

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Fuzafungīns ir antibakteriāls depipeptīds, kas cēlies no *Fusarium lateritium* dzimtas 437. Fuzafungīns, kuru lieto aerosola veidā, ir paredzēts kā lokāls antibakteriāls un pretiekaisuma līdzeklis pret slimībām augšējos elpceļos (sinusīts, rinīts, rinofaringīts, angīna, laringīts), kuru ieelpo parastās devās pa 500 mikrogramiem ik pēc 4 stundām katrā nāsī vai izsmidzina mutē.

Pirmā tirdzniecības atļauja (TA) ES tika izsniegta 1963. gada 5. aprīlī. Pašlaik fuzafungīnu saturošu medikamentu izsmidzināšanai mutē, uz mutes gļotādas un nāsīs tirdzniecības atļaujas ir pieejamas 19 dalībvalstīs (skat. I pielikumu).

Apdraudējuma konstatēšanas aktivitāšu kontekstā uz mutes gļotādas un degunā izsmidzināmu fuzafungīnu saturošu medikamentu tirdzniecības atļaujas turētājs (TAT) fiksēja paaugstinātu pieteikto gadījumu skaitu par visām zāļu blakusparādībām (*ADR*), ieskaitot alerģiskas reakcijas. Ievērojot pieejamo jauno informāciju, 2014. gada septembrī TAT dalībvalstīs iesniedza II tips izmaiņas, lai produktu apraksti tiktu papildināti ar informāciju par šo risku.

Lai mazinātu alerģisko reakciju risku, TAT ierosināja vairākus riska mazināšanas pasākumus (*RMM*) minēto izmaiņu ietvaros, tai skaitā pastāvošo kontrindikāciju paplašināšanu attiecībā uz bērniem (ierobežojot vecumrobežu no mazāk par 30 mēnešiem uz mazāk par 12 gadiem) un kontrindikāciju ieviešanu attiecībā uz pacientiem ar alerģisku tendenci un bronhu spazmām. Tāpat TAT piedāvāja pievienot ieteikumu pārtraukt ārstēšanu alerģisku reakciju gadījumā un izdzēst vienu no indikācijām.

Tomēr, balstoties uz pieteikto alerģisko reakciju esamību bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušajiem, Itālijas valsts kompetentā iestāde (*NCA*) nolēma, ka minētās būtiskās bažas par drošumu netiks pilnībā kontrolētas klīniskajā praksē par spīti ieviestajiem riska mazināšanas pasākumiem.

Turklāt Itāliju māca bažas par fuzafungīna efektu atbilstoši tā apstiprinātajām indikācijām. Tas tika balstīts uz neseno Kohrana (*Cochrane*) apskatu (Reveiz, et al, 2015), kurā tika secināts, ka ar fuzafungīnu panāktie rezultāti nav saistīti ar klīnisko praksi un ka antibiotikām, kā izrādījās, nebija nekāda efekta attiecībā uz akūta laringīta ārstēšanu pieaugušajiem, kas nevar atsvērt risku, ko var radīt blakusparādības un negatīvās sekas no antibiotiku rezistences veidi. Nebija atrodami nekādi sīkāki pētījumi, kas liecinātu par fuzafungīna efektivitāti atbilstoši tā indikācijām. Tas tika balstīts arī uz faktu, ka pie pastāvošā informācijas apjoma pieejamie pētījumi par fuzafungīna efektivitātes datiem nevar pilnībā apliecināt efektivitāti jo īpaši attiecībā uz piogēnu (*pyogenes*) streptokoka vai zaļas nokrāsas (*viridans*) streptokoka izraisītām infekcijām.

Tādēļ 2015. gada 6. augustā Itālijas *NCA (AIFA)* ierosināja jautājuma izskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza *PRAC* novērtēt minēto bažu ietekmi uz fuzafungīnu saturošo medikamentu riska un ieguvuma samēru visās indikācijās un vecuma grupās un izsniegt ieteikumus par to, vai šādi produkti būtu jā saglabā, jāpārveido, jāaptur to tirdzniecība vai jāatsauc.

*PRAC* 2016. gada 22. februārī izsniedza ieteikumus, kurus *CMDh* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

#### **Drošums**

*PRAC* izskatīja visu pieejamo informāciju, kas tika iesniegta attiecībā uz fuzafungīnu saturošo medikamentu klīnisko drošumu. Balstoties uz pēcreģistrācijas pielietojuma pieredzi, galvenās bažas par fuzafungīna drošumu rada smagās alerģiskās reakcijas.

### Drošuma dati no klīniskajiem izmēģinājumiem

Uz mutes gļotādas un degunā izsmidzināmais fuzafungīns tika pētīts vairākos klīniskajos pētījumos. TAT veica:

- 5 klīniskos pētījumus pieaugušajiem, to skaitā 3 galvenos pētījumus par akūto rinofaringītu (*Chabolle*, 1999<sup>1</sup>, *Eccles* 2000<sup>2</sup> un *Bouter*, 2002<sup>3</sup>) un 2 papildu pētījumus, kas veikti pēc nejaušības, dubultaklās un placebo-kontrolētās metodes par rinosinusītu (*Cuénant* 1988<sup>4</sup>, *Mösger* 2002) un

- vienu pētījumu par bērniem (balstītu uz dubultaklo, placebo-kontrolēto un nejaušības metodi attiecībā uz 515 bērniem vecumā no 8 līdz 12 gadiem ar akūto rinofaringītu, *Januszewicz* 2002).

Kopā fuzafungīna iedarbībai pakļauto pacientu aprēķinātais skaits bija 727.

Klīniskajos pētījumos (*Chabolles*, *Eccles* un *Bouter*), kas tika veikti par pieaugušajiem, tika uzrādīti nekonekventi rādītāji attiecībā uz paaugstinātas jutības reakcijām, no kurām neviena nebija smaga. PRAC vērsa uzmanību, ka klīniskos pētījumus ar ierobežotu pacientu skaitu nevar izmantot, lai noteiktu retus blakusparādību gadījumus.

### Dati par drošumu no spontāniem ziņojumiem

Papildus datiem no klīniskajiem pētījumiem, PRAC izskatīja TAT iesniegtos datus no spontānajiem ziņojumiem.

TAT tika pieprasīts iesniegt apkopotu pārskatu par visiem saslimšanas gadījumu ziņojumiem, gan smagiem, gan viegliem gadījumiem, kopā ar novērtējumu par cietušajiem smagos gadījumos un sadalījumu pa vecuma grupām, kā arī analīzi par pacientu vecumu un dzimumu, norādot lietošanu, tās ilgumu un devu, saslimšanas sākumu, beigas, smagumu, līdztekus veiktu ārstēšanu un blakusslimības, attiecīgo slimības vēsturi vai kādus citus faktoros. PRAC pieprasīja TAT detalizēti analizēt gadījumus ar letālu rezultātu kopā ar novērtējumu par cietušajiem šajos gadījumos un sadalījumu pa vecuma grupām. Lai aptvertu visus iespējams saistītos gadījumus, TAT savā datu apkopošanā un analizē pielietoja "Identificēto anafilaktiskās reakcijas, paaugstinātas jutības riska gadījumu" kombinēto meklēšanu.

Attiecībā uz alerģiskām reakcijām kopš fuzafungīna ieviešanas (no 1963. gada līdz 2015. gada 31. augustam) kopā spontāni tika fiksēti 717 viegli un smagi gadījumi, kuros iesaistīti pacienti ar šā produkta iedarbību. Šie 717 gadījumi veido 65,1% no visiem TAT drošuma datubāzē atrodamiem ziņojumiem par fuzafungīnu. Šie 717 spontānie alerģiskās reakcijas gadījumi kopā ietver 1065 ADR, kas attiecas uz alerģiskām reakcijām.

ADR tiek iedalītas šādi:

- aizdusa – 16,4% no paaugstinātas jutības ADR (15,0% saistīti ar smagām ADR),
- klepus – 10,6% (3,1%),
- nieze – 5,8% (4,8%),

<sup>1</sup> *Chabolle F.* Fuzafungīnu saturoša inhalatora izmēritu devu efektivitāte novērota 7 dienas (4 pūtienu rīklē un 4 pūtienu degunā 4 reizes dienā), ārstējot akūto rinofaringītu pieaugušajiem. Placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 1999. gada izpētes ziņojums [NP07224]

<sup>2</sup> *Eccles R.* Akūta infekcioza rinofaringīta ārstēšana ar fuzafungīnu (8 pūtienu 4 reizes dienā degunā un rīklē novērojumi, kas veikti 7 dienas). Dubultakls placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 2000. gada izpētes ziņojums [NP07760]

<sup>3</sup> *Bouter K.* Akūta infekcioza rinofaringīta 7 dienu ilga ārstēšana ar fuzafungīnu (1,0 mg x 4 dienā): dubultakls placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 2002. gada izpētes ziņojums [NP08516]

<sup>4</sup> *Cuénant G.* *Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Locabiotol aerosola vērtīgums rinosinusīta Rinoloģijā* 1988;5:69-74. [PE0009523]

- izsitumi – 4,7% (2,1%),
- nātrene – 4,5% (4,6%),
- bronhu spazmas – 3,9% (8,1%),
- angioneirotiskā tūska – 3,8% (7,7%).

Vairākumā gadījumu (62,8%) starplaiks no ārstēšanās sākuma līdz brīdim, kad parādījās pirmās alerģiskās pazīmes un simptomi, liecināja par fuzafungīna iespējamo cēlonību paaugstinātas jutības reakcijai (t.i. 24 stundu laikā).

*PRAC* norādīja, ka fuzafungīna pēcreģistrācijas pielietojuma laikā kopš tā pirmās TA ir bijuši 6 letāli gadījumi. No tiem 5 gadījumi ir bijuši saistīti ar paaugstinātu jutīgumu, sestais gadījums ir toksiskā šoka sindroma gadījums, kuru, ņemot vērā notikumu gaitu, iespējams izraisīja pacienta iepriekš gūta trauma. No 5 letālajiem gadījumiem, kas saistīti ar alerģisku reakciju, fuzafungīna cēlonību gan TAT, gan *PRAC* novērtēja kā "ticamu" 3 gadījumos un kā "maz ticamu" 2 gadījumos.

*PRAC* norādīja, ka letālie un smagie gadījumi tika fiksēti visās vecuma grupās un ka tādēļ nepastāvēja mierinājums, ka medikamenta lietošanas ierobežošana noteiktās vecuma grupās būtu efektīva riska mazināšanā.

*PRAC* uzskatīja, ka fuzafungīna lietošana izsmidzināšanai uz mutes gļotādas un degunā ir saistīta ar smagām alerģiskām blakusparādībām, dažkārt nāvējošām. Paaugstināta jutība, tai skaitā anafilaktiskās reakcijas, kuras rodas īsā laika posmā, var uzskatīt par risku, kas saistīts ar fuzafungīna lietošanu. Turklāt bažas izraisīja arī palīgvielu loma alerģisko reakciju izraisīšanā.

Atzīstot, ka pacienti, kuru slimības vēsturē ir bijusi alerģija, ir pakļauti lielākam alerģiskas reakcijas rašanās riskam, *PRAC* ņēma vērā arī to, ka smagas alerģiskas reakcijas, ieskaitot dzīvību apdraudošas, pat nāvējošas, radās arī pacientiem, kuriem iepriekš alerģija nav bijusi.

Balstoties uz datiem no spontānajiem ziņojumiem un no citiem avotiem pieejamās drošuma informācijas, *PRAC* kopumā uzskata, ka fuzafungīna lietošana ir saistīta ar smagiem alerģiskas reakcijas gadījumiem, alerģijai rodoties īsā laika posmā, kura var būt nāvējoša. Smagie un letālie gadījumi skar dažādu vecuma kategoriju pacientus; kontraindikācijas pacientiem vecumā līdz 12 gadiem un pacientiem ar iepriekš pastāvējušu alerģiju nenovērsīs smagus vai dzīvību apdraudošus gadījumus. Diskusiju laikā tika apsvērti arī citi TAT piedāvātie riska mazināšanas pasākumi, piemēram, papildu precizējumi produkta informācijā (vēl lielāka indikāciju ierobežošana un papildu kontraindikācijas, ārstēšanas ilguma ierobežošana, īpašā brīdinājuma un lietošanas piesardzības teksta papildināšana ar vārdu "neieelpot", palīgvielu ierobežošana), paziņojumu materiāli (Tiešais profesionālais veselības aprūpes ziņojums) un izplatīšanas ierobežošana tikai ar receptēm. Balstoties uz drošuma datiem, kas iegūti no datiem par pēcreģistrācijas pielietojumu, *PRAC* uzskata, ka TAT piedāvātie riska mazināšanas pasākumi nespētu pienācīgi samazināt smagu blakusparādību rašanās risku, ņemot vērā, ka nevar paredzēt paaugstinātas jutības smaguma pakāpi.

Turklāt fuzafungīna iedarbības mehānisms ir neskaidrs un, lai gan TAT apgalvo, ka tas galvenokārt ir saistīts ar pretiekaisuma darbību, šim savienojumam ir bakteriostatiska iedarbība, un tas ir klasificēts kā antibiotisks savienojums (proti, zāļu aprakstā Farmakoterapeitiskā grupa ir uzskaitīta kā elpceļu, rīkles preparāts / antibiotika, ATĶ kods: R02A B03). Tādēļ potenciālā mikrobu rezistence pret fuzafungīnu ir vēl viena neskaidrība, jo nav pietiekamu datu, lai šādu iespējamo risku novērtētu.

Kopumā *PRAC* nav pieņemams smago alerģisko reakciju, tai skaitā letālo gadījumu skaits uz vīrusu izcelsmes vieglas formas un pašierobežojušu saslimšanu fona.

## **Iedarbīgums**

### Darbības mehānismi

*PRAC* ņēma vērā visu pieejamo informāciju, kas tika iesniegta attiecībā uz fuzafungīna darbības mehānismu. TAT fuzafungīnu apsprieda galvenokārt kā antibiotiku. TAT tā iedarbīgumu raksturoja ar tā bakteriostatiskajām īpašībām.

Attiecībā uz pretmikrobu darbību TAT iesniedza vairākus pētījumus, kuros tika sniegti dati par fuzafungīna minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK) virknē klīnisko izolātu (baktēriju sugas un sēnes), apgalvojot, ka pēc fuzafungīna lietošanas novērotajās MIK nebija būtisku izmaiņu. *PRAC* norādīja, ka ne *EUCAST* (Eiropas Antibakteriālās uzņēmības pārbaucēju komiteja) Eiropā, ne *CLSI* (Klīnisko un laboratorijas standartu institūts) ASV nenoteica fuzafungīna uzņēmības interpretēšanas kritērijus (mikroorganismu noturības klasifikācijas robežas). Tika norādīts arī tas, ka laikā, kad *EUCAST* iesaka attiecībā uz āriģi lietojamiem līdzekļiem izmantot epidemioloģiskās robežvērtības (*ECOFF*), jo īpaši gadījumos, kad nav pieejamas mikroorganismu noturības klasifikācijas robežas, *EUCAST* mājaslapā *ECOFF* fuzafungīnam nav pieejamas.

Procedūras turpmākā stadijā TAT pārdēvēja fuzafungīnu par galvenokārt pretiekaisuma medikamentu akūta (un galvenokārt vīrusa tipa) rinofaringīta simptomu novēršanai. Tā bakteriostatiskās īpašības TAT norādīja kā papildu iedarbību. TAT iesniedza laboratorijas datus par fuzafungīna pretiekaisuma iedarbību, apgalvojot, ka fuzafungīna pretiekaisuma darbības mehānisms ir sarežģīts (kā, piemēram, ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 un *TNF- $\alpha$*  inhibēšana ar cilvēka alveolāru makrofāģiem). Laboratoriskos datus un datus par dzīvīem organismiem kopumā var uzskatīt par fuzafungīna pretiekaisuma iedarbību apliecināšiem datiem, kaut gan fuzafungīna pretiekaisuma iedarbības mehānisms ir sarežģīts un paliek nezināms.

Pamatojoties uz minētajiem datiem, *PRAC* norādīja uz neskaidrībām par pretiekaisuma un pretbaktēriju darbības mehānismiem.

Lai gan TAT fuzafungīna prebakteriālo iedarbību pasniedz kā pretiekaisuma iedarbību veicinošu efektu, *PRAC* uzskata, ka pretbakteriālo iedarbību var uzskatīt par potenciālu risku, jo nevar izslēgt iespēju, ka medikaments varētu izraisīt mikrobu rezistenci un iejaukties rīkles mikroflorā. *PRAC* uzskata, ka, ārstējot ar antibiotikām augšējo elpceļu trakta infekcijas, kuras galvenokārt izraisa vīrusi, nevar izslēgt mikrobu rezistences selekcijas risku. Tāpat nevar izslēgt savstarpējās rezistences risku.

### Klīniskā efektivitāte

*PRAC* izskatīja visu pieejamo informāciju, kas tika iesniegta attiecībā uz fuzafungīnu saturošo medikamentu klīnisko efektivitāti.

Fuzafungīns šobrīd ir paredzēts kā lokāls antibakteriāls un pretiekaisuma līdzeklis pret slimībām augšējos elpceļos (sinusīts, rinīts, rinofaringīts, angīna, laringīts), kuru ieelpo parastās devās pa 500 mikrogramiem ik pēc 4 stundām katrā nāsī vai izsmidzina mutē.

TAT iesniedza pētījumus par rinofaringīta, rinosinusīta, faringīta, laringīta stadiju pēc tonsilektomijas un augšējo elpceļu infekcijām vispār.

Saskaņā ar 3 galvenajiem pētījumiem (*Chabolle*, 1999<sup>5</sup>, *Eccles* 2000<sup>6</sup> un *Bouter*, 2002<sup>7</sup>) un to apkopojošo analīzi (*Grouin* 2003<sup>8</sup>) fuzafungīns tika uzrādīts kā pārāks par placebo akūta

<sup>5</sup> *Chabolle F.* Fuzafungīnu saturoša inhalatora izmēritu devu efektivitāte novērota 7 dienas (4 pūtieņi rīklē un 4 pūtieņi degunā 4 reizes dienā), ārstējot akūto rinofaringītu pieaugušajiem. Placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 1999. gada izpētes ziņojums [NP07224]

rinofaringīta indicēšanai attiecībā uz deguna simptomu attīstības rādītājiem pēc 4 dienu ārstēšanas pieaugušajiem. Pamatojoties uz iesniegtajiem pētījumiem, 4. ārstēšanas dienā pastāv apmēram 1,8 reizes lielāka varbūtība, ka pacientam no fuzafungīna grupas būs uzlabojumi no sākuma stadijas (simptomu mazināšanās) salīdzinājumā ar pacientu no placebo grupas.

Tomēr *PRAC* norādīja uz vairākiem metodoloģiskiem izaicinājumiem, pētījumu ierobežojumiem esot saistītiem ar reģistrācijas laikā pastāvošajiem standartiem. Kaut arī 4. dienā uzrādījās daļēja iedarbība, *PRAC* uzskata, ka galarezultāti nebija klīniski pilnvērtīgi; 7. dienā netika identificētas nekādas izmaiņas, un produkts nebija pārāks par placebo. Pētījumi tika izstrādāti, lai novērotu efektivitāti 7. dienā, bet šajā laikā neuzrādīja nekādu efektivitāti.

Attiecībā uz pediatrijas datiem *PRAC* pieprasīja Pediatrijas komitejas (*PDCO*) konsultāciju. *PDCO* apšaubīja šā produkta vietu vīrusa izraisītu augšējo elpceļu saslimšanu ārstēšanas medikamentu vidū un secināja, ka literatūrā izklāstītā informācija par ierobežoto iedarbības efektivitāti nenorādīja uz fuzafungīna dažādo klīnisko interesi attiecībā uz dažādām pediatrikajām vecuma grupām.

Pamatojoties uz *PDCO* nostāju, *PRAC* secināja, ka fuzafungīnu saturošo medikamentu izsmidzināšanai uz mutes gļotādas un degunā efektivitātes dati attiecībā uz pediatrijas pacientiem ir nepilnīgi.

Izskatot sniegtos datus par citām indikācijām (papildus rinofaringītam), *PRAC* uzskata, ka attiecībā uz visām šīm indikācijām klīniskās iedarbības kvalitāte ir ļoti zema.

Turklāt Reveiz *et al.* (2015) Kohrana (*Cochrane*) apskatā fuzafungīns vai fuzafungīns kopā ar klaritromicīnu pieaugušo akūta laringīta gadījumā bija daudz efektīvāks par neārstēšanu piektajā dienā, bet 8. un 28. dienā netika konstatētas nekādas atšķirības. *PRAC* piekrīt autora secinājumam, ka fuzafungīna panāktie rezultāti neatbilst klīniskajai praksei.

*PRAC* apliecināja, ka nevarēja tikt iesniegta speciāla informācija par fuzafungīna efektivitāti attiecībā uz dokumentētām piogēnu (pyogenes) streptokoka vai zaļās nokrāsas (viridans) streptokoka izraisītām infekcijām.

Veicot novērtējumu, *PRAC* norādīja arī uz to, ka TAT ziņoja, ka pieejamajā informācijā vairs nav tonsilīta vai laringīta indikāciju; tāpat TAT apstiprināja, ka ir sniegti visi pieejamie dati un ka tie nespēs sniegt vairāk informācijas, lai uzskatāmi parādītu fuzafungīna klīnisko drošumu un iedarbību augšējo elpceļu slimību ārstēšanā.

*PRAC* pieprasīja *CHMP* Zinātniski konsultatīvās grupas (*SAG*) konsultāciju par preparātiem infekciju profilaksei un ārstēšanai. *SAG* piekrita, ka par spīti daļējiem pierādījumiem par fuzafungīna antibiotisko un pretiekaisuma efektivitāti pierādījumi no klīniskajiem izmēģinājumiem bija vāji.

Balstoties uz minēto un viedokļiem, ko puda *CHMP SAG* eksperti par preparātiem infekciju profilaksei un ārstēšanai, kopumā *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par efektivitāti, ieskaitot datus, kas kļuva pieejami kopš sākotnējās tirdzniecības atļaujas izsniegšanas, liecināja par tikai daļēju lokālā fuzafungīna efektivitāti atbilstoši tā apstiprinātajām indikācijām, kas neatspoguļojas uzlabojumos pacientiem pašreizējās ārstnieciskās stratēģijas un par augšējo elpceļu slimībām apgūto zināšanu kontekstā.

---

<sup>6</sup> Eccles R. Akūta infekcioza rinofaringīta ārstēšana ar fuzafungīnu (8 pūtienu 4 reizes dienā degunā un rīklē novērojumi, kas veikti 7 dienas). Dubultakls placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 2000. gada izpētes ziņojums [NP07760]

<sup>7</sup> Bouter K. Akūta infekcioza rinofaringīta 7 dienu ilga ārstēšana ar fuzafungīnu (1,0 mg x 4 dienā): dubultakls placebo-kontrolēts paralēlo grupu pētījums. 2002. gada izpētes ziņojums [NP08516]

<sup>8</sup> Grouin J.M., 2003, Akūta infekcioza rinofaringīta ārstēšana ar fuzafungīnu(1,0 mg x 4 dienā): apkopotā analīze par trīs dubultakliem placebo-kontrolētiem paralēlo grupu pētījumiem. [NP08539]

## Vispārējais secinājums

*PRAC* izskatīja visus pieejamos datus, kas tika iesniegti attiecībā uz fuzafungīnu saturošo medikamentu klīnisko efektivitāti un drošumu. *PRAC* ņēma vērā arī viedokļus, ko pauda tādi eksperti kā CHMP Zinātniski konsultatīvā grupa (*SAG*) par preparātiem infekciju profilaksei un ārstēšanai un Pediatrijas komiteja (*PDCO*).

*PRAC* uzskatīja, ka fuzafungīnu saturošo medikamentu lietošana izsmidzināšanai uz mutes gļotādas un degunā ir saistīta ar smagām paaugstinātas jutības (tai skaitā alerģiskām) reakcijām, ieskaitot letālus gadījumus, tām rodoties īsā laika posmā.

Pašreizējie riska mazināšanas pasākumi (indikāciju sašaurināšana līdz akūtam rinofaringītam un papildu kontraindikācijas) ir uzskatāmi par nepietiekamiem, lai mazinātu smagu paaugstinātas jutības reakciju rašanās risku. Diskusiju laikā tika apsvērti arī tādi riska mazināšanas pasākumi, kā, piemēram, papildu precizējumi produkta informācijā (vēl lielāka indikāciju ierobežošana un kontraindikācijas, ārstēšanas ilguma ierobežošana, īpašā brīdinājuma un lietošanas piesardzības teksta papildināšana ar vārdu "neieelpot", palīgvielu ierobežošana), paziņojumu materiāli (Tiešais profesionālais veselības aprūpes ziņojums) un tādēļ arī izplatīšanas ierobežošanu tikai ar receptēm. *PRAC* uzskatīja, ka TAT piedāvātie riska mazināšanas pasākumi nepietiekoši samazinās smagu blakusparādību rašanās riskus.

Turklāt pieejamie dati par efektivitāti liecināja tikai par daļēju efektivitāti atbilstoši uzrādītajām lokālā fuzafungīna indikācijām attiecībā uz rinofaringītu, kas neatspoguļojas uzlabojumos pacientiem pašreizējās ārstnieciskās klīniskās prakses kontekstā.

Turklāt *PRAC* norādīja arī uz neskaidrībām saistībā ar pretbaktēriju un pretiekaisuma iedarbības šķietamajiem mehānismiem, un nevar izslēgt mikrobu rezistences iestāšanos.

Ārstējot ar antibiotikām augšējo elpceļu trakta infekcijas, kuras galvenokārt izraisa vīrusi, nevar izslēgt mikrobu rezistences selekcijas risku. Tāpat nevar izslēgt savstarpējās rezistences risku.

Turklāt *PRAC* uzskata, ka attiecībā uz visām pārējām indikācijām klīnisko pierādījumu kvalitāte ir ļoti zema. Veicot novērtējumu, *PRAC* norādīja arī uz to, ka TAT ziņoja, ka pieejamajā informācijā vairs nav tonsilīta vai laringīta indikāciju; tāpat TAT apstiprināja, ka ir sniegti visi pieejamie dati un ka tie nespēs sniegt vairāk informācijas, lai uzskatāmi parādītu fuzafungīna klīnisko drošumu un iedarbību augšējo elpceļu slimību ārstēšanā.

Pienācīgi ņemot vērā minēto medikamentu ārstniecisko efektivitāti, *PRAC* secināja, ka uz mutes gļotādas un degunā izsmidzināmā fuzafungīna riska un ieguvuma samērs nav labvēlīgs saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu drošuma apsvērumu dēļ saistībā ar smagām, iespējams letālām paaugstinātas jutības reakcijām pašierobežojošā stāvokļa ierobežotās klīniskās efektivitātes kontekstā. *PRAC* uzskatīja, ka novērtējuma laikā piedāvātie un apspriestie riska mazināšanas pasākumi nebija pietiekami riska samazināšanai.

Tādēļ *PRAC* secināja, ka uz mutes gļotādas un degunā izsmidzināmā fuzafungīna riska un ieguvuma samērs nav labvēlīgs.

*PRAC* nevarēja identificēt nevienu iespējamo pasākumu vai noteikumu, kuru izpildot, varētu panākt pozitīvu fuzafungīna riska un ieguvuma samēru kādā no tā pašreizējām indikācijām. Tādēļ *PRAC* secināja, ka vairāk ir attaisnojama atsaukšana, nekā apturēšana.

Turklāt *PRAC* ieteica pienācīgā kārtā izdot atbilstošus paziņojumus.

## **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par fuzafungīnu saturošiem medikamentiem izsmidzināšanai uz mutes gļotādas un degunā (skatīt I pielikumu).
- *PRAC* izskatīja visus iesniegtos datus par izsmidzināšanai uz mutes gļotādas un degunā paredzēto fuzafungīnu saturošo medikamentu drošumu un efektivitāti, ieskaitot iesniegumus no tirdzniecības atļauju turētājiem un viedokļus, ko pauda tādi eksperti, kā *CHMP* Zinātniski konsultatīvā grupa (*SAG*) par preparātiem infekciju profilaksei un ārstēšanai un *Pediatrics* komiteja (*PDCO*).
- *PRAC* norādīja, ka ir ziņots par smagām, dzīvībai bīstamām paaugstinātas jutības (tai skaitā alerģiskām) reakcijām, lietojot fuzafungīnu izsmidzināšanai uz mutes gļotādas vai degunā, ieskaitot letālus gadījumus, ar ātru reakcijas parādīšanos (pat pēc pirmās devas).
- *PRAC* pēc pieejamo datu izpētes uzskata, ka fuzafungīns vieglas formas un pašierobežojošu saslimšanu kontekstā ir saistīts ar smagu paaugstinātas jutības (tai skaitā alerģisku) blakusparādību rašanās palielinātu risku, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kuras var būt dzīvībai bīstamas un nāvējošas. Turklāt, kaut arī nav pietiekamu pierādījumu, lai secinātu, ka pastāv iespējams risks izraisīt bakteriālu rezistenci, nevar izslēgt savstarpējās rezistences risku.
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par efektivitāti, ieskaitot datus, kas kļuva pieejami kopš sākotnējās tirdzniecības atļaujas izsniegšanas, un secināja, ka fuzafungīna labvēlīga iedarbība visās apstiprinātajās indikācijās ir vāja un šāda iedarbība nav klīniski pilnvērtīga.
- *PRAC* uzskatīja, ka novērtēšanas laikā apspriestie riska mazināšanas pasākumi, ieskaitot vēl lielāku indikāciju ierobežošanu un papildu kontrindikācijas, ārstēšanas ilguma ierobežošanu, īpaša brīdinājuma un lietošanas priekšnoteikumu pievienošanu, palīgvielu ierobežošanu, Tiešo profesionālo veselības aprūpes ziņojumu un izplatīšanas ierobežošanu vienīgi ar receptēm, pietiekoši nesamazinātu smagu paaugstinātas jutības (tai skaitā alerģisku) reakciju rašanās risku.
- Turklāt *PRAC* nevarēja identificēt nevienu iespējamo pasākumu vai noteikumu, kuru izpildot, varētu panākt pozitīvu fuzafungīna riska un uzlabojuma izraisīšanas attiecību kādā no tā pašreizējām indikācijām. Tādēļ *PRAC* secināja, ka vairāk ir attaisnojama atsauksana, nekā apturēšana.

Rezultātā *PRAC* secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu

- a. zāles ir kaitīgas un
- b. riska un ieguvuma samērs nav labvēlīgs.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *PRAC* iesaka atsaukt tirdzniecības atļaujas visiem I pielikumā minētajiem medikamentiem.

## **CMDh nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.