

## **Příloha I**

### **Seznam léčivých přípravků ovlivněných procedurou**

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>Léčivá látka a síla</b>	<b>Léková forma</b>
Rakousko	Servier Austria Gmbh	Locabiosol	Fusafungin 50 mg/5 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Belgie	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Bulharsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	биопарокс	Fusafungin 50 mg/10 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Kypr	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1g/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Kypr	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Česká republika	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100ml	Nosní/orální sprej, roztok
Estonsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 5 mg/MI	Nosní/orální sprej, roztok
Německo	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,125mg Sprej	Nosní/orální sprej, roztok
Německo	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,5 mg Sprej	Nosní/orální sprej, roztok
Řecko	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 1g/100ml	Nosní/orální sprej, roztok
Řecko	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Maďarsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Irsko	Servier Laboratories Ireland Ltd	Locabiotol	Fusafungin 1g/100ml	Nosní/orální sprej, roztok
Itálie	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1g/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Lotyšsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin, 0,125 Mg/Dávka	Nosní/orální sprej, roztok
Litva	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Lucembursko	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Malta	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Portugalsko	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Locabiosol	Fusafungin 0,5 g/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Rumunsko	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Slovenská republika	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100 MI	Nosní/orální sprej, roztok
Španělsko	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungin 1g/100ml	Nosní/orální sprej, roztok

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Fusafungin je antibakteriální depsipeptid, který produkuje bakterie *Fusarium lateritium* kmen 437. Fusafungin, používaný ve formě spreje, je indikován k lokální antibakteriální a protizánětlivé léčbě onemocnění horních cest dýchacích (sinusitida, rinitida, rinofaryngitida, angina, laryngitida) a inhaluje se v obvyklých dávkách 500 mikrogramů každé 4 hodiny do každé nosní dírky nebo ústy.

První rozhodnutí o registraci v EU bylo uděleno dne 5. dubna 1963. Platná rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky pro perorální užití obsahující fusafungin, které se podávají orálně a nosem, jsou v současné době k dispozici v 19 členských státech (viz příloha I).

V kontextu činností signální detekce držitel rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících fusafungin pro orální a nosní užití zaznamenal zvýšený počet hlášení všech nežádoucích účinků léčivého přípravku včetně alergických reakcí. Ve světle nových dostupných informací držitel rozhodnutí o registraci předložil v září 2014 v členských státech změnu typu II týkající se aktualizace informací o přípravku ohledně tohoto rizika.

S cílem minimalizovat riziko alergických reakcí navrhl držitel rozhodnutí o registraci několik opatření zaměřených na minimalizaci rizik, která se týkala výše uvedené změny včetně rozšíření stávající kontraindikace u dětí (omezení věkového limitu z „mladší než 30 měsíců“ na „mladší než 12 let“) a zavedení kontraindikace používání přípravku u pacientů s alergickými sklony a bronchospazmem. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby bylo přidáno doporučení přerušit léčbu v případě alergických reakcí a odstranit jednu z indikací.

Nicméně na základě důkazů o alergických reakcích hlášených u dětí ve věku od 12 do 17 let a u dospělých, italský příslušný národní orgán dospěl k závěru, že výše zmíněné hlavní obavy ohledně bezpečnosti nebudou v klinické praxi plně kontrolovány navzdory zavedení opatření zaměřených na minimalizaci rizik.

Kromě toho měla Itálie obavy týkající se přínosu fusafunginu ve schválených indikacích. Ty vycházely z nedávného přezkumu organizace Cochrane (Revez a kol., 2015), ze kterého vyplývalo, že výsledky dosažené v souvislosti s užíváním fusafunginu nebyly v klinické praxi relevantní a že antibiotika nepřinesla v léčbě akutní laryngitidy u dospělých takové výhody, které by převážily riziko nežádoucích účinků a negativních důsledků pro modely antibiotické rezistence. Žádné další studie, které by odpovídajícím způsobem prokázaly účinnost fusafunginu v jeho současných indikacích, nebyly nalezeny. To vycházelo rovněž ze skutečnosti, že za současného stavu znalostí dostupné studie dokládající údaje o účinnosti pro fusafungin nemusí zcela splňovat požadavky na prokázání účinnosti, zejména s ohledem na infekce způsobené bakteriemi *Streptococcus pyogenes* nebo *Streptococcus viridans*.

Proto dne 6. srpna 2015 příslušný italský národní orgán (AIFA) zahájil postup k přezkoumání záležitosti podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC, aby vyhodnotil dopad výše zmíněných obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fusafungin ve všech indikacích a věkových skupinách a aby vydal rozhodnutí o tom, zda by měly být přípravky zachovány, pozměněny, pozastaveny, nebo zrušeny.

Výbor PRAC dne 22. února 2016 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno skupinou CMDh v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

### Bezpečnost

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje předložené v souvislosti s klinickou bezpečností přípravků, které fusafungin obsahují. Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh jsou hlavní obavou, pokud jde o bezpečnost fusafunginu, závažné alergické reakce.

### Údaje o bezpečnosti z klinických studií

Fusafungin pro orální a nosní použití byl zkoumán v několika klinických studiích. Držitel rozhodnutí o registraci předložil:

- 5 klinických studií u dospělých včetně 3 pilotních studií akutní rinofaryngitidy (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> a Bouter, 2002<sup>3</sup>) a 2 podpůrných randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií rinosinusitidy (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösges 2002) a
- jednu studii u dětí (dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná studie u 515 dětí ve věku 8–12 let s akutní rinofaryngitidou, Januszewicz 2002).

Odhadovaná celková expozice fusafunginu byla 727 pacientů.

V klinických studiích (Chabolles, Eccles a Bouter) provedených u dospělých byly uvedeny rozporuplné údaje o četnosti reakcí přecitlivělosti, přičemž žádná z příhod nebyla závažná. Výbor PRAC poznamenal, že klinické studie s omezeným počtem pacientů nelze použít ke stanovení incidence vzácných nežádoucích účinků.

### Údaje o bezpečnosti ze spontánních hlášení

Kromě údajů z klinických studií přezkoumal výbor PRAC data ze spontánních hlášení, které předložil držitel rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán o to, aby předložil souhrnný přehled všech kazuistik, závažných i nezávažných případů, spolu s posouzením příčinné souvislosti závažných případů a stratifikací podle věku, jakož i analýzami na základě věku a pohlaví pacienta, indikace použití, délky trvání a dávky, dobou do nástupu účinku, výsledku, závažnosti, současně užívaných léků a onemocnění, příslušné anamnézy nebo jiných faktorů. Výbor PRAC požádal držitele rozhodnutí o registraci o detailní analýzu případů s fatálním výsledkem společně s posouzením jejich příčinné souvislosti a stratifikací podle věku. S cílem zahrnout všechny jakkoli relevantní případy použil držitel rozhodnutí o registraci pro sběr dat a analýzu kombinované vyhledávání výrazů „zjištěná rizika, zjištěné případy, anafylaktická reakce, přecitlivělost“.

Od uvedení fusafunginu na trh (od roku 1963 do 31. srpna 2015) bylo spontánně nahlášeno celkem 717 závažných a nezávažných případů alergických reakcí u pacientů, kteří tento přípravek užívali. Těchto 717 případů představuje 65,1 % všech hlášení v souvislosti s fusafunginem, která jsou uvedena v databázi bezpečnosti držitele rozhodnutí o registraci. Těchto 717 spontánních případů alergických reakcí zahrnuje celkem 1 065 nežádoucích účinků týkajících se alergických reakcí.

Distribuce nežádoucích účinků je následující:

- dušnost – 16,4 % nežádoucích účinků přecitlivělosti (15,0 % s ohledem na závažné nežádoucí reakce),
- kašel – 10,6 % (3,1 %),
- pruritus – 5,8 % (4,8 %),

---

<sup>1</sup> Chabolle F. Účinnost fusafunginu podávaného z inhalátoru s dávkovačem po dobu 7 dnů (4 dávky do hrdla a 4 dávky do nosu 4krát denně) v léčbě akutní rinofaryngitidy u dospělých. Placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 1999, studijní zpráva [NP07224]

<sup>2</sup> Eccles R. Léčba akutní infekční rinofaryngitidy fusafunginem (8 dávek do nosu a hrdla podávaných 4krát denně po dobu 7 dnů). Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 2000, studijní zpráva [NP07760]

<sup>3</sup> Bouter K. Sedmidenní léčba akutní infekční rinofaryngitidy fusafunginem (1,0 mg x 4krát denně): dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 2002, studijní zpráva [NP08516]

<sup>4</sup> Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Význam přípravku Locabiotol Aerosol u rinosinusitidy Rhinology 1988;5:69–74. [PE0009523]

- vyrážka – 4,7 % (2,1 %),
- kopřivka – 4,5 % (4,6 %),
- bronchospasmus – 3,9 % (8,1 %),
- angioedém – 3,8 % (7,7 %).

Ve většině případů (62,8 %) časový interval od expozice do rozvoje prvních známek a příznaků alergických epizod ukazoval na pravděpodobnou příčinnou souvislost mezi fusafunginem a reakcí přecitlivělosti (tj. do 24 hodin).

Výbor PRAC upozornil na to, že od udělení prvního rozhodnutí o registraci fusafunginu bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno 6 smrtelných případů. Z těchto 6 případů jich 5 souviselo s přecitlivělostí, šestý případ byl případ syndromu toxického šoku, který byl podle průběhu příhody pravděpodobně způsoben předcházejícím traumatem pacienta. Z 5 smrtelných případů v souvislosti s alergickou reakcí byla příčinná souvislost s fusafunginem hodnocena jak držitelem rozhodnutí o registraci, tak výborem PRAC jako „pravděpodobná“ ve 3 případech a „nepravděpodobná“ ve 2 případech.

Výbor PRAC poznamenal, že smrtelné a závažné případy byly hlášeny u všech věkových skupin, a ve světle této skutečnosti nenabyl jistoty, že by omezení použití přípravku na určité věkové skupiny bylo z hlediska minimalizace rizika účinné.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že použití fusafunginu pro orální a nosní podání je spojeno se závažnými nežádoucími alergickými reakcemi, které jsou v některých případech smrtelné. Přecitlivělost včetně anafylaktických reakcí s krátkou dobou do nástupu lze považovat za riziko související s použitím fusafunginu. Navíc byly vzneseny obavy týkající se role, kterou hrají ve výskytu alergických reakcí pomocné látky.

Ačkoli výbor PRAC připustil, že pacienti s alergií v anamnéze mají vyšší riziko rozvoje alergické reakce, musel rovněž zohlednit skutečnost, že závažné alergické reakce včetně život ohrožujících, až smrtelných případů se vyskytly také u pacientů bez anamnézy alergie.

Celkově na základě údajů ze spontánních hlášení a informací o bezpečnosti, které jsou k dispozici z jiných zdrojů, dospěl výbor PRAC k závěru, že používání fusafunginu je spojeno se závažnými případy alergických reakcí s potenciálně krátkou dobou do nástupu, což může být smrtelné. Závažné a smrtelné případy se týkají pacientů různých věkových kategorií. Kontraindikace u pacientů mladších 12 let a pacientů s alergií v anamnéze nezabrání závažným nebo život ohrožujícím příhodám. V rámci diskusí byla rovněž zvážena další opatření zaměřená na minimalizaci rizik, která držitel rozhodnutí o registraci navrhl, jako jsou další úpravy informací o přípravku (další omezení indikace a další kontraindikace, omezení trvání léčby, přidání formulace „nevdechujte“ do bodu „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“, omezení týkající se pomocných látek), informační materiál (Přímé sdělení pro zdravotnického pracovníka) a omezení dostupnosti přípravku pouze na předpis. Na základě údajů o bezpečnosti získaných po uvedení přípravku na trh je výbor PRAC toho názoru, že opatření zaměřená na minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci adekvátně nesnižují rizika závažných nežádoucích účinků vzhledem k tomu, že závažnost reakcí přecitlivělosti nelze předpovídat.

Navíc mechanismus účinku fusafunginu není jasný, a přestože držitel rozhodnutí o registraci tvrdí, že převážně souvisí s protizánětlivým účinkem, má sloučenina bakteriostatický účinek a byla klasifikována jako antibiotikum (např. v souhrnu údajů o přípravku je jako farmakoterapeutická skupina uvedena dýchací soustava, přípravky pro léčbu hrdla/antibiotika, kód ATC: R02A B03). Další obavu tak vzbuzuje potenciální mikrobiální rezistence vůči fusafunginu, protože není k dispozici dostatečné množství dat k vyhodnocení tohoto potenciálního rizika.

Proto je v souvislosti s mírným onemocněním obvykle virového původu, které spontánně odezní, počet závažných alergických reakcí včetně smrtelných případů pro výbor PRAC celkově nepřijatelný.

## **Účinnost**

### Mechanismy účinku

Výbor PRAC zvážil všechny dostupné údaje, které byly předloženy v souvislosti s mechanismem účinku fusafunginu. Držitel rozhodnutí o registraci prezentoval fusafungin především za antibiotikum. Jeho účinnost, kterou držitel rozhodnutí předložil, byla odvozena z jeho bakteriostatických vlastností.

S ohledem na antimikrobiální účinek předložil držitel rozhodnutí o registraci několik studií s údaji o minimální inhibiční koncentraci (MIK) fusafunginu u široké škály klinických izolátů (bakteriální druhy a plísňe), ze kterých nevyplývá signifikantní změna pozorovaných MIK po expozici fusafunginu. Výbor PRAC poznamenal, že výbor EUCAST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti) v Evropě ani institut CLSI (Institut klinických a laboratorních norem) v USA nestanovily pro fusafungin kritéria pro interpretaci citlivosti (klinická hraniční koncentrace). Rovněž bylo konstatováno, že přestože výbor EUCAST v současné době pro lokální přípravky doporučuje používat epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) především v případě, kdy nejsou hodnoty klinické hraniční koncentrace k dispozici, webové stránky EUCAST hodnoty ECOFF pro fusafungin neuvádějí.

Později v průběhu řízení držitel rozhodnutí o registraci předefinoval fusafungin jako především protizánětlivý léčivý přípravek pro zmírnění příznaků akutní (a především virové) rinofaryngitidy. Držitel rozhodnutí o registraci dodatečně uvedl jeho bakteriostatické vlastnosti. Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje *in vitro* týkající se protizánětlivého účinku fusafunginu, ze kterých vyplývá, že mechanismus protizánětlivého účinku fusafunginu je složitý (jako je inhibice uvolňování ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 a TNF- $\alpha$  z lidských alveolárních makrofágů). Údaje *in vitro* a *in vivo* lze celkově považovat za podpůrná z hlediska protizánětlivého účinku fusafunginu, ačkoliv mechanismus protizánětlivého účinku fusafunginu je složitý a nadále zůstává neznámý.

Na základě výše uvedených údajů výbor PRAC konstatoval nejasnosti ohledně mechanismu účinku protizánětlivých a antibakteriálních účinků.

I když držitel rozhodnutí o registraci prezentuje antibakteriální účinek fusafunginu z hlediska protizánětlivého účinku jako prospěšný, výbor PRAC zastává názor, že antibakteriální účinek lze považovat za možné riziko vzhledem k tomu, že nelze vyloučit vznik antimikrobiální rezistence a narušení mikroflóry v hrdle v důsledku použití tohoto léčivého přípravku. Výbor PRAC je toho názoru, že při antibiotické léčbě infekcí horních cest dýchacích, které jsou především virového původu, nelze vyloučit riziko selekce antimikrobiální rezistence. Rovněž nelze vyloučit riziko křížové rezistence.

### Klinická účinnost

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje předložené v souvislosti s klinickou účinností přípravků obsahujících fusafungin.

Fusafungin je v současnosti indikován k lokální antibakteriální a protizánětlivé léčbě onemocnění horních cest dýchacích (sinusitida, rinitida, rinofaryngitida, angína, laryngitida) a inhaluje se po 4 hodinách v obvyklých dávkách 500 mikrogramů do každé nosní dírky nebo ústy.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil studie týkající se obecně rinofaryngitidy, rinosinusitidy, faryngitidy, laryngitidy, stavu po tonsilektomii a onemocnění horních cest dýchacích.

Ve třech pilotních studiích (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> a Bouter, 2002<sup>7</sup>) a jejich souhrnné analýze (Grouin 2003<sup>8</sup>) bylo prokázáno, že v indikaci akutní rinofaryngitidy je fusafungin účinnější než placebo s ohledem na vývoj skóre nosních příznaků po 4 dnech léčby u dospělých. Z předložených studií vyplývá, že 4. den léčby měl dospělý pacient ve skupině léčené fusafunginem přibližně 1,8krát vyšší šanci na zlepšení od počátku studie (symptomatická úleva) ve srovnání s pacientem zařazeným do placebo skupiny.

Výbor PRAC ale upozornil na několik metodologických problémů, přičemž omezení studií vyplývalo z norem platných v době registrace. Navzdory určité prokázané účinnosti zaznamenané 4. den léčby výbor PRAC zastává názor, že cílové ukazatele nenabývaly klinické významnosti. Sedmý den léčby nebyly zaznamenány žádné rozdíly a přípravek nebyl účinnější než placebo. Studie byly navrženy s ohledem na průkaz účinnosti 7. den léčby, ale v tomto časovém bodu žádnou účinnost neprokázaly.

S ohledem na pediatrická data si výbor PRAC vyžádal doporučení Pediatrického výboru (PDCO). Výbor PDCO zpochybnil zařazení tohoto přípravku mezi prostředky k léčbě virových onemocnění horních cest dýchacích a dospěl k závěru, že informace o omezeném příznivém účinku z literatury nenaznačují v souvislosti s fusafunginem jiný klinický zájem u různých pediatrických věkových podskupin.

V souladu s postojem výboru PDCO dospěl výbor PRAC k závěru, že údaje o účinnosti léčivých přípravků obsahujících fusafungin pro orální a nosní užití u pediatrické populace jsou omezené.

S ohledem na údaje předložené pro ostatní indikace (kromě rinofaryngitidy) je výbor PRAC toho názoru, že kvalita klinických důkazů je pro všechny tyto indikace velmi nízká.

Navíc z přezkumu organizace Cochrane, který provedl Reveiz a kol. (2015), vyplývá, že u akutní faryngitidy u dospělých byl fusafungin nebo kombinace fusafungin plus klarithromycin účinnější než žádná léčba pouze 5. den, ale 8. a 28. den nebyly zaznamenány žádné rozdíly. Výbor PRAC podpořil autorův závěr, že výsledky dosažené prostřednictvím léčby fusafunginem nejsou v klinické praxi relevantní.

Výbor PRAC připustil, že nebylo možné předložit konkrétní údaje o účinnosti fusafunginu u potvrzených infekcí způsobených bakteriemi streptococcus pyogenes nebo viridans.

V průběhu posuzování výbor PRAC rovněž poznamenal, že držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že dostupná data již nepodporují indikace přípravku u tonsilitidy a laryngitidy. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž potvrdil, že byly předloženy všechny dostupné údaje a že není schopen poskytnout žádná další data dokládající klinickou bezpečnost a přínos fusafunginu v léčbě onemocnění horních cest dýchacích.

Výbor PRAC požádal o doporučení Vědeckou poradní skupinu (SAG) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) pro antiinfekční látky. Skupina SAG se shodla na tom, že nehledě na některé důkazy podporující antibiotické a protizánětlivé účinky fusafunginu byly důkazy z klinických studií slabé.

---

<sup>5</sup> Chabolle F. Účinnost fusafunginu podávaného z inhalátoru s dávkovačem po dobu 7 dnů (4 dávky do hrdla a 4 dávky do nosu 4krát denně) v léčbě akutní rinofaryngitidy u dospělých. Placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 1999, studijní zpráva [NP07224]

<sup>6</sup> Eccles R. Léčba akutní infekční rinofaryngitidy fusafunginem (8 dávek do nosu a hrdla podávaných 4krát denně po dobu 7 dnů). Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 2000, studijní zpráva [NP07760]

<sup>7</sup> Bouter K. Sedmidenní léčba akutní infekční rinofaryngitidy fusafunginem (1,0 mg x 4krát denně): dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin. 2002, studijní zpráva [NP08516]

<sup>8</sup> Grouin J.M, 2003, Léčba akutní infekční rinofaryngitidy fusafunginem (1,0 mg x 4krát denně): souhrnná analýza tří dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií paralelních skupin. [NP08539]



Na základě výše uvedených skutečností a stanovisek odborníků výboru CMHP SAG pro antiinfekční látky zastával výbor PRAC názor, že dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které byly získány po udělení prvotního rozhodnutí o registraci, ukázaly pouze velmi omezenou účinnost lokálního fusafunginu v jeho schválených indikacích, která se v kontextu současných terapeutických postupů a poznatků v oblasti onemocnění horních cest dýchacích nejeví jako prokázaný přínos pro pacienty.

### **Celkový závěr**

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje předložené v souvislosti s klinickou účinností a bezpečností přípravků obsahujících fusafungin. Výbor PRAC rovněž zohlednil stanoviska odborníků, jako jsou Vědecká poradní skupina výboru CHMP (SAG) pro antiinfekční látky a Pediatrický výbor (PDCO).

Výbor PRAC dospěl k závěru, že používání léčivých přípravků obsahujících fusafungin pro orální a nosní podání je spojeno se závažnými reakcemi přecitlivělosti (včetně reakcí alergických) včetně smrtelných případů, a to s krátkou dobou do nástupu účinků.

Současná opatření zaměřená na minimalizaci rizik (omezení indikace na akutní rinofaryngitidu a další kontraindikace) jsou považována za nedostatečná pro zmírnění rizika závažných reakcí přecitlivělosti. V rámci diskusí proto byla rovněž zvažována další opatření zaměřená na minimalizaci rizik, jako jsou další úpravy informací o přípravku (další omezení indikace a další kontraindikace, omezení trvání léčby, přidání formulace „nevdechujte“ do bodu „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“, omezení týkající se pomocných látek), informační materiál (Přímé sdělení pro zdravotnického pracovníka) a omezení dostupnosti přípravku pouze na předpis. Výbor PRAC byl toho názoru, že opatření zaměřená na minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci nepovedou k adekvátnímu snížení rizika závažných nežádoucích účinků.

Dostupné údaje týkající se účinnosti navíc prokázaly pouze omezenou účinnost na podporu požadovaných indikací lokálního fusafunginu u rinofaryngitidy, která se v kontextu současné terapeutické klinické praxe nejeví jako prokázaný přínos pro pacienty.

Kromě toho výbor PRAC rovněž poukázal na to, že nelze vyloučit nejistotu v souvislosti s předpokládaným mechanismy antibakteriálních a protizánětlivých účinků a výskyt antimikrobiální rezistence.

Při antibiotické léčbě infekcí horních cest dýchacích, jejichž původ je většinou virový, nelze vyloučit riziko selekce antimikrobiální rezistence. Rovněž nelze vyloučit riziko křížové rezistence.

Navíc výbor PRAC zastává názor, že pro všechny ostatní indikace je kvalita klinických důkazů velmi nízká. V průběhu posuzování výbor PRAC rovněž poznamenal, že držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že dostupná data již nepodporují indikace přípravku u tonsilitidy a laryngitidy. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž potvrdil, že byly předloženy všechny dostupné údaje a že není schopen poskytnout žádná další data dokládající klinickou bezpečnost a přínos fusafunginu v léčbě onemocnění horních cest dýchacích.

Výbor PRAC po řádném zohlednění léčebného účinku výše uvedených léčivých přípravků dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik fusafunginu pro orální a nosní užívání není podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý vzhledem k obavám ohledně bezpečnosti v souvislosti se závažnými, potenciálně smrtelnými reakcemi přecitlivělosti a v souvislosti s omezenou klinickou účinností u onemocnění, které spontánně odezní. Výbor PRAC dospěl k závěru, že opatření zaměřená na minimalizaci rizik navržená a projednávaná v průběhu posuzování nebyla z hlediska snížení rizika dostatečná.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fusafungin k orálnímu a nosnímu užívání není příznivý.

Výbor PRAC nemohl stanovit žádná možná opatření nebo podmínky, jejichž splnění by prokázalo příznivý poměr přínosů a rizik pro fusafungin v jakékoliv ze současných indikací. Výbor PRAC tedy dospěl k závěru, že je odůvodněné spíše rozhodnutí o registraci zrušit, nikoli pouze pozastavit.

Výbor PRAC doporučil, aby v odpovídajícím termínu byla vydána příslušná sdělení.

## Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC vzal v úvahu postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vycházející z údajů farmakovigilance pro přípravky obsahující fusafungin pro orální a nosní užívání (viz příloha I),
- výbor PRAC přezkoumal souhrn údajů předložených na podporu bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících fusafungin pro orální a nosní užívání včetně příspěvků od držitelů rozhodnutí o registraci a stanovisek odborníků, jako jsou Vědecká poradní skupina výboru CHMP (SAG) pro antiinfekční látky a Pediatrický výbor (PDCO),
- výbor PRAC poukázal na skutečnost, že v souvislosti s léčbou fusafunginem pro orální a nosní užívání byl hlášen výskyt závažné, život ohrožujících přecitlivělosti (včetně alergie) včetně smrtelných případů, a to s krátkou dobou do nástupu (i při první dávce),
- výbor PRAC po přezkoumání dostupných údajů zastává názor, že fusafungin je v souvislosti s mírným onemocněním, které spontánně odezní, spojen se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích reakcí přecitlivělosti (včetně reakcí alergických) včetně anafylaktických reakcí, které mohou být život ohrožující nebo smrtelné; navíc navzdory tomu, že nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro vyjádření stanoviska ohledně potenciálního rizika navození bakteriální rezistence, nelze riziko křížové rezistence vyloučit ,
- výbor PRAC zvážil dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které byly získány po udělení prvotního rozhodnutí o registraci, a dospěl k závěru, že důkazy příznivých účinků fusafunginu ve všech schválených indikacích jsou slabé a že takové účinky nejsou klinicky významné,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že opatření zaměřená na minimalizaci rizik, která byla projednávána v rámci posuzování, včetně dalších omezení indikace a dodatečných kontraindikací, omezení trvání léčby, doplnění zvláštních upozornění a opatření pro použití, omezení týkajících se pomocných látek, přímého sdělení pro zdravotnického pracovníka a omezení dostupnosti přípravku pouze na předpis, by nevedla k dostatečnému snížení rizika závažných reakcí přecitlivělosti (včetně reakcí alergických),
- navíc výbor PRAC nemohl stanovit žádná možná opatření nebo podmínky, jejichž splnění by prokázalo příznivý poměr přínosů a rizik pro fusafungin v jakékoliv ze současných indikací, výbor PRAC tedy dospěl k závěru, že je odůvodněné spíše rozhodnutí o registraci zrušit, nikoli pouze pozastavit.

V důsledku toho výbor PRAC dospěl podle článku 116 směrnice 2001/83/ES k závěru, že

- a. léčivý přípravek je škodlivý a
- b. poměr rizika a přínosu není příznivý.

Proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES výbor PRAC doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků uvedených v příloze I.

### Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

### **Příloha III**

**Harmonogram pro implementaci stanoviska skupiny CMDh**

## Harmonogram pro implementaci stanoviska skupiny CMDh

Přijetí stanoviska skupiny CMDh formou konsensu:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. dubna 2016
Implementace stanoviska členskými státy:	28. května 2016