

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Fusafungine huwa depsipectid antibatterjali prodott mir-razza 437 ta' *Fusarium lateritium*. Fusafungine, użat fil-forma ta' sprej, huwa indikat fil-kura lokali antibatterjali u anti-infjammatorja ta' mard fil-passaġġi tal-arja respiratorji ta' fuq (sinużite, rinite, rinofaringite, angina, laringite), jittiehed man-nifs fid-dożi tas-soltu ta' 500 mikrogramma kull 4 sigħat f'kull minħar jew permezz tal-ħalq.

L-ewwel Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MA) fl-UE nġatat fil-5 ta' April 1963. Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq validi ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine għall-użu orali, għall-użu għal membrana mukuża tal-ħalq u nażali attwalment disponibbli fi 19-il Stat Membru (ara Anness I).

Fil-kuntest ta' attivitajiet tad-detezzjoni tas-sinjali, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine għall-użu għal membrana mukuża tal-ħalq u nażali nnota żieda fir-rata ta' rapportar tar-reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) inkluż reazzjonijiet allergiċi. Fid-dawl tal-informazzjoni ġdida disponibbli, varjazzjoni tat-Tip II, sabiex taġġorna l-informazzjoni tal-prodott dwar dan ir-riskju, ġiet ippreżentata mill-MAH f'Settembru 2014 fl-Istati Membri.

Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi, il-MAH ippropona diversi miżuri għat-tnaqqis tar-riskju (RMMS) fi ħdan il-varjazzjoni msemmija hawn fuq inkluż estensjoni tal-kontroindikazzjoni eżistenti fit-tfal (permezz ta' restrizzjoni tal-limitu tal-età minn inqas mill-età ta' 30 xahar għal inqas minn 12-il sena) u l-introduzzjoni ta' controindikazzjoni rigward l-użu f'pazjenti b'tendenzi allergiċi u bronkospazmu. Il-MAH ippropona wkoll li jżid rakkomandazzjoni sabiex iwaqqaf il-kura f'każ ta' reazzjonijiet allergiċi u sabiex iħassar waħda mill-indikazzjonijiet.

Madankollu abbażi tal-evidenza ta' reazzjonijiet allergiċi rrapportati fit-tfal ta' 12-17-il sena kif ukoll fil-popolazzjoni adulta, l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Taljana (NCA) ikkunsidrat li t-tħassib ewlieni dwar is-sigurtà msemmija hawn fuq mhux ser ikun ikkontrollat b'mod sħiħ fil-prattika klinika minkejja l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju fis-sehħ.

Barra minn hekk, l-Italja kellha tħassib fir-rigward tal-benefiċċju ta' fusafungine fl-indikazzjonijiet approvati tagħha. Dan kien ibbażat fuq reviżjoni ta' Cochrane riċenti (Revez, et al, 2015) li kkonkludiet li r-riżultati miksuba minn fusafungine ma kinux rilevanti fil-prattika klinika, u li l-antibijotiċi dehru li ma kellhomx benefiċċji fil-kura ta' laringite akuta fl-adulti li jistgħu ma jkunux oġġa mir-riskju ta' avvenimenti avversi u konsegwenzi negattivi għal mudelli ta' reżistenza għall-antibijotiċi. Ma setgħux jiġu identifikati aktar studji sabiex juru l-effikaċja ta' fusafungine fl-indikazzjonijiet attwali tiegħu. Dan kien ibbażat fuq il-fatt li, fl-istat attwali ta' għarfien, l-istudji disponibbli li jappoġġjaw id-data tal-effikaċja dwar fusafungine jistgħu ma jissodisfawx kompletament ir-rekwiżiti sabiex juru l-effikaċja b'mod partikolari fir-rigward ta' infezzjonijiet sostnuti minn *Streptococcus pyogenes* jew *Streptococcus viridans*.

Għaldaqstant, fis-6 ta' April 2015 l-NCA Taljana (AIFA) tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u talbet lill-PRAC sabiex jivvaluta l-impatt tat-tħassib t'hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine fl-indikazzjonijiet u l-gruppi tal-età kollha, u sabiex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fit-22 ta' Frar 2016 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Sigurtà

Il-PRAC irreveđa d-data disponibbli kollha ppreżentata fir-rigward tas-sigurtà klinika ta' prodotti li fihom fusafungine. Abbażi tal-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, it-tħassib ewlieni dwar is-sigurtà ta' fusafungine huwa r-reazzjonijiet allergiċi serji.

Data ta' sigurtà minn provi kliniċi

Fusafungine għall-użu għal membrana mukuża tal-ħalq u nażali kien studjat f'diversi studji kliniċi. Il-MAH ipprovdva:

- 5 studji kliniċi fl-adulti inkludew 3 studji pivotali dwar ir-rinofaringite akuta u (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² and Bouter, 2002³) u 2 studji ta' appoġġ randomizzati, double-blind, ikkontrollati mill-plaċebo dwar ir-rinosinuzite (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) u,
- studju wieħed fit-tfal (double-blind, ikkontrollat mill-plaċebo, randomizzat, f'515-il tifel/tifla, fl-età ta' 8-12-il sena, b'rinofaringite akuta, Januszewicz 2002).

L-esponiment totali stmat ta' fusafungine kien ta' 727 pazjent.

Fl-istudji kliniċi (Chabolles, Eccles and Bouter) mwettqa fl-adulti, figuri mhux konsistenti kienu pprovduti rigward il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, l-ebda avveniment ma kien serju. Il-PRAC innota li provi kliniċi b'numri limitati ta' pazjenti ma jistgħux jintużaw sabiex jiddeterminaw l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi rari.

Data ta' sigurtà minn rapporti spontanji

Minbarra d-data minn provi kliniċi, il-PRAC irreveđa d-data minn rapporti spontanji pprovduti mill-MAH.

Il-MAH kien mitlub jipprovdvi reviżjoni kumulattiva tar-rapporti tal-każijiet kollha, kemm serji kif ukoll mhux serji, flimkien ma' valutazzjoni tal-kawżalità għal każi serji u stratifikazzjoni permezz tal-età kif ukoll analiżi dwar l-età u s-sess tal-pazjent, indikazzjoni dwar l-użu, it-tul ta' żmien u d-doża, iż-żmien għall-bidu, ir-riżultat, is-serjetà, il-medicini u l-mard konkomitanti, l-istorja medika rilevanti jew kwalunkwe fattur ieħor. Il-PRAC talab lill-MAH sabiex janalizza l-każijiet b'riżultat fatali fid-dettall flimkien mal-valutazzjoni tal-kawżalità tagħhom u l-istratifikazzjoni permezz tal-età. Sabiex jinkludi l-każijiet kollha possibbli ta' referenza, il-MAH uża t-ftittxija kkombinata ta' "Avvenimenti ta' Riskju Identifikati Sensittività eċċessiva għal reazzjoni anafilattika" għall-ġbir tad-data u l-analiżi tagħha.

Fir-rigward tar-reazzjonijiet allergiċi, ġie rrapportat total ta' 717-il każ mhux serju u serju b'mod spontanju f'pazjenti esposti għal fusafungine sa mit-tnedija tal-prodott (mill-1963 sal-31 ta' Awwissu 2015). Dawn is-717-il każ jirrappreżentaw 65.1% tar-rapporti kollha għal fusafungine li jinsabu fil-baži tad-data tas-sigurtà tal-MAH. Is-717-il każ spontanju ta' reazzjoni allergika inkluda total ta' 1,065 ADRs li jirreferu għal reazzjonijiet allergiċi.

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. Rapport ta' studju, 1999 [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. Rapport ta' studju, 2000 [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. Rapport ta' studju, 2002 [NP08516]

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Valur ta' Locabiotol Aerosol fir-Rinoloġija tar-rinosinuzite 1988;5:69-74. [PE0009523]

Id-distribuzzjoni tal-ADRs hija kif ġejja:

- dispnea – 16.4% ta' ADRs ta' sensitività eċċessiva (15.0% fir-rigward ta' ADRs serji),
- sogħla – 10.6% (3.1%),
- prurite – 5.8% (4.8%),
- raxx – 4.7% (2.1%),
- urtikarja – 4.5% (4.6%),
- bronkospazmu – 3.9% (8.1%),
- anġjodema – 3.8% (7.7%).

Fil-maġġoranza tal-każijiet (62.8%), l-intervall taż-żmien mill-esponiment sal-bidu tal-ewwel sinjali u sintomi ta' episodji allergiċi wera l-probabilità tal-kawżalità ta' fusafungine fir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (jiġifieri fi żmien 24 siegħa).

Il-PRAC innota li kien hemm 6 każijiet fatali rrapportati wara t-tqegħid fis-suq sa mill-ewwel MA ta' fusafungine. Minn dawn, 5 każijiet kienu relatati ma' sensitività eċċessiva, is-sitt każ huwa każ ta' sindrome ta' xokk tossiku, li abbażi tal-kors tal-avvenimenti kien probabbilment ikkawżat mit-trauma preċedenti tal-pazjent. Mill-5 każijiet fatali relatati ma' reazzjoni allergika, kawżalità b'fusafungine ġiet ivvalutata kemm mill-MAH kif ukoll mill-PRAC bħala "probabbli" fi 3 każijiet u "improbabbli" f'2 każijiet.

Il-PRAC innota li l-każijiet fatali u serji kienu rrapportati fil-gruppi tal-età kollha u li fid-dawl ta' dan, ma kienx hemm riassigurazzjoni li r-restrizzjoni tal-użu għal ċerti gruppi tal-età ser ikun effettiv fit-tnaqqis tar-riskju.

Il-PRAC ikkunsidra li l-użu ta' fusafungine għall-użu għal membrana mukuża tal-ħalq u nażali huwa assoċjat ma' reazzjonijiet allergiċi avversi serji xi kultant fatali. Is-sensitività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi li jfeġġu ftit żmien tista' titqies bħala riskju relatat mal-użu ta' fusafungine. Barra minn hekk, qam ukoll tħassib fir-rigward tar-rwol tal-eċċipjenti fl-okkorrenza tar-reazzjonijiet allergiċi.

Filwaqt li jagħraf li l-pazjenti bi storja medika ta' allergija huma f'riskju ogħla li jiżviluppaw reazzjoni allergika, il-PRAC ikkunsidra wkoll li r-reazzjonijiet allergiċi serji inkluż dawk ta' theddida għall-ħajja anke fatali sehħew ukoll f'pazjenti mingħajr storja medika ta' allergija.

B'mod ġenerali, abbażi tad-data minn rapporti spontanji u informazzjoni dwar is-sigurtà disponibbli minn sorsi oħra, il-PRAC ikkunsidra li l-użu ta' fusafungine huwa assoċjat ma' każijiet serji ta' reazzjonijiet allergiċi, li potenzjalment ifeġġu fi ftit żmien, li jistgħu jkunu fatali. Il-każijiet serji u fatali jikkonċernaw pazjenti ta' firxiet tal-età differenti; il-kontra-indikazzjonijiet għal pazjenti taħt l-età ta' 12-il sena u pazjenti bi storja ta' allergija mhux ser jipprevjenu avvenimenti severi jew ta' theddida għall-ħajja. Aktar miżuri għat-tnaqqis tar-riskju, kif propost mill-MAH, bħal emendi addizzjonali għall-informazzjoni tal-prodott (aktar restrizzjoni tal-indikazzjoni u kontroindikazzjonijiet addizzjonali, limitazzjoni tat-tul taż-żmien tal-kura, żieda tal-kliem 'tiħux nifs' fi twissija speċjali u prekawzjonijiet għall-użu, limitazzjoni tal-eċċipjenti), materjal ta' komunikazzjoni (Komunikazzjoni diretta tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa) u restrizzjoni għar-riċetta tat-tabib biss kienu wkoll ikkunsidrati waqt id-diskussjonijiet. Abbażi tad-data dwar is-sigurtà mid-data ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskji proposti mill-MAH mhumiex sejrin ikunu kapaċi jnaqqsu r-riskji ta' reazzjonijiet avversi severi b'mod xieraq meta wieħed iqis li s-severità ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ma tistax tiġi prevista.

Barra minn hekk, il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' fusafungine mhuwiex ċar, u waqt li l-MAH isostni li huwa relatat b'mod predominanti ma' attività antiinfjammatorja, il-kompost għandu attività batterjostatika u kien ikklassifikat bħala kompost antibijotiku (eż. fl-SmPC, il-grupp Farmakoterapewtiku huwa elenkat bħala Sistema Respiratorja, preparazzjonijiet tal-Griżmejn/Antibijotiċi, kodiċi ATC: R02A B03). Għaldaqstant, il-potenzjal għar-reżistenza mikrobjali għal fusafungine huwa incertezza oħra, minħabba li mhemmx biżżejjed data sabiex tivvaluta dan ir-riskju potenzjali.

B'mod ġenerali, in-numru ta' reazzjonijiet allergiċi serji inkluż il-każijiet fatali mhuwiex aċċettabbli għall-PRAC fil-kuntest ta' marda ħafifa ta' natura limitata fiha nnifisha, ġeneralment ta' etjoloġija virali.

Effikaċja

Mekkaniżmi ta' azzjonijiet

Il-PRAC ikkunsidra d-data disponibbli kollha pprezentata fir-rigward tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' fusafungine. Il-MAH iddiskuta fusafungine primarjament bħala antibijotiku. L-effikaċja tiegħu kienet ipprezentata mill-MAH miksuba mit-tagħrif batterjostatiku tiegħu.

Fir-rigward tal-attività antimikrobjali, il-MAH ipprezenta diversi studji li jipprezentaw id-data tal-Koncentrazzjoni Inibitorja Minima (MIC) ta' fusafungine għal firxa wiesgħa ta' iżolati kliniċi (speċijiet batterjali u fungi), fejn sostna li ma kienx hemm bidla sinifikanti fl-MICs osservati wara l-esponiment ta' fusafungine. Il-PRAC innota li ma ġewx iddeterminati kriterji ta' interpretazzjoni dwar is-suxxettibbiltà stabbilita (valuri tal-limiti kliniċi) għal fusafungine mill-EUCAST (Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà) fl-Ewropa jew CLSI (Istitut ta' Kriterji Kliniċi u tal-Laboratorju) fl-Istati Uniti. Kien innotat li filwaqt li attwalment il-EUCAST qiegħed jirrakkomanda l-użu tal-valuri epidemjoloġiċi tal-qtugħ (ECOFFs) għal aġenti topiċi, b'mod partikolari meta l-valuri tal-limiti kliniċi mhumiex disponibbli, l-ECOFFs ta' fusafungine mhumiex disponibbli fuq is-sit web tal-EUCAST.

Aktar tard fil-proċedura, il-MAH reġa' ddefinixxa fusafungine bħala medicina anti-infjammatorja b'mod primarju għal serħan mis-sintomi għal rinofaringite akuta (u virali b'mod predominanti). Il-karatteristiċi batterjostatiċi tiegħu kienu pprezentati bħala attività addizzjonali mill-MAH. Il-MAH ipprezenta data in vitro rigward l-attività anti-infjammatorja ta' fusafungine li tissuggerixxi li l-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-attività anti-infjammatorja huwa kumpless (bħall-inibizzjoni tar-rilaxx ta' ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, u TNF- α permezz ta' makrofaġi alveolari tal-bniedem). Id-data in vitro u in vivo tista' tkun ġeneralment meqjusa bħala waħda ta' appoġġ tal-effett anti-infjammatorju ta' fusafungine għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-attività anti-infjammatorja ta' fusafungine huwa kumpless u jibqa' mhux magħruf.

Abbażi tad-data ta' hawn fuq, l-incertezzi fir-rigward tal-mekkaniżmi ta' azzjoni tal-effetti antiinfjammatorji u antibatterjali kienu nnutati mill-PRAC.

Filwaqt li l-effett antibatterjali ta' fusafungine huwa pprezentat mill-MAH bħala ta' benefiċċju għall-effett anti-infjammatorju, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-effett antibatterjali jista' jitqies bħala riskju potenzjali minħabba li ma jistax ikun eskluż li l-medicina tista' tinduċi reżistenza antimikrobjali u tinterferixxi mal-mikrobjota tal-griżmejn. Il-PRAC huwa tal-opinjoni li meta jiġu kkurati l-infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, fejn l-etjoloġija tagħhom hija primarjament virali, bl-antibijotiċi, ir-riskju tal-għażla tar-reżistenza antimikrobjali ma jistax jiġi eskluż. Ir-riskju ta' reżistenza inkroċjata lanqas ma jista' jiġi eskluż.

Effikaċja klinika

Il-PRAC irreveđa d-data disponibbli kollha ppreżentata fir-rigward tal-effikaċja klinika ta' prodotti li fihom fusafungine.

Fusafungine huwa attwalment indikat fil-kura lokali antibatterjali u anti-infjammatorja ta' mard fil-passaġġi tal-arja respiratorji ta' fuq (sinużite, rinite, rinofaringite, anġina, laringite), jittiehed man-nifs fid-dożi tas-soltu ta' 500 mikrogramma kull 4 sigħat f'kull minħar jew permezz tal-ħalq.

Il-MAH ippreżenta studji rigward ir-rinofariniġite, rinosinużite, faringite, laringite, l-istat wara t-tonsillettomija u URTI b'mod ġenerali.

Fusafungine intwera li kien superjuri fuq il-plaċebo fl-indikazzjoni dwar ir-rinofaringite akuta fir-rigward tal-evoluzzjoni tal-punteġġ tas-sintomu nażali wara 4 ijiem ta' kura fl-adulti fi tliet studji piviali Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ u Bouter, 2002⁷) u l-analiżi miġbura tagħhom (Grouin 2003⁸). Abbażi tal-istudji ppreżentati, f'jum 4 tal-kura, hemm bejn wieħed u ieħor ċans li huwa 1.8 drabi ogħla li l-pazjent adult fil-grupp ta' fusafungine jitjeb mil-linja bażi (serħan mis-sintomi) meta mqabbel mal-pazjent fil-grupp tal-plaċebo.

Madankollu ġew osservati diversi sfidi metodoloġiċi mill-PRAC, bil-limitazzjonijiet tal-istudji jkunu marbuta mal-istandards fiż-żmien tar-reġistrazzjoni. Għalkemm intweriet xi effikaċja f'jum 4, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-punti ta' tmiem ma kinux klinikament rilevanti; f'jum 7 ma ġewx identifikati differenzi u l-prodott ma kienx superjuri għall-plaċebo. L-istudji kienu mfassla sabiex jindirizzaw l-effikaċja f'jum 7 iżda ma wrewx effikaċja f'dak iż-żmien.

Fir-rigward tad-data pedjatrika, il-PRAC talab il-parir tal-Kumitat Pedjatriku (PDCO). Il-PDCO wera d-dubju tiegħu dwar il-post ta' dan il-prodott fl-armamentarju tal-kura ta' mard virali respiratorju fil-parti ta' fuq u kkonkluda li l-informazzjoni dwar l-effett ta' benefiċċju limitat fil-letteratura, ma ppuntax lejn interess kliniku differenti ta' fusafungine fis-sottogruppi varji tal-età pedjatrika.

Skont il-pożizzjoni tal-PDCO, il-PRAC ikkonkluda li d-data dwar l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine għall-użu oromukosali u nażali fil-popolazzjoni pedjatrika hija limitata.

Wara li kkunsidra d-data pprovduta għall-indikazzjonijiet l-oħrajn (ħlief għar-rinofaringita), il-PRAC kien tal-opinjoni li l-kwalità tal-evidenza klinika kienet baxxa ħafna għal dawn l-indikazzjonijiet.

Barra minn hekk, fir-reviżjoni Cochrane minn Reveiz *et al.* (2015), fusafungine jew fusafungine flimkien ma' clarithromycin f'laringite akuta fl-adulti kienu aktar effettivi minn l-ebda kura biss fil-ħames jum, iżda ma nstabux differenzi fil-jiem 8 u 28. Il-konklużjoni tal-awtur li r-riżultati miksubin minn fusafungine mhumiex rilevanti fil-prattika klinika hija appoġġjata mill-PRAC.

Il-PRAC fehem li informazzjoni speċifika dwar l-effikaċja ta' fusafungine f'infezzjonijiet dokumentati sostnuti minn *Streptococcus pyogenes* jew *viridans* ma tistax tiġi pprovduta.

Waqf il-valutazzjoni, il-PRAC innota wkoll li l-MAH stqarr li d-data disponibbli ma tappoġġjax aktar l-indikazzjonijiet tat-tonsillette u l-laringite; il-MAH ikkonferma wkoll li d-data disponibbli kollha ġiet ipprovduta u li ma jkunux kapaċi jipprovdu aktar data sabiex juru l-effikaċja klinika u l-benefiċċju ta' fusafungine fil-ġestjoni ta' mard fil-passaġġi tal-arja respiratorji ta' fuq.

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. Rapport ta' studju, 1999 [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. Rapport ta' studju, 2000 [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. Rapport ta' studju, 2002 [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. [NP08539]

II-PRAC talab il-parir tal-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika (SAG) tas-CHMP dwar l-Anti-Infettivi. Is-SAG qabel li minkejja xi evidenza li tappoġġja l-effetti antibijotiċi u anti-infjammatorji ta' fusafungine, l-evidenza minn provi kliniċi kienet dgħajfa.

B'mod ġenerali, abbażi ta' dak t'hawn fuq u l-opinjoni espressi mill-esperti tas-CHMP SAG dwar l-Anti-Effettivi, il-PRAC ikkunsidra li data dwar l-effikaċja disponibbli, inkluż id-data li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, uriet biss effikaċja limitata ta' fusafungine lokali fl-indikazzjonijiet approvati tiegħu li ma jsarrfux f'evidenza ta' benefiċċju għal pazjenti fil-kuntest attwali tal-istrateġija terapewtika u għarfien miksub dwar mard fil-passaġġi tal-arja respiratorji ta' fuq.

Konkluzjoni ġenerali

II-PRAC irreveda d-data disponibbli kollha ppreżentata fir-rigward tal-effikaċja klinika u sigurtà ta' prodotti li fihom fusafungine. II-PRAC ikkunsidra wkoll l-opinjoni espressi minn esperti bħall-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika (SAG) tas-CHMP dwar l-Anti-Infettivi u l-Kumitat Pedjatriku (PDCO).

II-PRAC ikkunsidra li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine għall-użu għal membrana oromukosali u nażali huwa assoċjat ma' reazzjonijiet (inkluż allergiċi) ta' sensittività eċċessiva serja inkluż każijiet fatali, li jfegġu fi ftit żmien.

Il-miżuri għat-tnaqqis tar-riskji attwali (restrizzjoni tal-indikazzjoni għal rinofaringite akura u kontroindikazzjoni addizzjonali) huma meqjusin insuffiċjenti sabiex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva. Aktar miżuri għat-tnaqqis tar-riskju bħal emendi addizzjonali għall-informazzjoni tal-prodott (aktar restrizzjoni tal-indikazzjoni u kontroindikazzjonijiet, limitazzjoni tat-tul taż-żmien tal-kura, żieda tal-kliem 'tiħux nifs' fi twissija speċjali u prekawzjonijiet għall-użu, limitazzjoni tal-eċċipjenti), materjal ta' komunikazzjoni (Komunikazzjoni diretta tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa) u restrizzjoni għar-riċetta tat-tabib biss kienu għaldaqstant ukoll ikkunsidrati waqt id-diskussjonijiet. II-PRAC kien tal-opinjoni li l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju proposti mill-MAH mhumiex sejrjn inaqqsu r-riskji ta' reazzjonijiet avversi serji b'mod suffiċjenti.

Barra minn hekk, id-data tal-effikaċja disponibbli wriet effikaċja limitata biss f'appoġġ tal-indikazzjonijiet iddikjarati ta' fusafungine lokali fir-rinofaringite li ma jsarrafx f'evidenza ta' benefiċċju għal pazjenti fil-kuntest attwali tal-prattika klinika terapewtika.

Barra minn hekk, il-PRAC innota wkoll incertezzi fir-rigward tal-mekkaniżmi ta' azzjoni putattivi tal-effetti antibatterjali u anti-infjammatorji u l-okkorrenza ta' reżistenza mikrobjali ma tistax tiġi eskluża.

Meta tikkura l-infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, li l-etjoloġija tagħhom hija primarjament virali, bl-antibijotiċi, ir-riskju tal-għażla tar-reżistenza antimikrobjali ma tistax tiġi eskluża. Ir-riskju ta' reżistenza inkroċjata ma jistax jiġi eskluż ukoll.

Barra minn hekk, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-kwalità tal-evidenza klinika hija baxxa ħafna għall-indikazzjonijiet l-oħrajn kollha. Waqt il-valutazzjoni, il-PRAC innota wkoll li l-MAH stqarr li d-data disponibbli ma tappoġġjax aktar l-indikazzjonijiet tat-tonsillite u l-laringite; il-MAH ikkonferma wkoll li d-data disponibbli kollha giet ipprovduta u li ma jkunux kapaċi jipprovdut aktar data sabiex juru l-effikaċja klinika u l-benefiċċju ta' fusafungine fil-ġestjoni ta' mard fil-passaġġi tal-arja respiratorji ta' fuq.

II-PRAC, wara li kkunsidra l-effett terapewtiku tal-prodotti mediċinali t'hawn fuq, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' fusafungine għall-użu oromukosali u nażali mhuwiex favorevoli skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE minħabba t-tħassib dwar is-sigurtà fir-rigward ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, potenzjalment fatali, fil-kuntest tal-effikaċja

klinika limitata għal kundizzjoni limitata fiha nnifisha. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskji proposti u diskussi waqt il-valutazzjoni ma kinux biżżejjed sabiex inaqqsu r-riskju.

Għaldaqstant, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom fusafungine għall-użu oromukosali u nażali mhuwiex favorevoli.

Il-PRAC ma setax jidentifika xi miżura jew kundizzjoni potenzjali, li t-twettiq tagħhom juri bilanċ bejn benefiċċju u riskju pożittiv għal fusafungine fi kwalunkwe indikazzjoni attwali. Għaldaqstant, il-PRAC ikkonkluda li revoka, aktar milli sospensjoni, kienet iġġustifikata.

Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li meta jasal il-waqt, għandhom jinħarġu komunikazzjonijiet xierqa.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-data ta' Farmakovigilanza, għal prodotti li fihom fusafungine għall-użu oromukosali u nażali (ara Anness I).
- II-PRAC irveda t-totalità tad-data pprezentata f'appoġġ tas-sigurtà u l-effikaċja ta' prodotti li fihom fusafungine għall-użu oromukosali u nażali inkluż sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u opinjonijiet espressi minn esperti bħall-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika (SAG) tas-CHMP dwar l-Anti-Infettivi u l-Kumitat Pedjatriku (PDCO).
- II-PRAC innota li reazzjonijiet (inkluż allergiċi) ta' sensittività eċċessiva serja, ta' theddida għall-ħajja ġew irrapportati b'fusafungine għall-użu oromukosali u nażali, inkluż każijiet fatali, li jfegġu fi ftit żmien (anke fl-ewwel doża).
- II-PRAC huwa tal-opinjoni li, wara li rveda d-data disponibbli li fusafungine, fil-kuntest ta' marda ħafifa ta' natura limitata fiha nnifisha, huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (inkluż allergiċi) ta' sensittività eċċessiva serja inkluż reazzjonijiet anafilattiċi li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja u fatali. Barra minn hekk, għalkemm m'hemmx biżżejjed evidenza sabiex tikkonkludi dwar ir-riskju potenzjali li jwassal għal reżistenza batterjali, ir-riskju ta' reżistenza inkroċjata ma jistax jiġi eskluż. .
- II-PRAC ikkunsidra li d-data tal-effikaċja disponibbli, inkluż data li saret disponibbli sa mill-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u kkonkluda li l-evidenza għall-effetti benefiċċjali ta' fusafungine fl-indikazzjonijiet approvati kollha hija dgħajfa u li effetti bħal dawn mhumiex klinikament rilevanti.
- II-PRAC ikkunsidra li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji diskussi waqt il-valutazzjoni, inkluż aktar restrizzjoni tal-indikazzjoni u kontro-indikazzjonijiet addizzjonali, limitazzjoni fit-tul taż-żmien tal-kura, żieda ta' twissija speċjali u prekawzjonijiet għall-użu, limitazzjoni tal-eċċipjenti, komunikazzjoni diretta tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa u restrizzjoni għar-riċetta tat-tabib biss, mhumiex biżżejjed sabiex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet (inkluż allergiċi) ta' sensittività eċċessiva serja.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika kwalunkwe miżura jew kundizzjoni potenzjali, li s-sodisfazzjon tagħha juri bilanċ bejn benefiċċju/riskju pożittiv għal fusafungine fi kwalunkwe indikazzjoni attwali. Għaldaqstant, il-PRAC ikkonkluda li revoka, aktar milli sospensjoni, kienet iġġustifikata.

Konsegwentement, il-PRAC, ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE

- a. il-prodott mediċinali huwa ta' periklu, u,
- b. il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I.

Požizzjoni tas-CMDh

Wara li ġew riveduti r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.