

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Aktivt stof og Styrke	Lægemiddelform
Østrig	Servier Austria Gmbh	Locabiosol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Belgien	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Bulgarien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	биопарокс	Fusafungin 50 mg/10 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Cypern	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Cypern	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Tjekkiet	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Estland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 5 mg/ ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Tyskland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,125 mg spray	Næse-/mundhulespray, opløsning
Tyskland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,5 mg spray	Næse-/mundhulespray, opløsning
Grækenland	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Grækenland	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Ungarn	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Irland	Servier Laboratories Ireland Ltd	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Italien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Letland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin, 0,125 mg/dosis	Næse-/mundhulespray, opløsning
Litauen	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Luxembourg	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Malta	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Locabiosol	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Rumænien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Slovakiet	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning
Spanien	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungin 1 g/100 ml	Næse-/mundhulespray, opløsning

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Fusafungin er et depsipeptid-antibiotikum, der udvindes af svampen *Fusarium lateritium* stamme 437. Fusafungin i sprayform er indiceret til lokal antibakteriel og antiinflammatorisk behandling af sygdomme i de øvre luftveje (sinusitis, rhinitis, rhinofaryngitis, angina, laryngitis). Den sædvanlige dosis er 500 mikrogram hver 4. time inhaleret gennem næseborene eller gennem munden.

Den første markedsføringstilladelse i EU blev udstedt den 5. april 1963. Fusafungin-holdige lægemidler til oral anvendelse samt til anvendelse i mundhulen og næsen er i øjeblikket godkendt til markedsføring i 19 medlemsstater (se bilag I).

I forbindelse med den løbende registrering af uønskede hændelser har indehaveren af markedsføringstilladelsen til fusafungin-holdige lægemidler til anvendelse i mundhulen og næsen bemærket et øget antal indberetninger af alle typer bivirkninger, herunder allergiske reaktioner. På baggrund af de nye oplysninger har indehaveren af markedsføringstilladelsen i september 2014 indsendt en type II-variation til medlemsstaterne med henblik på opdatering af risiciene i produktinformationen.

For at minimere risikoen for allergiske reaktioner har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået en række risikominimerende foranstaltninger i ovennævnte variation, herunder en udvidelse af den eksisterende kontraindikation til også at omfatte lidt større børn (ved at ændre aldersgrænsen fra under 30 måneder til under 12 år) og indførelse af en kontraindikation mod anvendelse hos patienter med allergi og bronkospasmer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden foreslået at tilføje en anbefaling om at stoppe behandling i tilfælde af allergiske reaktioner og at slette en af indikationerne.

På baggrund af evidensen for allergiske reaktioner hos børn i alderen 12-17 år og hos den voksne befolkning har den nationale kompetente myndighed i Italien imidlertid vurderet, at de væsentlige sikkerhedsmæssige betæneligheder, der er nævnt ovenfor, ikke vil blive tilstrækkeligt afhjulpet i klinisk praksis med de iværksatte risikominimerende foranstaltninger.

Derudover har Italien betæneligheder med hensyn til fordelene ved fusafungin i de godkendte indikationer. Disse betæneligheder er baseret på det seneste Cochrane-vurdering (Revez et al., 2015), der konkluderer, at de resultater, der er opnået med fusafungin, ikke er relevante i klinisk praksis, og at antibiotika-behandling af akut laryngitis ikke synes at have fordele, der opvejer risikoen for bivirkninger og negative effekter på antibiotikas resistensmønstre. Der er ikke kendskab til andre undersøgelser, der i tilstrækkelig grad kan påvise fusafungins virkning i de nuværende indikationer. Betænelighederne er også baseret på det forhold, at undersøgelserne til understøttelse af effektdataene for fusafungin med den nuværende viden måske ikke helt opfylder kravene til påvisning af lægemidlets effekt, navnlig hvad angår infektioner med *Streptococcus pyogenes* og *Streptococcus viridans*.

Derfor indledte den nationale kompetente myndighed i Italien (AIFA) den 6. august 2015 en henvisningsprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte problemstilling, hvad angår benefit/risk-forholdet for fusafungin-holdige lægemidler i alle indikationer og aldersgrupper, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne bør opretholdes, varieres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC har den 22. februar 2016 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Sikkerhed

PRAC har gennemgået alle de tilgængelige data, der er indsendt, hvad angår den kliniske sikkerhed ved fusafungin-holdige lægemidler. Baseret på indberetninger efter markedsføringen er den væsentligste sikkerhedsmæssige risiko ved fusafungin alvorlige allergiske reaktioner.

Sikkerhedsdata fra kliniske undersøgelser

Fusafungin til anvendelse i mundhulen og næsen er blevet undersøgt i en række kliniske undersøgelser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har tilvejebragt:

- 5 kliniske undersøgelser af voksne, herunder 3 centrale undersøgelser af akut rhinofaryngitis (Chabolle 1999¹, Eccles 2000² og Bouter 2002³) og 2 understøttende randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede undersøgelser af rhinosinuitis (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) og,

- 1 undersøgelse af børn (et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret undersøgelse af 515 børn i alderen 8-12 år med akut rhinofaryngitis, Januszewicz 2002).

Det skønnes, at i alt 727 patienter blev eksponeret for fusafungin.

I de kliniske undersøgelser af voksne (Chabolles, Eccles og Bouter) var tallene med hensyn til overfølsomhedsreaktionernes hyppighed ikke konsistente, og ingen af hændelserne var alvorlige. PRAC bemærker, at kliniske undersøgelser med et begrænset antal patienter ikke kan anvendes til at bestemme forekomsten af sjældne bivirkninger.

Sikkerhedsdata fra spontane indberetninger

Ud over dataene fra kliniske undersøgelser har PRAC gennemgået dataene fra spontane indberetninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet bedt om at foretage en kumulativ gennemgang af alle rapporterede tilfælde, både alvorlige og ikke-alvorlige, samt en vurdering af årsagssammenhængen i alvorlige tilfælde, stratificering efter alder og analyser ud fra patienternes alder og køn, indikationer, varighed, dosis, tid til debut, udfald, sværhedsgrad, samtidige lægemidler og sygdomme, relevant sygehistorie og eventuelle andre faktorer. PRAC har anmodet indehaveren af markedsføringstilladelsen om at foretage en nærmere analyse af tilfældene med dødelig udgang samt en vurdering af årsagssammenhæng og stratificering efter alder. For at få alle relevante tilfælde med har indehaveren af markedsføringstilladelsen foretaget en kombineret søgning på "Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity" ("identificeret risiko hændelser anafylaktisk reaktion overfølsomhed") ved sin indsamling og analyse af data.

Hvad angår allergiske reaktioner, er der spontant indberettet i alt 717 ikke-alvorlige og alvorlige tilfælde hos fusafungin-eksponerede patienter siden lanceringen af produktet (fra 1963 til 31. august 2015). Disse 717 tilfælde repræsenterer 65,1 % af alle de indberetninger vedrørende fusafungin, der er fundet i markedsføringsindehaveres sikkerhedsdatabase. De 717 spontant indberettede tilfælde af allergiske reaktioner omfatter i alt 1.065 allergi-relaterede bivirkninger.

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]

Fordelingen af bivirkningerne er som følger:

- dyspnø – 16,4 % af de overfølsomhedsrelaterede bivirkninger (15,0 % af de alvorlige bivirkninger)
- hoste – 10,6 % (3,1 %)
- pruritus – 5,8 % (4,8 %)
- udslæt – 4,7 % (2,1 %)
- urticaria – 4,5 % (4,6 %)
- bronkospasmer – 3,9 % (8,1 %)
- angioødem – 3,8 % (7,7 %).

I de fleste tilfælde (62,8 %) tyder tiden fra eksponering til debut af de første tegn og symptomer på allergiske episoder (inden for 24 timer) på, at der er en sandsynlig årsagssammenhæng mellem fusafungin og overfølsomhedsreaktioner.

PRAC bemærker, at der siden den første markedsføringstilladelse for fusafungin er rapporteret om 6 tilfælde med dødelig udgang. Heraf er 5 relateret til overfølsomhed, mens det sjette er et tilfælde af toksisk shocksyndrom, som i betragtning af hændelsesforløbet sandsynligvis skyldes patientens forudgående traume. Hvad angår de 5 tilfælde, der er relateret til allergiske reaktioner, har indehaveren af markedsføringstilladelsen og PRAC vurderet, at en årsagssammenhæng med fusafungin er "sandsynlig" i 3 af dem og "usandsynlig" i 2.

PRAC bemærker, at de indberettede fatale og alvorlige tilfælde omfatter alle aldersgrupper, og at der derfor ikke vil være nogen sikkerhed for, at en begrænsning af brugen til bestemte aldersgrupper vil være effektivt med henblik på risikominimering.

PRAC vurderer, at brug af fusafungin i mundhulen og næsen er forbundet med alvorlige bivirkninger i form af allergiske reaktioner, der i visse tilfælde kan have dødelig udgang. Overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner med kort tid til debut, kan betragtes som en risiko ved brug af fusafungin. Derudover er der givet udtryk for betænkeligheder med hensyn til, hvilken rolle hjælpestofferne spiller for forekomsten af allergiske reaktioner.

PRAC anerkender, at patienter med allergi i anamnesen har større risiko for at udvikle allergiske reaktioner, men tager tillige højde for, at alvorlige allergiske reaktioner, herunder livstruende og endog fatale tilfælde, også er set hos patienter, der ikke tidligere har haft allergi.

På grundlag af data fra spontane indberetninger og sikkerhedsoplysninger fra andre kilder vurderer PRAC generelt, at brug af fusafungin er forbundet med alvorlige tilfælde af allergiske reaktioner med potentielt kort tid til debut og potentiel dødelig udgang. De alvorlige og fatale tilfælde omfatter patienter i forskellige aldersgrupper. Kontraindikationerne for patienter under 12 år og patienter med allergi i anamnesen vil ikke forhindre alvorlige eller livstruende hændelser. Under drøftelserne er yderligere risikominimerende foranstaltninger blevet overvejet i henhold til forslag fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, herunder flere ændringer i produktinformationen (flere begrænsninger i indikationen og flere kontraindikationer, begrænsning af behandlingsvarigheden, tilføjelse af advarslen "må ikke inhaleres" under særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, begrænsning af hjælpestofferne), kommunikationsmateriale (brev til sundhedspersoner) og indførelse af receptpligt. På baggrund af sikkerhedsdataene fra indberetninger efter markedsføring er PRAC af den opfattelse, at de risikominimerende foranstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, ikke vil kunne

reducere risiciene for alvorlige bivirkninger tilstrækkeligt i betragtning af, at overfølsomhedsreaktionernes sværhedsgrad ikke kan forudsiges.

Desuden er fusafungins virkningsmekanisme ikke klarlagt, og selv om indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører, at der fortrinsvis er tale om en antiinflammatorisk aktivitet, har stoffet bakteriostatisk aktivitet og er klassificeret som et antibiotisk stof (i produktresuméet, f.eks., er den farmakoterapeutiske klassifikation angivet som respirationssystemet, halsmidler/antibiotica, ATC-kode: R02A B03). Potentialet for mikrobiel resistens over for fusafungin er således endnu et usikkerhedsmoment, da der er utilstrækkelige data til vurdering af denne potentielle risiko.

Overordnet set er antallet af alvorlige allergiske reaktioner, herunder med dødelig udgang, ikke acceptabelt for PRAC, i betragtning af at indikationen er en mild, selvbegrænsende sygdom, typisk med viral ætiologi.

Virkning

Virkningsmekanismer

PRAC har gennemgået alle de tilgængelige data, der er indsendt, hvad angår fusafungins virkningsmekanisme. Indehaveren af markedsføringstilladelsen omtaler primært fusafungin som et antibiotikum. Indehaveren af markedsføringstilladelsen beskriver virkningen som baseret på stoffets bakteriostatiske egenskaber.

Med hensyn til den antimikrobielle aktivitet har indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagt flere undersøgelser med mindste hæmmende koncentration (MIC)-relaterede data for fusafungin, hvad angår en lang række kliniske isolater (bakteriearter og svampe), og anført, at der ikke ses signifikante ændringer i de observerede MIC-relaterede data efter eksponering for fusafungin. PRAC bemærker, at EUCAST-komiteéen (European Committee on Antibacterial Susceptibility Testing) i Europa eller CLSI-instituttet (Clinical and Laboratory Standards Institute) i USA ikke har fastsat nogen fortolkningskriterier for fusafungin-følsomhed (kliniske breakpoints). Det bemærkes endvidere, at selv om EUCAST-komiteéen aktuelt anbefaler at anvende epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF-værdier) for topiske midler, navnlig når der ikke foreligger kliniske breakpoints, finder man ingen ECOFF-værdier for fusafungin på EUCAST's websted.

Senere i proceduren redefinerer indehaveren af markedsføringstilladelsen fusafungin som et primært antiinflammatorisk lægemiddel til symptomlindring ved akut (og fortrinsvis viral) rhinofaryngitis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen beskriver stoffets bakteriostatiske egenskaber som en supplerende aktivitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt *in vitro*-data om fusafungins antiinflammatoriske aktivitet og anført, at virkningsmekanismen for fusafungins antiinflammatoriske aktivitet er kompleks (f.eks. humane alveolærmakrofagers hæmning af frigivelsen af ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 og TNF- α). *In vitro*- og *in vivo*-dataene kan generelt anses for at understøtte fusafungins antiinflammatoriske aktivitet, selv om virkningsmekanismen for fusafungins antiinflammatoriske aktivitet er kompleks og stadig ukendt.

På baggrund af ovenstående data har PRAC bemærket usikkerhedsmomenterne vedrørende virkningsmekanismerne for antiinflammatorisk og antibakteriel effekt.

Selv om indehaveren af markedsføringstilladelsen beskriver fusafungins antibakterielle effekt som gavnlige for den antiinflammatoriske virkning, er PRAC af den opfattelse, at en antibakteriel effekt kan betragtes som en potentiel risiko, fordi det ikke kan udelukkes, at lægemidlet kan inducere antimikrobiel resistens og interferere med halsens mikroflora. PRAC mener, at når man behandler infektioner i de øvre luftveje, hvis ætiologi primært er viral, med antibiotika, kan risikoen for selekteret antimikrobiel resistens ikke udelukkes. Risikoen for krydsresistens kan heller ikke udelukkes.

Klinisk virkning

PRAC har gennemgået alle de tilgængelige data, der er indsendt, hvad angår den kliniske virkning af fusafungin-holdige lægemidler.

Fusafungin er aktuelt indiceret til lokal antibakteriel og antiinflammatorisk behandling af sygdomme i de øvre luftveje (sinuitis, rhinitis, rhinofaryngitis, angina, laryngitis). Den sædvanlige dosis er 500 mikrogram hver 4. time inhaleret gennem næseborene eller gennem munden.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt undersøgelser af rhinofaryngitis, rhinosinuitis, faryngitis, laryngitis, status efter tonsillektomi og infektioner i de øvre luftveje generelt.

I tre centrale undersøgelser (Chabolle 1999⁵, Eccles 2000⁶ og Bouter 2002⁷) og i den samlede analyse af disse (Grouin 2003⁸) er det påvist, at fusafungin har større virkning end placebo i indikationen akut rhinofaryngitis hos voksne med hensyn til scoren for udvikling af næsesymptomer efter 4 dages behandling. I henhold til de fremlagte undersøgelser er der ca. 1,8 gange større chance for, at en voksen patient i fusafungin-gruppen har fået det bedre efter 4 dages behandling i forhold til baseline (symptomlindring) end en patient i placebo-gruppen.

PRAC har dog bemærket en række metodologiske udfordringer. Undersøgelsesernes begrænsninger skyldes standarderne på registreringstidspunktet. Selv om der er påvist en vis virkning på dag 4, er PRAC af den opfattelse, at effektmålene ikke giver klinisk mening. På dag 7 er der ikke identificeret nogen forskelle, og produktet havde ikke en større virkning end placebo. Undersøgelserne er designet til at have fokus på virkningen på dag 7, men påviser ikke nogen virkning på det tidspunkt.

Hvad angår pædiatriske data, har PRAC bedt om en udtalelse fra Det Pædiatriske Udvalg. Det Pædiatriske Udvalg sætter spørgsmålstegn ved produktets plads blandt midlerne til behandling af virale sygdomme i de øvre luftveje og konkluderer, at de oplysninger, man finder i i litteraturen om begrænset gavnlig effekt, ikke peger i retning af, at fusafungin har forskellig klinisk interesse i de forskellige pædiatriske aldersopdelte undergrupper.

I overensstemmelse med Det Pædiatriske Udvalgs udtalelse konkluderer PRAC, at effektdataene for fusafungin-holdige lægemidler til anvendelse i mundhulen og næsen hos den pædiatriske population er begrænsede.

I betragtning af de data, der foreligger for de andre indikationer (dvs. andre indikationer end rhinofaryngitis), er PRAC af den opfattelse, at kvaliteten af de kliniske data er meget lav for alle disse indikationer.

I Cochrane-vurderingen (Revez *et al.*, 2015) var fusafungin eller fusafungin plus clarithromycin ved akut laryngitis hos voksne kun mere effektivt end ingen behandling efter fem dage. Der sås imidlertid ingen forskel på dag 8 og 28. PRAC tilslutter sig forfatterens konklusion om, at de opnåede resultater ved behandlingen med fusafungin ikke har nogen relevans i klinisk praksis.

PRAC anerkender, at der ikke har kunnet fremlægges specifikke oplysninger om fusafungins virkning ved dokumenterede infektioner med *Streptococcus pyogenes* og *Streptococcus viridans*.

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]

I vurderingsforløbet har PRAC også bemærket, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har oplyst, at de tilgængelige data ikke længere understøtter indikationerne tonsillit og laryngitis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også bekræftet, at alle tilgængelige data er fremlagt, og at der ikke vil kunne fremlægges supplerende data til påvisning af fusafungins kliniske sikkerhed og gavnlige effekt ved behandling af sygdomme i de øvre luftveje.

PRAC har anmodet CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva om en udtalelse. Den videnskabelige rådgivende gruppe mener også, at selv om der foreligger nogen evidens for fusafungins antibiotiske og antiinflammatoriske effekt, er evidensen fra kliniske undersøgelser svag.

På baggrund af ovenstående og udtalelserne fra eksperterne i CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva mener PRAC generelt, at de tilgængelige effektdata, herunder data, der er blevet tilgængelige efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, kun viser en begrænset effekt ved lokal fusafungin i de godkendte indikationer, som ikke giver tilstrækkelig evidens for en gavnlige effekt hos patienterne i betragtning af den aktuelle behandlingsstrategi og viden inden for sygdomme i de øvre luftveje.

Overordnet konklusion

PRAC har gennemgået alle de tilgængelige data, der er indsendt, hvad angår fusafungin-holdige produkters kliniske virkning og sikkerhed. PRAC har også taget højde for ekspertudtalelser fra f.eks. CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva og Det Pædiatriske Udvalg.

PRAC vurderer, at brug af fusafungin-holdige lægemidler i mundhulen og næsen er forbundet med alvorlige allergiske reaktioner med kort tid til debut, herunder tilfælde med dødelig udgang.

De aktuelle risikominimerende foranstaltninger (begrænsning i indikationen til akut rhinofaryngitis og tilføjelse af flere kontraindikationer) anses ikke for at være tilstrækkelige til at mindske risikoen for alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Under drøftelserne er yderligere risikominimerende foranstaltninger derfor blevet overvejet, herunder flere ændringer i produktinformationen (flere begrænsninger i indikationen og flere kontraindikationer, begrænsning af behandlingsvarigheden, tilføjelse af advarslen "må ikke inhaleres" under særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, begrænsning af hjælpestofferne), kommunikationsmateriale (brev til sundhedspersoner) og indførelse af receptpligt. PRAC er af den opfattelse, at de risikominimerende foranstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, ikke i tilstrækkelig grad vil reducere risikoen for alvorlige bivirkninger.

Desuden har de tilgængelige effektdata ved anvendelse af lokal fusafungin ved rhinofaryngitis kun vist en begrænset virkning i de godkendte indikationer, som ikke giver tilstrækkelig evidens for en gavnlige effekt for patienterne ved den aktuelle behandling i klinisk praksis.

Derudover har PRAC også bemærket, at der er visse usikkerhedsmomenter vedrørende de formodede virkningsmekanismer for den antibakterielle og antiinflammatoriske effekt, og forekomsten af antimikrobiel resistens kan ikke udelukkes.

Når man behandler infektioner i de øvre luftveje, hvis ætiologi primært er viral, med antibiotika, kan risikoen for selekteret antimikrobiel resistens ikke udelukkes. Risikoen for krydsresistens kan heller ikke udelukkes.

PRAC mener endvidere, at kvaliteten af den kliniske evidens er meget lav for alle andre indikationer. I vurderingsforløbet har PRAC også bemærket, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har oplyst, at de tilgængelige data ikke længere understøtter indikationerne tonsillit og laryngitis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har også bekræftet, at alle tilgængelige data er fremlagt, og at der ikke vil kunne fremlægges supplerende data til

påvisning af fusafungins kliniske sikkerhed og gavnlige effekt ved behandling af sygdomme i de øvre luftveje.

I betragtning af den terapeutiske effekt af ovennævnte lægemidler konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for fusafungin til anvendelse i mundhulen og næsen ikke er gunstigt, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, idet der er sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til alvorlige, potentielt fatale overfølsomhedsreaktioner, og idet den kliniske virkning er begrænset ved en selvbegrænsende sygdom. PRAC mener, at de foreslåede og drøftede risikominimerende foranstaltninger ikke er tilstrækkelige til at reducere risikoen.

PRAC konkluderer derfor, at benefit/risk-forholdet for fusafungin-holdige lægemidler til anvendelse i mundhulen og næsen ikke er gunstigt.

PRAC har ikke kunnet identificere mulige foranstaltninger eller omstændigheder, der kan påvise et positivt benefit/risk-forhold for fusafungin, og dette gælder alle de aktuelle indikationer. PRAC konkluderer derfor, at en tilbagekaldelse er mere berettiget end en suspension.

Desuden anbefaler PRAC, at der snarligt udfærdiges relevant kommunikationsmateriale.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC har fulgt proceduren i artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og taget højde for lægemiddelovervågningsdataene, hvad angår fusafungin-holdige produkter til anvendelse i mundhulen i næsen (se bilag I).
- PRAC har gennemgået alle de data, der er indsendt til understøttelse af sikkerheden ved og virkningen af fusafungin-holdige produkter til anvendelse i mundhulen og næsen, herunder indberetninger fra indehavere af markedsføringstilladelser og ekspertudtalelser fra f.eks. CHMP's videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva og Det Pædiatriske Udvalg.
- PRAC bemærker, at der er rapporteret om alvorlige, livstruende allergiske reaktioner ved brug af fusafungin til anvendelse i mundhulen og næsen, herunder fatale tilfælde, med kort tid til debut (allerede efter første dosis).
- Efter at have gennemgået de tilgængelige data mener PRAC, at fusafungin er forbundet med en øget risiko for alvorlige overfølsomheds- og allergiske reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, der kan være livstruende og have dødelig udgang, selv om indikationen er en mild, selvbegrænsende sygdom. Endvidere kan risikoen for krydsresistens ikke udelukkes, selv om der ikke foreligger tilstrækkelig evidens til at drage konklusioner med hensyn til en potentiel risiko for bakterieresistens. .
- På baggrund af de tilgængelige effektdata, herunder data, der er blevet tilgængelige efter den oprindelige markedsføringstilladelse, konkluderer PRAC, at evidensen for fusafungins gavnlige virkninger i alle de godkendte indikationer er svag, og at disse virkninger ikke giver klinisk mening.
- PRAC mener, at de risikominimerende foranstaltninger, der er drøftet under vurderingsforløbet, herunder yderligere begrænsning i indikationen og tilføjelse af flere kontraindikationer, begrænsning af behandlingsvarigheden, tilføjelse af en advarsel under særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, begrænsning af hjælpestofferne, kommunikationsmateriale til sundhedspersoner og indførelse af receptpligt, ikke i tilstrækkelig grad vil reducere risikoen for alvorlige overfølsomheds- og allergiske reaktioner.
- Derudover har PRAC ikke kunnet identificere mulige foranstaltninger eller omstændigheder, der kan påvise et positivt benefit/risk-forhold for fusafungin, og dette gælder alle de aktuelle indikationer. PRAC konkluderer derfor, at en tilbagekaldelse er mere berettiget end en suspension.

PRAC konkluderer således, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, at

- a. lægemidlet er skadeligt, og
- b. forholdet mellem fordele og risici er ugunstigt.

I henhold til bestemmelserne i artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF anbefaler PRAC derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler omhandlet i bilag I.

CMDh's standpunkt

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.