

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Účinná látka a sila	Farmaceutická forma
Rumunsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungín 50 mg/10 ml	Nosová/ orálna roztoková aerodisperzia
Slovensko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungín 0,5 g/100 ml	Nosová/ orálna roztoková aerodisperzia
Španielsko	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungín 1 g/100 ml	Nosová/ orálna roztoková aerodisperzia

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Fusafungín je depsipeptidová antibakteriálna látka vytvorená baktériou *Fusarium lateritium*, kmeňom 437. Fusafungín, ktorý sa používa vo forme aerodisperzie, je indikovaný na lokálnu antibakteriálnu a protizápalovú liečbu ochorení horných dýchacích ciest (sinusitídu, rinitídu, rinofaryngitídu, angínu, laryngitídu); inhaluje sa v dávkach zvyčajne 500 mikrogramov každé štyri hodiny obidvomi nosnými dierkami alebo ústami.

Prvé povolenie na uvedenie lieku na trh bolo v EÚ vydané 5. apríla 1963. Platné povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fusafungín na perorálne, oromukozálne a nazálne použitie sú v súčasnosti dostupné v devätnástich členských štátoch (pozri prílohu I).

V kontexte činností detekcie signálov držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie zaregistroval zvýšenú mieru hlásení všetkých nežiaducich reakcií na liek vrátane alergických reakcií. Vzhľadom na nové dostupné informácie predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v septembri 2014 v členských štátoch žiadosť o zmenu typu II, aby boli informácie o lieku aktualizované o toto riziko.

Na minimalizovanie rizika alergických reakcií držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol niekoľko opatrení na minimalizovanie rizík v rámci vyššie uvedenej zmeny vrátane rozšírenia existujúcej kontraindikácie u detí (obmedzením vekového limitu od menej ako 30 mesiacov na menej ako 12 rokov) a uvedenia kontraindikácie týkajúcej sa použitia u pacientov s náchylnosťou na alergiu a bronchospazmom. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež navrhol pridať odporúčanie zastaviť liečbu v prípade alergických reakcií a vypustiť jednu z indikácií.

Na základe dôkazov o alergických reakciách hlásených u detí vo veku 12 – 17 rokov a tiež u dospelých však príslušný vnútroštatny orgán v Taliansku usúdil, že vyššie uvedené závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti nebudú v klinickej praxi dostatočne kontrolované napriek zavedeným opatreniam na minimalizovanie rizík.

Taliansko malo tiež výhrady týkajúce sa prínosu fusafungínu v schválených indikáciách. To bolo založené na nedávnom Cochranovom prehľade (Revez a kol., 2015), v rámci ktorého sa dospelo k záveru, že výsledky dosiahnuté v prípade fusafungínu nie sú relevantné pre klinickú prax, pričom sa zdá, že antibiotiká nebudú žiadnym prínosom pri liečbe akútnej laryngitídy u dospelých, ktorý nemusí prevýšiť riziko nežiaducich účinkov a negatívne následky vzorcov antibiotickej rezistencie. Nemohli byť identifikované žiadne ďalšie relevantné štúdie na preukázanie účinnosti fusafungínu v jeho súčasných indikáciách. To bolo tiež založené na skutočnosti, že štúdie, ktoré sú k dispozícii na podporu údajov o účinnosti fusafungínu, nemusia pri súčasnom stave poznatkov úplne spĺňať požiadavky na preukázanie účinnosti, najmä pokiaľ ide o infekcie zapríčinené baktériami *Streptococcus pyogenes* alebo *Streptococcus viridans*.

Dňa 6. augusta 2015 preto príslušný vnútroštatny orgán v Taliansku (AIFA) inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv vyššie uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fusafungín vo všetkých indikáciách a vekových skupinách a aby vydal odporúčanie, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 22. februára 2016 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Bezpečnosť

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje predložené s ohľadom na klinickú bezpečnosť liekov obsahujúcich fusafungín. Na základe skúseností po uvedení lieku na trh sú hlavnou bezpečnostnou výhradou súvisiacou s fusafungínom závažné alergické reakcie.

Bezpečnostné údaje z klinických skúšaní

Fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie sa skúmal v niekoľkých klinických skúšaníach. Držiteľ povolenia a uvedenie lieku na trh predložil:

- päť klinických štúdií u dospelých vrátane troch hlavných štúdií skúmajúcich akútnu rinofaryngitídu (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² a Bouter, 2002³) a dvoch podporných randomizovaných dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom skúmajúcich rinosinuitídu (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) a

- jednu štúdiu u detí (dvojito zaslepená randomizovaná štúdia kontrolovaná placebom u 515 detí vo veku 8 – 12 rokov s akútnou rinofaryngitídou, Januszewicz 2002).

Odhadovaná celková expozícia fusafungínu bola 727 pacientov.

V klinických štúdiách (Chabolles, Eccles a Bouter) uskutočnených u dospelých sa získali nekonzistentné údaje, pokiaľ ide o frekvenciu reakcií z precitlivenosti, pričom žiadna udalosť nebola závažná. Výbor PRAC poznamenal, že klinické skúšania s obmedzenými počtami pacientov nemôžu byť použité na určenie výskytu zriedkavých nežiaducich reakcií.

Údaje o bezpečnosti zo spontánnych hlásení

Okrem údajov z klinických skúšaní výbor PRAC preskúmal údaje zo spontánnych hlásení, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh bol požiadaný, aby predložil kumulatívny prehľad všetkých prípadových hlásení, závažných aj nezávažných, spolu s posúdením príčinnosti v závažných prípadoch a stratifikáciou podľa veku a tiež s analýzami na základe veku a pohlavia pacienta, indikáciou použitia, trvaním a dávkou, časom do nástupu, výsledkom, závažnosťou, súbežnou medikáciou a ochoreniami, relevantnou lekárskou anamnézou alebo akýmkoľvek ďalšími faktormi. Výbor PRAC požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby podrobne analyzoval prípady končiac sa smrťou spolu s posúdením ich príčiny a stratifikáciou podľa veku. Na zachytenie všetkých možných relevantných prípadov držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh použil na zber údajov a analýzu kombinované vyhľadávanie „identifikované rizikové udalosti, anafylaktická reakcia, precitlivenosť“.

Pokiaľ ide o alergické reakcie, spontánne bolo hlásených celkovo 717 nezávažných a závažných prípadov u pacientov vystavených fusafungínu od uvedenia lieku na trh (od roku 1963 až do 31. augusta 2015). Týchto 717 prípadov predstavuje 65,1 % všetkých hlásení týkajúcich sa fusafungínu zistených v bezpečnostnej databáze držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh. 717

¹ Chabolle F. Účinnosť inhalátora obsahujúceho odmerané dávky fusafungínu podávaného počas siedmich dní (štyri vstreky do hrdla a štyri vstreky do nosa štyrikrát denne) pri liečbe akútnej rinofaryngitídy u dospelých. Štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 1999, správa o štúdií [NP07224]

² Eccles R. Liečba akútnej infekčnej rinofaryngitídy fusafungínom (osem vstrekov štyrikrát denne do nosa a hrdla počas siedmich dní). Dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 2000, správa o štúdií [NP07760]

³ Bouter K. Sedemdnňová liečba akútnej infekčnej rinofaryngitídy fusafungínom (1,0 mg x 4 denne): dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 2002, správa o štúdií [NP08516]

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locobiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Value of Locobiotol Aerosol in rhinosinusitis Rhinology 1988; 5: 69-74. [PE0009523]

spontánnych prípadov alergických reakcií zahŕňa celkovo 1 065 nežiaducich reakcií na liek označených ako alergické reakcie.

Distribúcia nežiaducich reakcií na liek je takáto:

- dyspnoe – 16,4 % nežiaducich reakcií na liek z precitlivenosti (15,0 % predstavujú závažné nežiaduce reakcie na liek),
- kašeľ – 10,6 % (3,1 %),
- pruritus – 5,8 % (4,8 %),
- vyrážka – 4,7 % (2,1 %),
- urtikária – 4,5 % (4,6 %),
- bronchospazmus – 3,9 % (8,1 %),
- angioedém – 3,8 % (7,7 %).

Časový interval od expozície do nástupu prvých príznakov a symptómov alergických epizód preukázal vo väčšine prípadov (62,8 %) pravdepodobnú príčinnosť fusafungínu pri reakcii z precitlivenosti (t. j. do 24 hodín).

Výbor PRAC poznamenal, že od vydania prvého povolenia na uvedenie na trh pre fusafungín bolo hlásených šesť smrteľných prípadov. Z toho päť prípadov súvisí s precitlivenosťou a šiesty prípad je prípad syndrómu toxického šoku, ktorý bol na základe priebehu udalostí pravdepodobne zapríčinený predchádzajúcou traumou pacienta. Z piatich smrteľných prípadov spojených s alergickou reakciou držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh aj výbor PRAC posúdili kauzálny vzťah s fusafungínom ako „pravdepodobný“ v troch prípadoch a ako „nepravdepodobný“ v dvoch prípadoch.

Výbor PRAC poznamenal, že smrteľné a závažné prípady boli hlásené vo všetkých vekových skupinách, a preto nebolo isté, či bude obmedzenie použitia na určité vekové skupiny účinné na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC usúdil, že použitie fusafungínu na oromukozálne a nazálne použitie súvisí so závažnými nežiaducimi alergickými reakciami, ktoré sú niekedy smrteľné. Precitlivenosť vrátane anafylaktických reakcií s krátkym časom do nástupu sa môže považovať za riziko súvisiace s používaním fusafungínu. Boli tiež vznesené výhrady v súvislosti s úlohou pomocných látok pri výskyte alergických reakcií.

Aj keď sa uznáva, že pacienti s alergiou v lekárskej anamnéze majú vyššie riziko vzniku alergickej reakcie, výbor PRAC tiež usúdil, že závažné alergické reakcie vrátane život ohrozujúcich udalostí a dokonca smrteľných udalostí sa vyskytujú aj u pacientov, ktorí v lekárskej anamnéze nemajú alergiu.

Na základe údajov zo spontánnych hlásení a informácií o bezpečnosti dostupných z iných zdrojov výbor PRAC celkovo usudzuje, že použitie fusafungínu súvisí so závažnými prípadmi alergických reakcií, potenciálne s krátkym časom do nástupu, ktoré môžu byť smrteľné. Závažné a smrteľné prípady sa týkajú pacientov rôzneho veku; kontraindikácie pre pacientov mladších ako 12 rokov a pacientov s alergiou v anamnéze nezabránia závažným alebo život ohrozujúcim udalostiam. Počas diskusií sa uvažovalo aj o ďalších opatreniach na minimalizovanie rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, ako sú ďalšie zmeny v informáciách o lieku (ďalšie obmedzenie indikácie a ďalšie kontraindikácie, obmedzenie trvania liečby, pridanie znenia „neinhaľovať“ v osobitnom upozornení a opatreniach pri používaní, obmedzenie pomocných látok), komunikačný materiál (priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom) a obmedzenie len na lekársky predpis.

Na základe bezpečnostných údajov po uvedení lieku na trh výbor PRAC dospel k názoru, že opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, nebudú môcť dostatočne znížiť riziko závažných nežiaducich reakcií vzhľadom na to, že závažnosť reakcií z precitlivenosti sa nedá predvídať.

Okrem toho, mechanizmus účinku fusafungínu nie je jasný a hoci držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh argumentuje tým, že tento mechanizmus súvisí prevažne s protizápalovým účinkom, zlúčenina má bakteriostatický účinok a je klasifikovaná ako antibiotická zlúčenina (napr. v súhrne charakteristických vlastností lieku je farmakoterapeutická skupina uvedená ako prípravky na dýchací systém a hrdlo/antibiotiká, ATC kód: R02A B03). Potenciálna mikrobiálna rezistencia voči fusafungínu preto tiež nie je jasná, keďže na stanovenie tohto možného rizika nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

Počet závažných alergických reakcií vrátane smrteľných prípadov celkovo nie je prijateľný pre výbor PRAC v kontexte mierneho ochorenia, ktoré odznie bez liečby a ktoré je zvyčajne vírusovej etiológie.

Účinnosť

Mechanizmy účinku

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje predložené s ohľadom na mechanizmus účinku fusafungínu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh diskutoval o fusafungíne hlavne ako o antibiotiku. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prezentoval účinnosť lieku odvodenú z jeho bakteriostatických vlastností.

Pokiaľ ide o antimikrobiálny účinok, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil niekoľko štúdií prezentujúcich údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) fusafungínu pre široký rozsah klinických izolátov (bakteriálne druhy a huby), pričom vyhlásil, že po expozícii fusafungínu sa v zistených hodnotách MIC nepozorovala významná zmena. Výbor PRAC poznamenal, že výbor EUCAST (Európsky výbor pre testovanie antibakteriálnej citlivosti) v Európe ani úrad CLSI (Úrad pre klinické a laboratórne normy) v USA nestanovili interpretatívne kritériá citlivosti (klinické body zlomu) pre fusafungín. Tiež sa poznamenalo, že hoci výbor EUCAST v súčasnosti odporúča používať pre topické lieky epidemiologické medzné hodnoty (ECOFF), najmä keď nie sú k dispozícii klinické body zlomu, hodnoty ECOFF pre fusafungín nie sú dostupné na webovej stránke výboru EUCAST.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh neskôr v postupe opätovne definoval fusafungín hlavne ako protizápalový liek na zmiernenie symptómov akútnej (a prevažne vírusovej) rinofaryngitídy. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prezentoval bakteriostatické vlastnosti lieku ako dodatočný účinok. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil *in vitro* údaje týkajúce sa protizápalového účinku fusafungínu, pričom uviedol, že mechanizmus protizápalového účinku fusafungínu je zložitý (napríklad inhibícia uvoľňovania ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 a TNF- α ľudskými alveolárnymi makrofágmi). *In vitro* a *in vivo* údaje sa môžu celkovo považovať za údaje podporujúce protizápalový účinok fusafungínu, hoci mechanizmus protizápalového účinku fusafungínu je zložitý a stále nie je známy.

Výbor PRAC na základe uvedených údajov zaregistroval nejasnosti v súvislosti s mechanizmom protizápalového a antibakteriálneho účinku.

Hoci držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prezentuje antibakteriálny účinok fusafungínu ako prospešný pre protizápalový účinok, výbor PRAC dospel k názoru, že antibakteriálny účinok sa môže považovať za potenciálne riziko, pretože sa nemôže vylúčiť, že liek môže indukovať antimikrobiálnu rezistenciu a narušiť mikrobiótu v hrdle. Výbor PRAC dospel k názoru, že pri

antibiotickej liečbe infekcií horných dýchacích ciest, ktorých etiológia je hlavne vírusová, sa nemôže vylúčiť riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Nemôže sa vylúčiť ani riziko skríženej rezistencie.

Klinická účinnosť

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje predložené s ohľadom na klinickú účinnosť liekov obsahujúcich fusafungín.

Fusafungín je v súčasnosti indikovaný na lokálnu antibakteriálnu a protizápalovú liečbu ochorení horných dýchacích ciest (sinusitídu, rinitídu, rinofaryngitídu, angínu, laryngitídu); inhaluje sa v dávkach zvyčajne 500 mikrogramov každé štyri hodiny obidvomi nosovými dierkami alebo ústami.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil štúdie týkajúce sa rinofaryngitídy, rinosinusitídy, faryngitídy, laryngitídy, stavu po tonzilektómii a infekcií URTI vo všeobecnosti.

Preukázalo sa, že fusafungín je pri indikácii akútnej rinofaryngitída účinnejší ako placebo, pokiaľ ide o vývoj skóre nazálnych symptómov po štyroch dňoch liečby u dospelých v troch hlavných štúdiách (Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ a Bouter, 2002⁷) a ich spoločnej analýze (Grouin 2003⁸). Na základe predložených štúdií je na štvrtý deň liečby asi 1,8-násobne vyššia pravdepodobnosť, že u dospelého pacienta v skupine liečenej fusafungínom nastane zlepšenie oproti začiatku (zmiernenie symptómov) v porovnaní s pacientom v skupine liečenej placebom.

Hoci výbor PRAC zaznamenal niekoľko metodických problémov, nedostatky štúdií v čase registrácie priamo súviseli s normami. Aj keď sa na štvrtý deň preukázala určitá účinnosť, výbor PRAC dospel k názoru, že parametre neboli klinicky významné; na siedmy deň sa nezistili žiadne rozdiely a liek nebol účinnejší ako placebo. Účelom štúdií bolo posúdiť účinnosť na siedmy deň, ale v tomto čase sa v štúdiách nepreukázala žiadna účinnosť.

Pokiaľ ide o pediatrické údaje, výbor PRAC požiadal o radu Pediatrický výbor (PDCO). Výbor PDCO spochybnil miesto tohto lieku pri liečbe vírusových ochorení horných dýchacích ciest a dospel k záveru, že informácie o obmedzenom prínose uvedené v literatúre nepoukazujú na odlišný klinický záujem fusafungínu v rôznych pediatrických vekových podskupinách.

V súlade so stanoviskom výboru PDCO výbor PRAC dospel k záveru, že údaje o účinnosti liekov obsahujúcich fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie v pediatickej populácii sú obmedzené.

Vzhľadom na údaje predložené pre iné indikácie (iné ako rinofaryngitída) výbor PRAC dospel k názoru, že kvalita klinických dôkazov pre všetky tieto indikácie je veľmi nízka.

Okrem toho, v Cochranovom prehľade, ktorý uskutočnili Reveiz *a kol.* (2015), bol fusafungín alebo fusafungín plus klaritromycín pri akútnej laryngitíde u dospelých účinnejší ako žiadna liečba len na piaty deň, ale na ôsmy a dvadsiaty ôsmy deň sa nezistili žiadne rozdiely. Autorov záver, že výsledky získané pre fusafungín nie sú relevantné v klinickej praxi, podporuje aj výbor PRAC.

Výbor PRAC uznal, že nemohli byť predložené konkrétne informácie o účinnosti fusafungínu pri dokumentovaných infekciách zapríčinených baktériami *Streptococcus pyogenes* alebo *Streptococcus viridans*.

⁵ Chabolle F. Účinnosť inhalátora obsahujúceho odmerané dávky fusafungínu podávaného počas siedmich dní (štyri vstreky do hrdla a štyri vstreky do nosa štyrikrát denne) pri liečbe akútnej rinofaryngitídy u dospelých. Štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 1999, správa o štúdií [NP07224]

⁶ Eccles R. Liečba akútnej infekčnej rinofaryngitídy fusafungínom (osem vstrekov štyrikrát denne do nosa a hrdla počas siedmich dní). Dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 2000, správa o štúdií [NP07760]

⁷ Bouter K. Sedemdnňová liečba akútnej infekčnej rinofaryngitídy fusafungínom (1,0 mg x 4 denne): dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom s paralelnou skupinou. 2002, správa o štúdií [NP08516]

⁸ Grouin J.M, 2003, Liečba akútnej infekčnej rinofaryngitídy fusafungínom (1,0 mg x 4 denne): spoločná analýza troch dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom s paralelnou skupinou. [NP08539]

Výbor PRAC v rámci posudzovania tiež poznamenal, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že dostupné údaje už nepodporujú indikácie tonzilitída a laryngitída; držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež potvrdil, že boli predložené všetky dostupné údaje a že už nebude môcť predložiť žiadne ďalšie údaje na preukázanie klinickej bezpečnosti a prínosu fusafungínu pri liečbe ochorení horných dýchacích ciest.

Výbor PRAC požiadal o stanovisko vedeckej poradnej skupiny pre protiinfekčné lieky (SAG) výboru CHMP. Vedecká poradná skupina súhlasila s tým, že aj keď určité dôkazy podporujú antibiotický a protizápalový účinok fusafungínu, dôkazy z klinických skúšaní nie sú dostatočné.

Na základe uvedených skutočností a názorov, ktoré vyjadrili experti SAG pre protiinfekčné lieky výboru CHMP, výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré sú k dispozícii od vydania pôvodného povolenia na uvedenie lieku na trh dokazujú len obmedzenú účinnosť lokálneho fusafungínu v jeho schválených indikáciách, čo sa nepremiata do dôkazov o prínose pre pacientov v súčasnom kontexte terapeutickú stratégiu a získaných poznatkov o ochoreniach horných dýchacích ciest.

Celkový záver

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje predložené s ohľadom na klinickú účinnosť a bezpečnosť liekov obsahujúcich fusafungín. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory, ktoré vyjadrili experti, napríklad experti vedeckej poradnej skupiny pre protiinfekčné lieky (SAG) výboru CHMP a Pediatrického výboru (PDCO).

Výbor PRAC usúdil, že použitie liekov obsahujúcich fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie súvisí so závažnými reakciami z precitlivenosti (vrátane alergických reakcií) vrátane smrteľných prípadov s krátkym časom do nástupu.

Súčasné opatrenia na minimalizovanie rizík (obmedzenie indikácie na akútnu rinofaryngitídu a ďalšia kontraindikácia) sa považujú za nedostatočné na zmiernenie rizika závažných reakcií z precitlivenosti. Počas diskusií sa preto uvažovalo aj o ďalších opatreniach na minimalizovanie rizík, ako sú ďalšie zmeny v informáciách o lieku (ďalšie obmedzenie indikácie a kontraindikácie, obmedzenie trvania liečby, pridanie znenia „neinhaľovať“ v osobitnom upozornení a opatreniach pri používaní, obmedzenie pomocných látok), komunikačný materiál (priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom) a obmedzenie len na lekárske predpis. Výbor PRAC dospel k názoru, že opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, neznížia dostatočne riziko závažných nežiaducich reakcií.

Dostupné údaje o účinnosti okrem toho preukázali len obmedzenú účinnosť na podporu nárokovaných indikácií lokálneho fusafungínu pri rinofaryngitíde, čo sa nepremiata do dôkazu o prínose pre pacientov v súčasnom kontexte terapeutickú klinickej praxe.

Výbor PRAC tiež zaregistroval nejasnosti týkajúce sa údajného mechanizmu antibakteriálneho a protizápalového účinku, pričom výskyt antimikrobiálnej rezistencie sa nemôže vylúčiť.

Pri antibiotickej liečbe infekcií horných dýchacích ciest, ktorých etiológia je hlavne vírusová, sa nemôže vylúčiť riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Nemôže sa vylúčiť ani riziko skříženej rezistencie.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že kvalita klinických dôkazov pre všetky ďalšie indikácie je veľmi nízka. Výbor PRAC v rámci posudzovania tiež poznamenal, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh uviedol, že dostupné údaje už nepodporujú indikácie tonzilitída a laryngitída; držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež potvrdil, že boli predložené všetky dostupné údaje a že už nebude môcť predložiť žiadne ďalšie údaje na preukázanie klinickej bezpečnosti a prínosu fusafungínu pri liečbe ochorení horných dýchacích ciest.

S patričným ohľadom na terapeutický účinok uvedených liekov výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika fusafungínu na oromukozálne a nazálne použitie nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES vzhľadom na výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti so závažnými, potenciálne smrteľnými reakciami z precitlivenosti v kontexte obmedzenej klinickej účinnosti pri stave, ktorý odznie bez liečby. Výbor PRAC usúdil, že navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík, o ktorých sa diskutovalo počas posudzovania, nie sú dostatočné na zníženie rizika.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie nie je priaznivý.

Výbor PRAC nemohol identifikovať žiadne možné opatrenie alebo stav, pri ktorých by preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika fusafungínu v niektorej zo súčasných indikácií. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že namiesto pozastavenia je odôvodnené zrušenie.

Výbor PRAC okrem toho odporučil, aby boli riadne vydané príslušné oznámenia.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre lieky obsahujúce fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie (pozri prílohu I),
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje predložené na podporu bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich fusafungín na oromukozálne a nazálne použitie vrátane údajov predložených držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh a názorov vyjadrených expertmi, napríklad expertmi vedeckej poradnej skupiny pre protiinfekčné lieky (SAG) výboru CHMP a Pediatrického výboru (PDCO),
- výbor PRAC poznamenal, že v prípade fusafungínu na oromukozálne a nazálne použitie boli hlásené závažné, život ohrozujúce reakcie z precitlivenosti (vrátane alergických reakcií) vrátane smrteľných prípadov s krátkym časom do nástupu (dokonca už pri prvej dávke),
- výbor PRAC dospel po preskúmaní dostupných údajov k názoru, že fusafungín v kontexte mierneho ochorenia, ktoré odznie bez liečby, súvisí so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich reakcií z precitlivenosti (vrátane alergických reakcií) vrátane anafylaktických reakcií, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Aj keď nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy na vyvodenie záveru o potenciálnom riziku indukovania bakteriálnej rezistencie, riziko skríženej rezistencie sa nemôže vylúčiť, .
- výbor PRAC vzal na vedomie dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré boli k dispozícii od vydania pôvodného povolenia na uvedenie lieku na trh a dospel k záveru, že dôkazy o prínosoch fusafungínu vo všetkých schválených indikáciách nie sú dostatočné a takéto účinky nie sú klinicky významné,
- výbor PRAC usúdil, že opatrenia na minimalizovanie rizík, o ktorých sa diskutovalo počas posudzovania vrátane ďalšieho obmedzenia indikácie a ďalších kontraindikácií, obmedzenia trvania liečby, pridania osobitného upozornenia a opatrení pri používaní, obmedzenia pomocných látok, priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom a obmedzenia len na lekársky predpis nezníži dostatočne riziko závažných reakcií z precitlivenosti (vrátane alergických reakcií),
- výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať žiadne možné opatrenie alebo stav, pri ktorých by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika fusafungínu v niektorej zo súčasných indikácií. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že namiesto pozastavenia je odôvodnené zrušenie.

Výbor PRAC teda dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES

- a. liek je škodlivý a
- b. pomer prínosu a rizika nie je priaznivý.

V súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES preto výbor PRAC odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.