

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Fusafungiin on depsipeptiidne antibakteriaalne aine, mida toodab *Fusarium lateritium*'i tüvi 437. Spreina kasutatav fusafungiin on näidustatud ülemiste hingamisteede haiguste (sinusiit, riniit, rinofarüngiit, angiin, larüngiit) paikseks antibakteriaalseks ja põletikuvastaseks raviks. Ravimit inhaleeritakse tavapärastes annustes 500 µg iga 4 tunni järel kummassegi ninasõõrmesse või suu kaudu.

Esimene müügiluba ELis anti 5. aprillil 1963. Praegu on oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavatel ravimitel kehtivad müügiload 19 liikmesriigis (vt I lisa).

Signaalide tuvastamise käigus märkas oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavate ravimite müügiloa hoidja kõigist kõrvalnähtudest, sealhulgas allergilistest reaktsioonidest teatamise sageduse suurenemist. Arvestades uut kättesaadavat teavet, esitas müügiloa hoidja seoses selle riskiga septembris 2014 liikmesriikides II tüüpi muudatuse ravimiteabe uuendamiseks.

Allergiliste reaktsioonide riski vähendamiseks pakkus müügiloa hoidja kõnealusel muudatuses välja mitu riskivähendusmeetet, sealhulgas kehtiva lastel kasutamise vastunäidustuse laiendamise (tõstes vanusepiiri 30 kuust 12 aastale) ja uue vastunäidustuse seoses kasutamisega allergiliste soodumuste ja bronhospasmiga patsientidel. Müügiloa hoidja tegi ka ettepaneku lisada soovitus, et allergiliste reaktsioonide esinemisel tuleks ravi peatada, ja kustutada üks näidustus.

Siiski leidis Itaalia pädev asutus, tuginedes 12–17aastastel lastel ja täiskasvanutel teatatud allergiliste reaktsioonide tõenditele, et eelnimetatud olulisi ohutusprobleeme ei ohjata kliinilises praktikas täielikult, hoolimata olemasolevatest riskivähendusmeetmetest.

Lisaks kahtles Itaalia pädev asutus fusafungiini kasulikkuses heakskiidetud näidustustel kasutamisel. See põhines asjasel Cochrane'i ülevaatel (Revez jt, 2015), milles järeldati, et fusafungiiniga saavutatud lõpptulemused ei olnud kliinilises praktikas olulised ja et antibiootikumide kasulikkus täiskasvanute ägeda larüngiidi ravis ei ületa kõrvalnähtude ega antibiootikumiresistentsuse negatiivsete tagajärgede riski. Mingeid muid uuringuid, mis näitaksid piisavalt fusafungiini efektiivsust selle praegustel näidustustel, ei esitatud. See tulenes samuti asjaolust, et praeguste teadmiste kohaselt ei pruugi fusafungiini efektiivsusandmeid toetavad olemasolevad uuringud täielikult täita efektiivsuse tõendamise nõudeid, eriti seoses *Streptococcus pyogenes*'e või *Streptococcus viridans*'i põhjustatud infektsioonidega.

Seetõttu algatas Itaalia pädev asutus (AIFA) 6. augustil 2015 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata ülaltoodud probleemide mõju fusafungiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele kõigil näidustustel ja kõigis vanuserühmades ning anda soovitus müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 22. veebruaril 2016 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ohutus

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed fusafungiini sisaldavate ravimite kliinilise ohutuse kohta. Turustamisjärgse kogemuse alusel on fusafungiini peamiseks ohutusprobleemiks rasked allergilised reaktsioonid.

Kliiniliste uuringute ohutusandmed

Oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini uuriti mitmes kliinilises uuringus. Müügiloa hoidja esitas

- viis täiskasvanute kliinilist uuringut, sealhulgas kolm olulist uuringut ägeda rinofarüngiidi kohta (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² ja Bouter, 2002³), ning kaks toetavat randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut rinosinusiidi kohta (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) ja
- ühe laste uuringu (topeltpime platseebokontrolliga randomiseeritud uuring 515 ägeda rinofarüngiidiga lapsel vanuses 8–12 aastat, Januszewicz 2002).

Hinnanguliselt puutus fusafungiiniga kokku 727 patsienti.

Täiskasvanutel korraldatud kliinilistest uuringutest (Chabolles, Eccles ja Bouter) saadi mittejärjekindlaid andmeid ülitundlikkusreaktsioonide sageduse kohta ja ükski sündmustest ei olnud raske. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et patsientide piiratud arvuga kliinilisi uuringuid ei saa harvaesinevate kõrvalnähtude esinemissageduse määramiseks kasutada.

Spontaansete teadete ohutusandmed

Peale kliiniliste uuringute andmete vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee üle müügiloa hoidja esitatud spontaansete teadete andmed.

Müügiloa hoidjal paluti esitada kõigi, nii raskete kui ka kergemate juhtude teadete kumulatiivne ülevaade koos raskete juhtude põhjuslikkuse hinnangu ja vanusepõhise stratifitseerimisega, samuti analüüsid patsiendi vanuse ja soo, kasutusnäidustuse, kestuse ning annuse, reaktsiooni alguse, lõpptulemuse, raskusastme, kaasuvate ravimite ja haiguste, asjakohase meditsiinilise anamneesi ja mis tahes muude tegurite kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee palus müügiloa hoidjal üksikasjalikult analüüsida fataalse lõpptulemusega juhte koos nende põhjuslikkuse hindamise ja vanusepõhise stratifitseerimisega. Kõigi võimalike asjakohaste juhtude kaasamiseks kasutas müügiloa hoidja andmete kogumiseks ja analüüsimiseks kombineeritud otsingut „tuvastatud riskijuhtumid anafülaktiline reaktsioon ülitundlikkus“.

Seoses allergilise reaktsioonidega on fusafungiiniga kokku puutunud patsientidel alates ravimi turuletoomisest (1963. aastast kuni 31. augustini 2015) spontaanselt teatatud kokku 717 kergemast ja raskest juhust. Need 717 juhtu moodustavad 65,1% kõigist fusafungiini teadetest müügiloa hoidja andmebaasis. 717 allergiliste reaktsioonide teadet sisaldavad kokku 1065 allergiliste reaktsioonidega seotud kõrvalnähtu.

Kõrvalnähtude jaotus on järgmine:

- düspnoe – 16,4% ülitundlikkuse kõrvalnähtudest (15,0% rasketest kõrvalnähtudest),
- köha – 10,6% (3,1%),
- sügelus – 5,8% (4,8%),
- lööve – 4,7% (2,1%),

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. 1999, Study report [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. 2000, Study report [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. 2002, Study report [NP08516]

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

- urtikaaria – 4,5% (4,6%),
- bronhospasm – 3,9% (8,1%),
- angioödeem – 3,8% (7,7%).

Enamikul juhtudel (62,8%) näitas ajaline intervall kokkupuutest kuni allergiliste episoodide esimeste nähtude ja sümptomite tekkeni, et ülitundlikkuse (st 24 tunni jooksul avaldunud) reaktsioonil oli tõenäoliselt põhjuslik seos fusafungiiniga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et alates fusafungiini müügiloo esmakordsest väljaandmisest on turustamisjärgselt teatatud kuuest surmajuhust. Neist viis olid seotud ülitundlikkusega ja kuues on toksilise šoki sündroomi juht, mis põhines sündmuste käigul, mille põhjustas tõenäoliselt patsiendi eelnev trauma. Allergilise reaktsiooniga seotud viie surmajahu põhjuslikku seost fusafungiiniga on nii müügiloo hoidja kui ka ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnanud kolmel juhul „tõenäoliseks“ ja kahel juhul „ebatõenäoliseks“.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et fataalsetest ja rasketest juhtudest on teatatud kõigis vanuserühmades ning seetõttu puudus kindlus, et kasutamise piiramine teatud vanuserühmades oleks riski vähendamisel efektiivne.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et fusafungiini oromukosaalne ja nasaalne kasutamine on seotud raskete allergiliste reaktsioonidega, mis on mõnikord surmavad. Kiiresti algavat ülitundlikkust, sealhulgas anafülaktilisi reaktsioone, võib pidada fusafungiini kasutamisega seotud riskiks. Lisaks on tõstatatud probleeme seoses ravimi abiainetega osaga allergiliste reaktsioonide tekkimisel.

Võttes arvesse, et allergia meditsiinilise anamneesiga patsientidel esineb allergilise reaktsiooni tekke suurem risk, leidis komitee siiski, et rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas eluohtlikud ja isegi fataalsed, esinesid samuti patsientidel, kellel puudus allergia meditsiiniline anamnees.

Üldiselt leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee spontaansete teadete ja muudest allikatest pärit ohutusteabe alusel, et fusafungiini kasutamine on seotud allergiliste reaktsioonide raskete juhtudega, mis tekivad potentsiaalselt kiiresti ja võivad olla fataalsed. Rasked ja fataalsed juhud puudutavad erinevatesse vanusevahemikesse kuuluvaid patsiente; vastunäidustused alla 12-aastastele patsientidele ja allergia anamneesiga patsientidele ei väldi raskeid ega eluohtlikke sündmusi. Arutelu käigus kaaluti samuti müügiloo hoidja pakutud riskivähendusmeetmeid, nagu ravimiteabe täiendavad muudatused (näidustuse edasine piiramine ja täiendavad vastunäidustused, ravi kestuse piiramine, sõnastuse „mitte inhaleerida“ lisamine erihoiatustesse ja ettevaatusabinõudes kasutamisel, abiainetega piiramine), teabematerjal (tervishoiutöötajate teatis) ja retseptiravimiks nimetamine. Turustamisjärgseid ohutusandmeid arvesse võttes on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et müügiloo hoidja pakutud riskivähendusmeetmed ei vähenda raskete kõrvalnähtude riski piisavalt, sest ülitundlikkusreaktsioonide raskust ei saa ennustada.

Lisaks ei ole fusafungiini toimemehhanism selge ja kuigi müügiloo hoidja väidab, et see on peamiselt seotud põletikuvastase aktiivsusega, on toimeaine bakteriostaatilise aktiivne ning see on klassifitseeritud antibiootiliseks ühendiks (nt ravimi omaduste kokkuvõttes on farmakoterapeutilise rühmana märgitud hingamissüsteem, kurgupreparaadid/antibiootikumid, ATC kood: R02A B03). Seetõttu ei ole selge fusafungiini suhtes tekkiva mikrobiaalse resistentsuse potentsiaal, sest puuduvad piisavad andmed selle võimaliku riski hindamiseks.

Üldiselt ei ole raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas fataalsete juhtude arv ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates vastuvõetav tavaliselt viirusliku etioloogiaga iseparaneva kerge haiguse kontekstis.

Efektiivsus

Toimemehhanismid

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed fusafungiini toimemehhanismi kohta. Müügiloa hoidja käsitles fusafungiini peamiselt kui antibiootikumi. Müügiloa hoidja esitas fusafungiini efektiivsuse bakteriostaatiliste omaduste alusel.

Seoses antimikroobse aktiivsusega esitas müügiloa hoidja mitu uuringut, kus esitatakse fusafungiini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmed paljude erinevate kliiniliste isolaatide (bakterite liigid ja seened) kohta, väites, et pärast kokkupuudet fusafungiiniga puudusid olulised muutused täheldatud MIC-des. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et ei Euroopas asuv EUCAST (antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee) ega USAs asuv CLSI (kliiniliste ja laboratoorsete standardite amet) ei ole fusafungiini jaoks määranud kindlaid tundlikkuse tõlgendamise kriteeriume (kliinilisi piirväärtusi). Samuti märgiti, et kuigi EUCAST soovib praegu kasutada paiksete ravimite jaoks epidemioloogilisi piirväärtusi (ECOFFid), eriti kui kliinilised piirväärtused ei ole kättesaadavad, puuduvad EUCASTi veebilehel fusafungiini epidemioloogilised piirväärtused.

Menetluse käigus nimetas müügiloa hoidja fusafungiini ümber kui peamiselt põletikuvastase ravimi ägeda (ja peamiselt viirusliku) rinofarüngiidi sümptomaatiliseks leevendamiseks. Bakteriostaatilised omadused esitas müügiloa hoidja kui lisatoime. Müügiloa hoidja esitas *in vitro* andmed seoses fusafungiini põletikuvastase aktiivsusega, märkides, et fusafungiini põletikuvastase toime mehhanism on keerukas (nt ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 ja TNF- α vabanemise inhibeerimine inimese alveolaarsetest makrofaagidest). *In vitro* ja *in vivo* andmeid üldiselt toetavad fusafungiini põletikuvastast toimet, kuigi fusafungiini põletikuvastase toime mehhanism on keerukas ja teadmata.

Ülaltoodud andmete alusel võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee teadmiseks ebaselgused seoses põletikuvastase ja antibakteriaalse toime mehhanismiga.

Kuigi müügiloa hoidja peab fusafungiini antibakteriaalset toimet kasulikuks põletikuvastaseks toimeks, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et antibakteriaalset toimet võib pidada potentsiaalseks riskiks, sest ei saa välistada, et ravim võib indutseerida antimikroobset resistentsust ja häirida kurgu mikrofloorat. Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamisel, et ülemiste hingamisteede peamiselt viirusliku etioloogiaga infektsioonide ravimisel antibiootikumidega ei saa välistada antimikroobse resistentsuse riski. Samuti ei saa välistada ristresistentsuse riski.

Kliiniline efektiivsus

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed fusafungiini sisaldavate ravimite kliinilise efektiivsuse kohta.

Fusafungiin on praegu näidustatud ülemiste hingamisteede haiguste (sinusiit, riniit, rinofarüngiit, angiin, larüngiit) paikseks antibakteriaalseks ja põletikuvastaseks raviks. Ravimit inhaleeritakse tavapärastes annustes 500 μ g iga 4 tunni järel kummassegi ninasõõrmesse või suu kaudu.

Müügiloa hoidja esitas rinofarüngiidi, rinosinusiidi, farüngiidi, larüngiidi, tonsillektoomiajärgse seisundi ja ülemiste hingamisteede infektsioonidega seotud uuringud.

Kolmest põhiuuringust (Chabolle, 1999, Eccles 2006 ja Bouter, 2007) ja nende koondanalüüsist

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. 1999, Study report [NP07224]

(Grouin 2003⁸) selgus, et fusafungiin parandab ägeda rinofarüngiidiga täiskasvanutel kasutamisel nasaalsete sümptomite skoori pärast 4-nädalast ravi tõhusamalt kui platseebo. Esitatud uuringute alusel on 4. päeval ligikaudu 1,8 korda suurem võimalus, et fusafungiini rühmas oleva täiskasvanud patsiendi seisund on algsest parem (sümptomaatiline leevendus) võrreldes platseeborühmaga.

Siiski märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee mitmeid metodoloogilisi puudujääke, sest uuringute piirangud vastavad registreerimisaegsetele standarditele. Kuigi 4. päeval ilmnes teatud efektiivsus, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et tulemusnäitajad ei olnud kliiniliselt olulised; 7. päeval erinevusi ei tuvastatud ja ravim ei olnud platseebost parem. Uuringud olid üles ehitatud efektiivsuse näitamiseks 7. päeval, kuid ei näidanud siis mingit efektiivsust.

Seoses laste andmetega küsis ravimiohutuse riskihindamise komitee pediatriakomitee (PDCO) arvamust. Pediatriakomitee kahtles selle ravimi puhul ülemiste hingamisteede viiruslike infektsioonide ravivahendite hulgas ja järeldas, et kirjanduses leiduv teave piiratud kasuliku toime kohta ei näidanud erinevat kliinilist huvi fusafungiini vastu erinevates laste vanuserühmades.

Kooskõlas pediatriakomitee seisukohaga leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et lastel oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavate ravimite efektiivsusandmed on piiratud.

Seoses muude näidustuste andmetega (peale rinofarüngiidi) on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kõigi nende näidustuste korral on kliiniliste tõendite kvaliteet väga halb.

Lisaks oli Cochrane'i ülevaates (Revez jt, 2015) fusafungiin või fusafungiin pluss klaritromütsiin ägeda larüngiidi korral täiskasvanutel ravi puudumisest efektiivsem ainult 5. päeval, kuid 8. ja 28. päeval ei täheldatud mingeid erinevusi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee toetab autori järeldust, et fusafungiiniga saavutatud lõpptulemused ei ole kliinilises praktikas asjakohased.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nentis, et spetsiifilist teavet fusafungiini efektiivsuse kohta *Streptococcus pyogenes*'e ega *viridans*'i põhjustatud dokumenteeritud infektsioonide kohta ei ole esitatud.

Hindamise ajal märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee samuti, et müügiloa hoidja väitel ei toeta olemasolevad andmed enam tonsilliidi ja larüngiidi näidustust. Müügiloa hoidja kinnitas samuti, et kõik olemasolevad andmed on esitatud ning ta ei saa esitada lisaandmeid, mis näitaksid fusafungiini kliinilist ohutust ja kasulikkust ülemiste hingamisteede haiguste ravis.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee küsis nõu inimravimite komitee infektsioonivastaste ravimite teaduslikult nõuanderühmalt. Teaduslik nõuanderühm nõustus, et hoolimata sellest, et teatud tõendid toetavad fusafungiini antibiootilisi ja põletikuvastaseid toimeid, on kliiniliste uuringute tõendid nõrgad.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee ülaltoodud arutelu ning inimravimite komitee infektsioonivastaste ravimite nõuanderühma ekspertide arvamuste alusel, et olemasolevad efektiivsusandmed, sealhulgas andmed, mis saadi pärast müügiloa esmakordset väljastamist, näitavad paikse fusafungiini piiratud efektiivsust heakskiidetud näidustustel, mis ei tõenda praeguses ravistrateegia ja teadmiste kontekstis ravimi kasulikkust patsientide jaoks ülemiste hingamisteede haiguste ravis.

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. 2000, Study report [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. 2002, Study report [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]

Üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed fusafungiini sisaldavate ravimite kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta. Komitee kaalus ka ekspertide, näiteks inimravimite komitee infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma ja pediaatriakomitee arvamusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ette nähtud fusafungiini sisaldavate ravimite kasutamine on seotud raskete ülitundlikkusreaktsioonidega (sh allergilistega), sealhulgas fataalsete juhtudega, mis algavad kiiresti.

Olemasolevaid riskivähendusmeetmeid (näidustuse piiramine ägeda rinofarüüngiidiga ja täiendav vastunäidustus) ei peeta raskete ülitundlikkusreaktsioonide riski vähendamisel piisavaks. Arutelu käigus kaaluti samuti müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmeid, nagu ravimiteabe täiendavad muudatused (näidustuse edasine piiramine ja vastunäidustused, ravi kestuse piiramine, sõnastuse „mitte inhaleerida“ lisamine erihoiatustesse ja ettevaatusabinõudesse kasutamisel, abiainete piiramine), teabematerjal (tervishoiutöötajate teatis) ja retseptiravimiks nimetamine. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmed ei vähenda piisavalt raskete kõrvalnähtude riski.

Pealegi näitasid olemasolevad efektiivsusandmed ainult fusafungiini piiratud efektiivsust paikselt kasutamisel rinofarüüngiidi väljapakutud näidustusel, mis ei tõenda kliinilises ravipraktikas ravimi kasulikkust patsientide jaoks.

Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee samuti ära antibakteriaalse ja põletikuvastase toime oletatavate toimetehhanismidega seotud ebaselgused ning asjaolu, et antimikroobse resistentsuse esinemist ei saa välistada.

Ülemiste hingamisteede peamiselt viirusliku etioloogiaga infektsioonide ravimisel antibiootikumidega ei saa välistada antimikroobse resistentsuse riski. Samuti ei saa välistada ristresistentsuse riski.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamusel, et kliiniliste tõendite kvaliteet on kõigi teiste näidustuste puhul väga halb. Hindamise ajal märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee samuti, et müügiloa hoidja väitel ei tõenda olemasolevad andmed enam tonsilliidi ja larüüngiidi näidustust; müügiloa hoidja kinnitas samuti, et kõik olemasolevad andmed on esitatud ning ta ei saa esitada lisaandmeid, mis näitaksid fusafungiini kliinilist ohutust ja kasulikkust ülemiste hingamisteede haiguste ravis.

Olles uurinud kõnealuste ravimite ravitoimet, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt soodne raskete ja potentsiaalselt fataalsete ülitundlikkusreaktsioonide seotud ohutusprobleemide tõttu piiratud kliinilise efektiivsuse kontekstis iseparaneva seisundi korral. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et väljapakutud ja hindamise käigus arutatud riskivähendusmeetmed ei ole riski vähendamiseks piisavad.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud tuvastada ühtki potentsiaalset meedet ega tingimust, mille täitmine tõendaks fusafungiini positiivset kasulikkuse ja riski suhet ükskõik millisel praegusel näidustusel. Seetõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et õigustatud on müügiloa tühistamine, mitte peatamine.

Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee õigel ajal väljastada vastavad teated.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis käsitles oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiini sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta, sealhulgas müügiloa hoidjate esitatud andmed ning ekspertide, näiteks inimravimite komitee infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma ja pediaatriakomitee arvamused;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et oromukosaalseks ja nasaalseks kasutamiseks ettenähtud fusafungiiniga seoses on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest (sh allergilistest), sealhulgas fataalsetest juhtudest, mis algavad kiiresti (isegi esimese annuse manustamisel);
- ravimiohutuse riskihindamise komitee on pärast olemasolevate andmete ülevaatamist arvamusel, et iseparaneva iseloomuga kerge haiguse kontekstis on fusafungiin seotud raskete ülitundlikkusreaktsioonidega (sh allergilistega), sealhulgas anafülaktiliste reaktsioonidega, mis võivad olla eluohtlikud ja fataalsed. Lisaks ei saa välistada ristresistentsuse riski, kuigi puuduvad piisavad tõendid, et teha järeldusi bakteriaalse resistentsuse indutseerimise potentsiaalse riski kohta;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus olemasolevaid efektiivsusandmeid, sealhulgas pärast müügiloa esmakordset väljastamist kättesaadavaks tehtud andmeid, ja järeldas, et tõendid fusafungiini kasulike toimete kohta kõigil heakskiidetud näidustustel on nõrgad ning sellised toimed ei ole kliiniliselt olulised;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et hindamise ajal arutatud riskivähendusmeetmed, sealhulgas näidustuse edasine piiramine ja täiendavad vastunäidustused, ravi kestuse piiramine, spetsiaalse kasutamise erihoiatuse ja ettevaatusabinõu lisamine, abiainete piiramine, tervishoiutöötaja teatis ja retseptiravimiks nimetamine, ei vähenda piisavalt raskete ülitundlikkusreaktsioonide (sh allergiliste) riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee ei suutnud samuti tuvastada ühtki potentsiaalset meedet ega tingimust, mille täitmine tõendaks fusafungiini positiivset kasulikkuse ja riski suhet ükskõik millise praeguse näidustuse korral. Seetõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et õigustatud on müügiloa tühistamine, mitte peatamine.

Eeltoodut arvestades otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt

- a. on ravim kahjulik ning
- b. ravimi riski ja kasulikkuse suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 kohaselt tühistada kõigi I lisa loetletud ravimite müügiloa.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm komitee üldjäreldeste ja soovitusel alustega.