be to, PRAC negalėjo nustatyti nė vienos galimos priemonės ar sąlygos, kurią įgyvendinus pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas vartojamo fuzafungino naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas. Todėl PRAC padarė išvadą, kad reikėtų panaikinti šio vaisto rinkodaros leidimus, o ne sustabdyti jų galiojimą.

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu,

- a. šis vaistinis preparatas yra kenksmingas ir
- b. jo naudos ir rizikos santykis yra nepalankus.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, PRAC rekomenduoja panaikinti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimus.

### **CMD(h) sutarimas**

Persvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir priežastims, kuriomis pagrįsta rekomendacija.