

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Fuzafungin je depsipeptidni antibiotik, ki ga tvori sev 437 glive *Fusarium lateritium*. Fuzafungin, ki se uporablja v obliki pršila, je indiciran za lokalno protibakterijsko in protivnetno zdravljenje boleznih zgornjih dihal (sinuzitis, rinitis, rinofaringitis, angina, laringitis). Vdihuje se v običajnih odmerkih 500 mikrogramov skozi vsako nosnico ali skozi usta vsake štiri ure.

Prvo dovoljenje za promet z zdravilom v EU je bilo izdano 5. aprila 1963. Veljavna dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo fuzafungin, za peroralno uporabo ter za oromukozno in nazalno uporabo so trenutno na voljo v 19 državah članicah (glejte Prilogo I).

V okviru dejavnosti zaznavanja signalov je imetnik dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo ugotovil naraščajočo stopnjo poročanja o vseh neželenih učinkih zdravila, vključno z alergijskimi reakcijami. Ob upoštevanju novih informacij je imetnik dovoljenja za promet z zdravili septembra 2014 v državah članicah predložil spremembo tipa II za vključitev tega tveganja v informacije o zdravilu.

Da bi se zmanjšalo tveganje za alergijske reakcije, je imetnik dovoljenja za promet z zdravili v okviru zadevne spremembe predlagal več ukrepov za zmanjševanje tveganja, vključno z razširitvijo obstoječih kontraindikacij pri otrocih (z omejitvijo starostne meje z manj kot 30 mesecev na manj kot 12 let) in uvedbo kontraindikacije pri bolnikih z nagnjenostjo k alergijam in bronhospazmom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je predlagal tudi, da se doda priporočilo o ustavitvi zdravljenja v primeru alergijskih reakcij in da se ena od indikacij izbrše.

Na podlagi podatkov o alergijskih reakcijah pri otrocih, starih od 12 do 17 let, ter pri odrasli populaciji pa je italijanski pristojni nacionalni organ presodil, da zadevni varnostni pomisleki v klinični praksi kljub ukrepom za zmanjševanje tveganja ne bodo v celoti pod nadzorom.

Poleg tega je imela Italija pomisleke o koristih fuzafungina pri odobrenih indikacijah. Utemeljeni so bili na nedavnem Cochranovem pregledu (Revez idr., 2015), ki je zaključil, da izidi pri uporabi fuzafungina v klinični praksi niso bili pomembni in da pri zdravljenju akutnega laringitisa pri odraslih antibiotiki niso izkazali nobenih koristi, ki bi odtehtale tveganje za neželene učinke in negativne posledice na vzorce odpornosti za antibiotike. Opredeliti ni bilo mogoče nobene dodatne študije, ki bi dokazala učinkovitost fuzafungina pri trenutnih indikacijah. To je temeljilo tudi na dejstvu, da po trenutnem vedenju študije, ki so podpirale učinkovitost fuzafungina, morda niso v celoti izpolnile pogojev za dokaz učinkovitosti, zlasti kar zadeva okužbe z bakterijskima vrstama *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus viridans*.

Zato je italijanski pristojni nacionalni organ (AIFA) 6. avgusta 2015 sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in prosil odbor PRAC za oceno vpliva zgoraj opisanih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fuzafungin, pri vseh indikacijah in starostnih skupinah ter izdajo priporočila o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 22. februarja 2016 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Varnost

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi s klinično varnostjo zdravil, ki vsebujejo fuzafungin. Sodeč po izkušnjah iz obdobja trženja so glavni varnostni pomislek pri fuzafunginu resne alergijske reakcije.

Varnostni podatki iz kliničnih preizkušanj

Fuzafungin za oromukozno in nazalno uporabo so proučevali v več kliničnih študijah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je zagotovil:

- pet kliničnih študij pri odraslih, ki so obsegale tri osrednje študije pri akutnem rinofaringitisu (Chabolle, 1999¹, Eccles, 2000², in Bouter, 2002³) in dve podporni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri rinosinuzitisu (Cuénant, 1988⁴, Mösges, 2002), ter
- eno študijo pri otrocih (dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija pri 515 otrocih, starih od 8 do 12 let, z akutnim rinofaringitisom, Januszewicz, 2002).

Celotna izpostavljenost fuzafunginu je bila ocenjena pri 727 bolnikih.

V kliničnih študijah (Chabolles, Eccles in Bouter), izvedenih pri odraslih, so bile predložene neskladne številke o pogostnosti preobčutljivostnih reakcij. Noben dogodek ni bil resen. Odbor PRAC je ugotovil, da kliničnih preizkušanj z omejenim številom bolnikov ni mogoče uporabiti za določitev incidence redkih neželenih učinkov.

Varnostni podatki iz spontanah poročil

Poleg podatkov iz kliničnih preizkušanj je odbor PRAC pregledal podatke iz spontanah poročil, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravili.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je bil naprošen, da predloži kumulativni pregled vseh poročil, resnih in manj resnih, skupaj z oceno vzročnosti med resnimi primeri in starostno stratifikacijo ter analizami po starosti in spolu bolnikov, indikaciji, trajanju in odmerku, času do pojava, izidu, resnosti, uporabi sočasnih zdravil in sočasnih boleznih, ustreznih medicinski anamnezi in drugih dejavnikih. Odbor PRAC je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravili podrobno analizira primere s smrtnim izidom skupaj z oceno njihove vzročnosti in starostno stratifikacijo. Za vključitev vseh morebitno pomembnih primerov je imetnik dovoljenja za promet z zdravili pri zbiranju in analizi podatkov uporabil kombinirano iskanje „Prepoznana tveganja za preobčutljivost z anafilaktično reakcijo“.

V zvezi z alergijskimi reakcijami so pri bolnikih, izpostavljenih fuzafunginu, od začetka trženja zdravila (od leta 1963 do 31. avgusta 2015) poročali o skupaj 717 manj resnih in resnih primerih. Teh 717 primerov predstavlja 65,1 % vseh poročil v zvezi s fuzafunginom, ugotovljenih v zbirki podatkov o varnosti imetnika dovoljenja za promet z zdravili. 717 spontanah primerov alergijskih reakcij vključuje 1 065 neželenih učinkov zdravila, ki se nanašajo na alergijske reakcije.

Porazdelitev neželenih učinkov zdravila je naslednja:

- dispneja – 16,4 % preobčutljivostnih neželenih učinkov zdravila (15,0 % pri resnih neželenih učinkih zdravila),
- kašelj – 10,6 % (3,1 %),
- pruritus – 5,8 % (4,8 %),
- izpuščaji – 4,7 % (2,1 %),

¹ 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, Poročilo o študiji [NP07224]

² 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, Poročilo o študiji [NP07760]

³ 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, Poročilo o študiji [NP08516]

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

- urtikarija – 4,5 % (4,6 %),
- bronhospazem – 3,9 % (8,1 %),
- angioedem – 3,8 % (7,7 %).

V večini primerov (62,8 %) je časovni razmik od izpostavitve do pojava prvih znakov in simptomov alergijskih epizod kazal na verjetnost za vzročno povezanost med fuzafunginom in preobčutljivostno reakcijo (tj. v 24 urah).

Odbor PRAC je ugotovil, da so v obdobju trženja od izdaje prvega dovoljenja za promet za fuzafungin poročali o šestih smrtnih primerih. Od teh jih je bilo pet povezanih s preobčutljivostjo, šesti primer pa je bil primer sindroma toksičnega šoka, ki ga je sodeč po poteku dogodkov povzročila predhodna poškodba bolnika. Od 5 smrtnih primerov, povezanih z alergijsko reakcijo, sta vzročno povezanost s fuzafunginom kot „verjetno“ ocenila imetnik dovoljenja za promet z zdravili in tudi odbor PRAC v treh primerih, kot „malo verjetno“ pa v dveh primerih.

Odbor PRAC je ugotovil, da so pri vseh starostnih skupinah poročali o smrtnih in resnih primerih, in da ob upoštevanju tega ni zagotovila, da bi omejitve uporabe na samo nekatere starostne skupine lahko učinkovito zmanjšala tveganje.

Odbor PRAC je presodil, da sta oromukozna in nazalna uporaba fuzafungina povezani z resnimi, včasih smrtnimi neželenimi alergijskimi učinki. Preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami s kratkim časom do pojava, se lahko obravnava kot tveganje, povezano z uporabo fuzafungina. Poleg tega se je pojavila zaskrbljenost o vlogi pomožnih snovi pri pojavu alergijskih reakcij.

Ob upoštevanju, da alergijske reakcije bolj ogrožajo bolnike z alergijo v anamnezi, je odbor PRAC upošteval tudi, da so se resne alergijske reakcije, vključno z življenjsko nevarnimi in celo smrtnimi, pojavile tudi pri bolnikih, kadar alergije v anamnezi ni bilo.

V celoti gledano je odbor PRAC na podlagi podatkov iz spontanich poročil in varnostnih informacij iz drugih virov presodil, da je uporaba fuzafungina povezana z resnimi primeri alergijskih reakcij, ki so lahko smrtne, z morebitno kratkim časom do njihovega pojava. Resni in smrtni primeri prizadenejo bolnike različnih starostnih skupin; kontraindikacije za bolnike, mlajše od 12 let, in bolnike z alergijo v anamnezi ne bodo preprečile življenjsko nevarnih dogodkov. V razpravah so bili obravnavani tudi dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravili, npr. dodatne spremembe informacij o zdravilu (nadaljnja omejitev indikacij in dodatne kontraindikacije, omejitve trajanja zdravljenja, dodane besede „ne vdihujte“ v posebnem opozorilu in previdnostnih ukrepih za uporabo, omejitve pomožnih snovi), komunikacijsko gradivo (neposredno obvestilo za zdravstvene delavce) in omejitve izdaje zdravil samo na recept. Na podlagi varnostnih podatkov iz podatkov v obdobju trženja je odbor PRAC menil, da ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravili, ob upoštevanju dejstva, da resnosti preobčutljivostnih reakcij ni mogoče napovedati, ne bi zadostno zmanjšali tveganja za resne neželene reakcije.

Poleg tega je mehanizem delovanja fuzafungina nejasen, in čeprav imetnik dovoljenja za promet z zdravili trdi, da gre predvsem za protivnetno delovanje, ima spojina tudi bakteriostatično delovanje in je bila uvrščena med antibiotične spojine (npr. v povzetku glavnih značilnosti zdravila je farmakoterapevtska skupina navedena kot Pripravki za dihala, žrelo/antibiotiki, oznaka ATC: R02A B03). Nejasna je torej tudi možnost odpornosti mikrobov za fuzafungin, saj ni zadostnih podatkov za oceno tega morebitnega tveganja.

V celoti gledano število resnih alergijskih reakcij, vključno s smrtnimi primeri, za odbor PRAC v okviru blage bolezni, ki izzveni sama in je običajno virusne etiologije, ni sprejemljivo.

Učinkovitost

Mehanizem delovanja

Odbor PRAC je upošteval vse razpoložljive podatke o mehanizmu delovanja fuzafungina, ki so bili predloženi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je fuzafungin obravnaval predvsem kot antibiotik. Po mnenju imetnika dovoljenja za promet z zdravili njegova učinkovitost izvira iz bakteriostatičnih lastnosti.

V zvezi s protimikrobnim delovanjem je imetnik dovoljenja za promet z zdravili predložil več študij, v katerih so bili podani podatki o minimalni inhibicijski koncentraciji (MIK) fuzafungina pri širokem spektru kliničnih izolatov (bakterijske vrste in glive), pri čemer je trdil, da po izpostavitvi fuzafunginu ni bilo bistvene spremembe ugotovljenih vrednosti MIK. Odbor PRAC je ugotovil, da EUCAST (Evropski odbor za preverjanje protimikrobne občutljivosti) v Evropi in CLSI (Inštitut za klinične in laboratorijske standarde) v ZDA za fuzafungin nista določila nobenih uveljavljenih razlagalnih meril preobčutljivosti (kliničnih mejnih vrednosti). Ugotovljeno je bilo tudi, da čeprav odbor EUCAST trenutno priporoča uporabo epidemioloških mejnih vrednosti (ECOFF) za topične učinkovine, zlasti kadar klinične mejne vrednosti niso na voljo, na spletni strani odbora EUCAST vrednosti ECOFF niso na razpolago.

Pozneje v postopku je imetnik dovoljenja za promet z zdravili fuzafungin opredelil kot predvsem protivnetno zdravilo za simptomatsko lajšanje akutnega (in predvsem virusnega) rinofaringitisa. Njegove bakteriostatične lastnosti je imetnik dovoljenja za promet z zdravili predstavil kot dodatno delovanje. O protivnetnem delovanju fuzafungina je predložil podatke *in vitro*, po katerih je mehanizem protivnetnega delovanja fuzafungina zapleten (npr. inhibicija sproščanja ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 in TNF- α iz človeških alveolarnih makrofagov). Podatke *in vitro* in *in vivo* lahko v splošnem obravnavamo, kot da podpirajo protivnetno učinkovanje fuzafungina, čeprav je mehanizem protivnetnega delovanja fuzafungina zapleten in ostaja nerazjasnjen.

Na podlagi zgornjih podatkov je odbor PRAC izpostavil, da v zvezi z mehanizmi protivnetnega in protibakterijskega učinkovanja obstajajo nejasnosti.

Medtem ko je imetnik dovoljenja za promet z zdravili protibakterijski učinek fuzafungina predstavil kot koristen za protivnetni učinek, je odbor PRAC menil, da je protibakterijski učinek mogoče obravnavati kot možno tveganje, saj ni mogoče izključiti, da bi zdravilo lahko izzvalo protimikrobno odpornost in vplivalo na mikroorganizme v žrelu. Menil je tudi, da pri zdravljenju okužb zgornjih dihal, katerih etiologija je v glavnem virusna, z antibiotiki tveganja za nastanek protimikrobne odpornosti s selekcijo ni mogoče izključiti. Izključiti ni mogoče niti tveganja za navzkrižno odpornost.

Klinična učinkovitost

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi s klinično učinkovitostjo zdravil, ki vsebujejo fuzafungin.

Fuzafungin je trenutno indiciran za lokalno protibakterijsko in protivnetno zdravljenje bolezni zgornjih dihal (sinuzitis, rinitis, rinofaringitis, angina, laringitis). Vdihuje se v običajnih odmerkih 500 mikrogramov skozi vsako nosnico ali skozi usta vsake štiri ure.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je predložil študije o rinofaringitisu, rinosinuzitisu, faringitisu, laringitisu, stanju po tonzilektomiji in okužbah zgornjih dihal na splošno.

V treh osrednjih študijah (Chabolle, 1999⁵, Eccles, 2000⁶, in Bouter, 2002⁷) ter v njihovi zbirni analizi (Grouin, 2003⁸) se je po štirih dneh zdravljenja pri odraslih pokazalo, da pri akutnem rinofaringitisu fuzafungin nosne simptome lajša učinkoviteje od placeba. Sodeč po predloženih študijah je na 4. dan zdravljenja verjetnost, da bo odrasel bolnik iz skupine, zdravljen s fuzafunginom, dosegel izboljšanje (simptomatsko lajšanje), 1,8-krat večja kot pri bolniku iz skupine, zdravljen s placebom.

Vendar je odbor PRAC ugotovil več metodoloških nejasnosti, pri čemer so bile omejitve študij povezane s standardi v času registracije. Čeprav je bila na 4. dan ugotovljena določena učinkovitost, je odbor PRAC menil, da so bile končne točke klinično nepomembne; na 7. dan razlike niso bile ugotovljene, zdravilo pa ni bilo boljše od placeba. Študije so bile načrtovane tako, da bi se obravnavala dejavnost na 7. dan, vendar tedaj učinkovitost ni bila ugotovljena.

V zvezi s pediatričnimi podatki se je odbor PRAC za nasvet obrnil na Odbor za pediatrijo (PDCO). Odbor PDCO je podvomil o ustreznosti umestitve zdravila med zdravila za zdravljenje bolezni zgornjih dihal in zaključil, da podatki o omejenih kliničnih koristih v literaturi niso nakazali drugačnega kliničnega pomena fuzafungina v različnih pediatričnih starostnih podskupinah.

V skladu s stališčem odbora PDCO je odbor PRAC zaključil, da so podatki o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo pri pediatrični populaciji omejeni.

Ob upoštevanju podatkov za druge indikacije (razen za rinofaringitis) je odbor PRAC menil, da je kakovost kliničnih dokazov pri vseh teh indikacijah zelo slaba.

Poleg tega je po Cochranovem pregledu (Revez idr. (2015)) fuzafungin ali fuzafungin s klaritromicinom pri akutnem laringitisu pri odraslih učinkovitejši od nejeemanja zdravil le peti dan, na 8. in 28. dan pa razlika ni bila ugotovljena. Odbor PRAC podpira avtorjev zaključek, da izidi, doseženi s fuzafunginom, v klinični praksi niso pomembni.

Odbor PRAC je potrdil, da določene informacije o učinkovitosti fuzafungina pri dokumentiranih okužbah z bakterijama *Streptococcus pyogenes* in *viridans* niso bile predložene.

Ob oceni je odbor PRAC ugotovil tudi, da po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravili razpoložljivi podatki kot indikacijo ne podpirajo več tonzilitisa in laringitisa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je potrdil tudi, da so bili predloženi vsi razpoložljivi podatki in da za dokaz klinične varnosti in koristi fuzafungina pri zdravljenju bolezni zgornjih dihal ne bo mogel zagotoviti nobenih dodatnih podatkov.

Odbor PRAC se je za nasvet obrnil na znanstveno svetovalno skupino (SAG) CHMP za zdravila proti okužbam. Znanstvena svetovalna skupina se je strinjala, da so kljub nekaterim dokazom, ki podpirajo antibiotične in protivnetne učinke fuzafungina, dokazi iz kliničnih preizkušanj šibki.

V splošnem je odbor PRAC na podlagi navedenega in stališč, ki so jih izrazili strokovnjaki iz znanstvene svetovalne skupine CHMP za zdravila proti okužbam, menil, da so razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali razpoložljivi od izdaje prvotnega dovoljenja za promet, pokazali le omejeno učinkovitost lokalnega fuzafungina pri odobrenih indikacijah, česar ni

⁵ 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, Poročilo o študiji [NP07224]

⁶ 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, Poročilo o študiji [NP07760]

⁷ 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, Poročilo o študiji [NP08516]

⁸ 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]

mogoče razumeti kot dokaz koristi pri bolnikih v trenutnem okviru terapevtskega pristopa in znanja o boleznih zgornjih dihal.

Splošni zaključek

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi s klinično učinkovitostjo in varnostjo zdravil, ki vsebujejo fuzafungin. Obravnaval je tudi stališča, ki so jih izrazili strokovnjaki, kot sta znanstvena svetovalna skupina CHMP za zdravila proti okužbam in Odbor za pediatrijo (PDCO).

Odbor PRAC je presodil, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo povezana z resnimi preobčutljivostnimi (tudi alergijskimi) reakcijami, vključno s smrtnimi primeri, s kratkim časom do pojava.

Trenutni ukrepi za zmanjševanje tveganja (omejitev indikacij na akutni rinofaringitis in dodatne kontraindikacije) ne zadostujejo za zmanjšanje tveganja resnih preobčutljivostnih reakcij. V razpravah so bili tako obravnavani tudi dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot so dodatne spremembe informacij o zdravilu (nadaljnja omejitev indikacij in dodatne kontraindikacije, omejitve trajanja zdravljenja, dodane besede „ne vdihujte“ v posebnem opozorilu in previdnostnih ukrepih za uporabo, omejitve pomožnih snovi), komunikacijsko gradivo (neposredno obvestilo za zdravstvene delavce) in omejitev izdaje zdravil samo na recept. Stališče odbora PRAC je bilo, da ukrepi za zmanjševanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravili, ne zadostujejo za zadostno zmanjšanje tveganja za resne neželene reakcije.

Še več, razpoložljivi podatki o učinkovitosti so pokazali le omejeno učinkovitost v podporo predloženi indikaciji lokalnega fuzafungina pri rinofaringitisu, kar v trenutnem okviru terapevtske klinične prakse ne dokazuje koristi za bolnike.

Poleg tega je odbor PRAC ugotovil tudi nejasnosti pri domnevnih mehanizmih delovanja protibakterijskih in protivnetnih učinkov, pri čemer ni mogoče izključiti pojava protimikrobne odpornosti.

Pri zdravljenju okužb zgornjih dihal, katerih etiologija je predvsem virusna, z antibiotiki tveganja za nastanek protimikrobne odpornosti s selekcijo ni mogoče izključiti. Izključiti ni mogoče niti tveganja za navzkrižno odpornost.

Odbor PRAC je menil, da je kakovost kliničnih dokazov pri vseh drugih indikacijah zelo slaba. Ob oceni je odbor PRAC ugotovil tudi, da po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravili razpoložljivi podatki kot indikacija ne podpirajo več tonzilitisa in laringitisa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili je potrdil tudi, da so bili predloženi vsi razpoložljivi podatki in da za dokaz klinične varnosti in koristi fuzafungina pri zdravljenju bolezni zgornjih dihal ne bo mogel zagotoviti nobenih dodatnih podatkov.

Odbor PRAC je ob upoštevanju terapevtskega učinka navedenih zdravil v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi fuzafungina za oromukozno in nazalno uporabo zaradi varnostnih pomislekov v zvezi z resnimi, morebitno smrtnimi preobčutljivostnimi reakcijami v okviru omejene klinične učinkovitosti pri bolezni, ki izzveni sama, ni ugodno. Presodil je, da med oceno predlagani in obravnavani ukrepi za zmanjševanje tveganja tega ne bi zadostno zmanjšali.

Odbor PRAC je zato zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo ni ugodno.

Odbor PRAC ni mogel prepoznati nobenega morebitnega ukrepa ali stanja, s katerim bi dokazal pozitivno razmerje med tveganji in koristmi fuzafungina pri kateri koli od trenutnih indikacij. Zato

je zaključil, da je bila upravičena razveljavitev in ne začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom,

Poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se v ustreznem času izdajo ustrezna obvestila.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilančnih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, ki so bili predloženi v podporo varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo fuzafungin, za oromukozno in nazalno uporabo, vključno s predloženimi podatki imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom in stališči strokovnjakov, kot sta znanstvena svetovalna skupina CHMP za zdravila proti okužbam in Odbor za pediatrijo (PDCO);
- odbor PRAC je ugotovil, da so pri fuzafunginu za oromukozno in nazalno uporabo poročali o življenjsko nevarnih preobčutljivostnih (tudi alergijskih) reakcijah, vključno s smrtnimi primeri, s kratkim časom do pojava (celo pri prvem odmerku);
- odbora PRAC je po pregledu razpoložljivih podatkov menil, da je fuzafungin v okviru blage bolezni, ki izzveni sama, povezan z večjim tveganjem za resne preobčutljivostne (tudi alergijske) neželene reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki so lahko življenjsko nevarne in smrtne. Poleg tega kljub nezadostnim dokazom o možnih tveganjih za bakterijsko odpornost ni mogoče izključiti tveganja za navzkrižno odpornost;
- odbor PRAC je preučil razpoložljive podatke o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali razpoložljivi od izdaje prvotnega dovoljenja za promet, in zaključil, da so dokazi o koristnih učinkih fuzafungina pri vseh odobrenih indikacijah šibki in da taki učinki klinično niso pomembni;
- odbor PRAC je presodil, da ukrepi za zmanjševanje tveganja, obravnavani med oceno, vključno z dodatno omejitvijo indikacij in dodatnimi kontraindikacijami, omejitvijo trajanja zdravljenja, vključitvijo posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov za uporabo, omejitvijo pomožnih snovi, neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce in omejitvijo izdaje zdravil samo na recept, tveganja za resne preobčutljivostne (tudi alergijske) reakcije ne bi zadostno zmanjšali;
- odbor PRAC poleg tega ni mogel prepoznati nobenega morebitnega ukrepa ali stanja, s katerim bi dokazal pozitivno razmerje med tveganji in koristmi fuzafungina pri kateri koli od trenutnih indikacij. Zato je zaključil, da je bila upravičena razveljavitev in ne začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom,

je odbor PRAC tako zaključil, da je v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES

- a. zdravilo škodljivo in da
- b. razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno.

Odbor PRAC zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES priporoča razveljavitev dovoljenja za promet z vsemi zdravili, navedenimi v Prilogi I.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CMDh strinjal s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.