

Приложение II

Научни заключения

Научни заключения

Фузафунгин представлява депсипептидно антибактериално вещество, което се произвежда от щам 437 на *Fusarium lateritium*. Фузафунгин под формата на спрей е показан за локално антибактериално и противовъзпалително лечение на заболявания на горните дихателни пътища (синусити, ринити, ринофарингити, ангина, ларингити) като се впръсква в обичайни дози от 500 микрограма на всеки 4 часа във всяка ноздра или през устата.

Първото разрешение за употреба в ЕС е издадено на 5 април 1963 г. В момента валидни разрешения за употреба на продукти, съдържащи фузафунгин за оромукозно и назално приложение има в 19 държави членки (вж. Приложение I).

В контекста на дейностите за откриване на сигнали, притежателят на разрешението за употреба на медицински продукти, съдържащи фузафунгин, за оромукозно и назално приложение забелязва повишено докладване на всички нежелани лекарствени реакции, включително алергични реакции. В контекста на новата налична информация, с цел осъвременяване на информацията за продукта за този риск, през септември 2014 г. притежателят на разрешението за употреба в държавите членки подава изменение Тип II.

С оглед минимизиране на риска от алергични реакции, притежателят на разрешението за употреба предлага няколко дейности за минимизиране на риска в рамките на гореспоменатото изменение, включващи увеличаване на наличните противопоказания при деца (чрез ограничаване на възрастовата граница от по-малко от 30 месеца до по-малко от 12 години) и въвеждането на противопоказание за използването при пациенти с тенденция към алергии и бронхоспазъм. Притежателят на разрешението за употреба предлага също добавянето на препоръка за спиране на лечението в случай на алергични реакции и за премахване на едно от показанията.

Въз основа на данните за алергични реакции, докладвани при деца от 12 до 17 години, както и при възрастни, обаче, Италианските национални компетентни органи смятат, че гореспоменатите сериозни рискове за безопасността няма да бъдат напълно контролирани в клиничната практика, дори при предприемане на мерки за минимизиране на риска.

В допълнение Италия има съмнения относно ползата от фузафунгин за неговите одобрени показания. Те се основават на скорошен преглед на „Кохран“ (Reveiz, et al, 2015), в който се заключава, че ползите, постигнати от фузафунгин, не са значими за клиничната практика и изглежда ползите от антибиотиците за лечението на остър ларингит при възрастни не превишават риска от странични реакции и негативните последици от развитието на антибиотична резистентност. Не могат да се открият повече проучвания, които задоволително да докажат ефективността на фузафунгин за неговите сегашни показания. Това се дължи и на факта, че според известното до момента, наличните проучвания в подкрепа на данните за ефикасност на фузафунгин, не отговарят напълно на изискванията за доказване на ефикасност по отношение на инфекции, поддържани от *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus viridans*.

По тези причини на 6 август 2015 г. Италианските национални компетентни власти (AIFA) започват процедура по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и молят PRAC да оцени значението на гореспоменатите рискове за съотношението полза—риск на фузафунгин съдържащите лекарствени продукти за всички показания и възрастови групи и да издаде препоръка дали продуктите да бъдат продължени, изменени, преустановени или отменени.

PRAC издава препоръка на 22 февруари 2016 г., която след това е оценена от координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура —

лекарствени продукти за хуманна употреба в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка от PRAC

Безопасност

PRAC разглежда всички налични данни, подадени по отношение на клиничната безопасност на фузафунгин-съдържащите продукти. Въз основа на опита след пускане на пазара, основното притеснение за безопасността на фузафунгин са сериозните алергични реакции.

Данни за безопасността от клинични проучвания

Фузафунгин за оромукозно и назално приложение е изследван в няколко клинични проучвания. Притежателят на разрешението за употреба предоставя:

- 5 клинични проучвания при възрастни, включително 3 основни проучвания при остър ринофарингит (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² и Bouter, 2002³) и 2 допълнителни рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при риносинусит (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002), и

- едно проучване при деца (двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано при 515 деца на възраст 8—12 години с остър ринофарингит, Januszewicz 2002).

Преценената обща експозиция с фузафунгин е била 727 пациента.

В клиничните проучвания (Chabolles, Eccles и Bouter), проведени при възрастни, не се предоставя постоянна стойност на честотата на реакциите на свръхчувствителност, а нито един от случаите не е бил сериозен. PRAC отбелязва, че клинични проучвания с ограничен брой пациенти не могат да се използват за определяне на честотата на редки странични реакции.

Данни за безопасността от спонтанни доклади

В допълнение на данните от клинични проучвания PRAC разглежда данните от спонтанни доклади, предоставени от притежателя на разрешението за употреба.

Притежателя на разрешението за употреба е помолен да предостави кумулативен преглед на всички случаи, както сериозни, така и несериозни, заедно с оценка на причинността за сериозните случаи и разпределение по възраст, както и анализи на възрастта и пола на пациентите, показания за употреба, продължителност и дозировка, време до началото, изход, сериозност, придружаващи медикаменти и заболявания, медицинска анамнеза или всякакви други фактори. PRAC изисква от притежателя на разрешението за употреба да анализира подробно случаите с фатален изход заедно с оценка на причинността и разпределение по възраст. За да включи всички възможни значими случаи, притежателят на разрешението за употреба използва комбинирано търсене на „Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity“ за събиране на данни и анализ.

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]

По отношение на алергичните реакции общо 717 несериозни и сериозни случая са спонтанно докладвани при пациенти, изложени на фузафунгин от пускането на продукта на пазара (от 1963 г. до 31 август 2015 г.). Тези 717 случая представляват 65,1% от всички доклади за фузафунгин, открити в базата данни на притежателя на разрешението за употреба относно безопасността. Тези 717 спонтанни случая на алергични реакции включват общо 1065 нежелана лекарствена реакция, свързани с алергия.

Разпределението на нежеланата лекарствена реакция е следното:

- диспнея — 16,4% от реакциите на свръхчувствителност (15,0% по отношение на сериозните нежелани лекарствени реакции),
- кашлица — 10,6% (3,1%),
- сърбеж — 5,8% (4,8%),
- обрив — 4,7% (2,1%),
- урикарий — 4,5% (4,6%),
- бронхоспазм — 3,9% (8,1%),
- ангиоедем — 3,8% (7,7%).

В повечето случаи (62,8%) времевият интервал от експозицията до появата на първите признаци и симптоми на алергични епизоди показва вероятност от причинноследствена връзка между фузафунгин и реакциите на свръхчувствителност (т.е. в рамките на 24 часа).

PRAC отбелязва, че има 6 случая с фатален край, докладвани след пускане на пазара от първото разрешение за употреба на фузафунгин. От тях 5 случая са свързани със свръхчувствителност, шестият случай е случай на токсичен шок синдром, който въз основа на хода на събитията вероятно е причинен от предшестваща травма на пациента. От петте фатални случая, свързани с алергична реакция, причинноследствената връзка с фузафунгин е оценена както от притежателя на разрешението за употреба, така и от PRAC, като „вероятна“ в 3 случая и „малко вероятна“ в 2 случая.

PRAC отбелязва, че фаталните и сериозните случаи са докладвани във всички възрастови групи и с оглед на това не е сигурно, че ограничаването на употребата в определени възрасти ще бъде ефективно за намаляване на риска.

PRAC смята, че използването на фузафунгин за оромукозна и назална употреба е свързано със сериозни нежелани алергични реакции, понякога фатални. Свръхчувствителността, включително анафилактични реакции с кратък период на поява, може да се приеме като риск, свързан с употребата на фузафунгин. В допълнение, изказана е загриженост по отношение на ролята на помощните вещества за появата на алергични реакции.

Докато признава, че пациентите с анамнеза за алергия са с по-висок риск за развитие на алергична реакция, PRAC също така смята, че сериозни алергични реакции, включително животозастрашаващи и дори фатални реакции, се появяват също и при пациенти без анамнеза за алергии.

Като цяло въз основа на данните от спонтанните доклади и наличните данни за безопасност от други източници, PRAC смята, че използването на фузафунгин е свързано със сериозни случаи на алергични реакции, потенциално с кратък период на изява, които могат да бъдат фатални. Сериозните и фатални случаи засягат пациенти на различни възрасти; противопоказанията за пациенти под 12 години и пациенти с анамнеза за алергия няма да предотвратят тежки или животозастрашаващи събития. По време на дискусиите са обсъдени също и допълнителни

дейности за минимизиране на риска, които са предложени от притежателя на разрешението за употреба, като допълнителни изменения на информацията за продукта (допълнително ограничаване на показанията и допълнителни противопоказания, ограничаване на периода на лечение, добавянето на текст „да не се вдишва“ в специални мерки и предупреждения за употреба, ограничаване на помощните вещества), комуникационните материали (Direct Health Care Professional communication) и ограничаване на употребата само с рецепта. Въз основа на данни за безопасност след пускане на пазара, PRAC смята, че дейностите за минимизиране на риска, предложени от притежателя на разрешението за употреба, няма да могат задоволително да намалят рисковете от сериозни странични реакции, тъй като тежестта на реакциите на свръхчувствителност не може да се предскаже.

В допълнение, механизмът на действие на фузафунгин не е ясен и докато притежателят на разрешението за употреба смята, че той е основно свързан с противовъзпалителна активност, веществото има бактериостатична активност и е класифицирано като антибиотик (т.е. в кратката характеристика на продукта Фармакотерапевтичната група е отбелязана като Препарати за лечение на гърло/Антибиотици, анатомио-терапевтична-химична система за класификация код: R02A B03). По тази причина потенциалът за антимикробна резистентност към фузафунгин е още една несигурност, тъй като няма достатъчно данни за оценка на потенциалния риск.

Като цяло броят на сериозните алергични реакции, включително фаталните случаи, не е приемлив за PRAC в контекста на леко заболяване със самоограничаваща се природа, обикновено с вирусна етиология.

Ефикасност

Механизми на действие

PRAC разглежда всички налични данни, подадени по отношение на механизма на действие на фузафунгин. Притежателят на разрешението за употреба разглежда фузафунгин основно като антибиотик. Неговата ефикасност е представена от притежателя на разрешението за употреба, извлечена от неговите бактериостатични свойства.

По отношение на антимикробната активност притежателят на разрешението за употреба подава няколко проучвания, представящи данни за Минималната инхибиторна концентрация (MIC) за фузафунгин за широка гама патологични причинители (бактериални видове и гъби), твърдейки, че няма значима промяна в наблюдаваната минимална инхибиторна концентрация след експозиция на фузафунгин. PRAC отбелязва, че не са установени критерии за чувствителност (клинични точки), които да са определени от EUCAST (Европейски комитет за изследване на антибактериална чувствителност) в Европа или от CLSI (Институция за клинични и лабораторни стандарти) в САЩ. Той също отбелязва, че докато EUCAST понастоящем препоръчва използването на епидемиологични прагови стойности (ECOFF) за локални препарати, особено когато няма клинични точки, на сайта на EUCAST няма ECOFF за фузафунгин.

По-късно, по време на процедурата, притежателят на разрешението за употреба преопределя фузафунгин като основно противовъзпалително лекарство за симптоматично облекчение на остър (и предимно вирусен) ринофарингит. Неговите бактериостатични свойства са представени като допълнителна активност от притежателя на разрешението за употреба. Притежателят на разрешението за употреба представя *in vitro* данни за противовъзпалителната активност на фузафунгин, с които се допуска, че механизмът за противовъзпалителната активност на фузафунгин е комплексен (като инхибиране на освобождаването на ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, и TNF- α от човешките алвеоларни макрофаги).

In vitro и *in vivo* данните като цяло, могат да бъдат приети в подкрепа на противовъзпалителния ефект на фузафунгин, въпреки че механизмът на противовъзпалителната активност на фузафунгин е комплексен и остава неясен.

Въз основа на горните данни, неяснотите по отношение на механизмите на противовъзпалителните и антибактериалните ефекти са отбелязани от PRAC.

Докато антибактериалният ефект на фузафунгин е представен от притежателя на разрешението за употреба като полезен за противовъзпалителния ефект, мнението на PRAC е, че антибактериалният ефект може да се разглежда като потенциален риск, тъй като не може да се изключи, че лекарството няма да предизвика антимикробна резистентност и да въздейства на микрофлората в гърлото. PRAC смята, че при лечението на инфекциите на горните дихателни пътища, етиологията на които е основно вирусна, с антибиотици рискът от развитие на антимикробна резистентност не може да бъде изключен. Не може да бъде отхвърлен и риска от крос-резистентност.

Клинична ефикасност

PRAC разглежда всички налични данни, подадени по отношение на клиничната ефикасност на фузафунгин съдържащите продукти.

Фузафунгин понастоящем е определен за локално антибактериално и противовъзпалително лечение на заболявания на горните дихателни пътища (синусити, ринити, ринофарингити, ангина, ларингити) като се вдишва в обичайни дози от 500 микрограма на всеки 4 часа във всяка ноздра или през устата.

Притежателят на разрешението за употреба подава проучвания за ринофарингит, риносинусит, фарингит, ларингит, състояние след тонзилектомия и инфекция на горните дихателни пътища като цяло.

Доказано е, че фузафунгин е по-добър от плацебо по показанието остър ринофарингит по отношение на развитието на назални симптоми след 4-дневно лечение при възрастни в три основни проучвания (Chabolle, 1999, Eccles 2000⁶ и Bouter, 2002⁷) и обобщения анализ от тях (Grouin 2003⁸). Въз основа на представите проучвания, на четвъртия ден от лечението има около 1,8 пъти по-голяма вероятност възрастният пациент в групата с фузафунгин да се подобри в сравнение с началото, (симптоматично облекчение) в сравнение с пациент в групата с плацебо.

Няколко методологични предизвикателства, обаче, са отбелязани от PRAC, а ограниченията на проучванията са присъщи за стандартите по времето на регистрацията. Въпреки че някаква ефикасност е показана на четвъртия ден, PRAC смята, че крайните точки не са от значение; на седмия ден не се установяват разлики и продуктът не е бил по-добър от плацебо. Проучванията са проектирани за оценка на ефикасността на седмия ден, но не показват ефикасност по това време.

По отношение на педиатричните данни е изискан съвета на Педиатричния комитет (PDCO). Педиатричния комитет оспорва мястото на този продукт в лечебния списък за вирусни

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]

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]

заболявания на горните дихателни пътища и заключава, че информацията за ограничен положителен ефект в литературата не насочва към различен клиничен интерес за фузафунгин в различните педиатрични възрастови подгрупи.

В съответствие с позицията на Педиатричния комитет, PRAC заключава, че данните за ефикасност на фузафунгин съдържащите медицински продукти за оромукозна и назална употреба в педиатричната популация са ограничени.

Разглеждайки данните, предоставени за другите показания (различни от ринофарингит), мнението на PRAC е, че качеството на клиничните доказателства е много ниско за всички тези показания.

В допълнение, в литературният обзор на Reveiz *et al.* (2015), фузафунгин или фузафунгин плюс кларитромицин при остър ларингит при възрастни са били по-ефективни от липса на лечение на петия ден, но не са открити разлики на ден 8 и 28. Заключение на автора, че ефектите, постигнати от фузафунгин не са значими за клиничната практика, се подкрепя от PRAC.

PRAC признава, че специфична информация за ефикасността на фузафунгин при доказани инфекции, причинени от *streptococcus pyogenes* или *viridans* не може да бъде предоставена.

По време на оценката, PRAC също така отбелязва, че притежателят на разрешението за употреба е заявил, че наличните данни не подкрепят повече показанията за тонзилит и ларингит; Притежателят на разрешението за употреба потвърждава също, че всички налични данни вече са предоставени и той няма да може да предостави допълнителни данни, за да докаже клиничната безопасност и ползата от фузафунгин за лечение на заболяванията на горните дихателни пътища.

PRAC е поискал съвет от Научната консултативна група (SAG) на CHMP за анти-инфекциозни агенти. Научната консултативна група се съгласява, че въпреки някои доказателства, подкрепящи антибиотичните и противовъзпалителните ефекти на фузафунгин, данните от клиничните проучвания са слаби.

Като цяло въз основа на гореизложеното и мненията, изказани от експертите на Научната консултативна група за анти-инфекциозни агенти на CHMP, PRAC смята, че наличните данни за ефикасност, включително данните, които са получени при първоначалното разрешение за употреба, показват ограничена ефикасност на локалния фузафунгин за неговите одобрени показания, които не водят до доказателства за полза за пациентите в настоящия контекст на терапевтичната стратегия и знания, придобити за заболяванията на горните дихателни пътища.

Общо заключение

PRAC разглежда всички налични данни, подадени по отношение на клиничната ефикасност и безопасност на фузафунгин-съдържащите продукти. PRAC преглежда също мненията, изказани от експерти като Научната консултативна група на CHMP (SAG) за анти-инфекциозни агенти и Педиатричния комитет (PDCO).

PRAC смята, че използването на медицински продукти, съдържащи фузафунгин, за оромукозна и назална употреба е свързано с сериозни реакции на свръхчувствителност (включително алергични), включително фатални случаи и с кратко начало на изява.

Настоящите дейности за минимизиране на риска (ограничаване на показанията до остър ринофарингит и допълнителни противопоказания) се приемат за недостатъчни за смекчаване на риска от сериозни реакции на свръхчувствителност. Допълнителни дейности за

минимизиране на риска като допълнителни изменения на информацията за продукта (допълнително ограничаване на показанията и противопоказания, ограничаване на периода на лечение, добавянето на текст „да не се вдишва“ в специални мерки и предупреждения за употреба, ограничаване на помощните вещества), комуникационните материали (Direct Health Care Professional communication) и ограничаване на употребата само с рецепта също са обсъдени по време на дискусиите. Мнението на PRAC е, че мерките за минимизиране на риска, предложени от притежателя на разрешението за употреба, няма да редуцират достатъчно рисковете от сериозни нежелани реакции.

Още повече, наличните данни за ефикасност показват ограничена ефикасност в подкрепа на подадените показания на локалния фузафунгин при ринофарингит, които не водят до доказателства за полза за пациентите в съвременния контекст на терапевтичната клинична практика.

В допълнение, PRAC отбелязва също неяснотите около предполагаемите механизми на действие на антибактериалните и противовъзпалителните ефекти, а появата на антимикробна резистентност не може да бъде изключена.

При лечението на инфекциите на горните дихателни пътища, етиологията на които е основно вирусна, с антибиотици рискът от развитие на антимикробна резистентност не може да бъде изключен. Не може да бъде отхвърлен и риска от крос-резистентност.

В допълнение PRAC смята, че качеството на клиничните доказателства е много ниско за всички други показания. По време на оценката, PRAC също така отбелязва, че притежателят на разрешението за употреба е заявил, че наличните данни не подкрепят повече показанията за тонзилит и ларингит; притежателят на разрешението за употреба потвърждава също, че всички налични данни вече са предоставени и той няма да може да предостави допълнителни данни, за да докаже клиничната безопасност и ползата от фузафунгин за лечение на заболяванията на горните дихателни пътища.

След надеждно отчитане на терапевтичния ефект на гореспоменатите медицински продукти, PRAC заключава, че съотношението полза—риск на фузафунгин за оромукозна и назална употреба не е благоприятно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО поради проблеми на безопасността във връзка със сериозни, потенциално фатални, реакции на свръхчувствителност в контекста на ограничена клинична ефикасност за самоограничаващо се състояние. PRAC смята, че дейностите за минимизиране на риска, предложени и обсъдени по време на оценката, не са достатъчни за намаляване на риска.

По тези причини PRAC заключава, че балансът полза—риск за фузафунгин съдържащите медицински продукти за оромукозна и назална употреба не е благоприятен.

PRAC не успява да установи потенциална мярка или състояние, изпълнението на които би показало положителен баланс полза—риск на фузафунгин за което и да е от сегашните показания. По тези причини PRAC заключава, че е оправдана отмяна, а не прекратяване.

В допълнение PRAC препоръчва подходящите съобщения да бъдат издадени своевременно.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи фузафунгин за оромукозна и назална употреба (вж. Приложение I).
- PRAC разгледа всички данни, подадени в подкрепа на безопасността и ефикасността на фузафунгин съдържащите продукти за оромукозна и назална употреба, включително подадени от притежателите на разрешенията за употреба и мнения, изказани от експерти като Научната консултативна група (SAG) на CHMP за антиинфекциозни агенти и Педиатричния комитет (PDCO).
- PRAC отбеляза, че са докладвани сериозни, животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност (включително алергични) с фузафунгин за оромукозна и назална употреба, включително фатални случаи с бърза изява (дори след първата доза).
- След разглеждане на наличните данни PRAC е на мнение, че фузафунгин в контекста на леко заболяване със самоограничаваща природа е свързан с повишен риск от сериозни нежелани реакции на свръхчувствителност (включително алергични), включително анафилактични реакции, които могат да бъдат животозастрашаващи и фатални. В допълнение, въпреки че няма достатъчно доказателства за заключение върху потенциалния риск от развитие на бактериална резистентност, рискът от крос-резистентност не може да бъде изключен. .
- PRAC разглежда наличните данни за ефикасност, включително данните, които се появяват след първоначалното разрешение за употреба, и заключава, че доказателствата за полезни ефекти на фузафунгин за всички одобрени показания са слаби и тези ефекти не са клинично значими.
- PRAC смята, че дейностите за минимизиране на риска, обсъждани по време на оценката, включително допълнително ограничаване на показанията и допълнителни противопоказания, ограничаване на продължителността на лечението, добавяне на специални мерки и противопоказния за употреба, ограничаване на помощните вещества, директни съобщения и ограничаване на закупуването само с рецепта, няма да намалят достатъчно риска от сериозни реакции на свръхчувствителност (включително алергични).
- В допълнение PRAC не успява да установи потенциална мярка или състояние, изпълнението на които би показало положително съотношение полза—риск на фузафунгин за което и да е от сегашните показания. По тези причини PRAC заключава, че е оправдана отмяна, а не прекратяване.

Вследствие на това PRAC заключава, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО

- a. лекарственият продукт е вреден и
- b. съотношението полза—риск е неблагоприятно.

По тази причина в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва отмяната на разрешенията за употреба на всички медицински продукти, посочени в Приложение I.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.