

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Fusafungin ist ein Depsipeptid-Antibiotikum, das aus *Fusarium lateritium* WR Stamm 437 gewonnen wird. Fusafungin, angewendet in Form von Spray, ist zur lokalen antibakteriellen und entzündungshemmenden Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege (Sinusitis, Rhinitis, Rhinopharyngitis, Angina, Laryngitis) angezeigt. Es wird üblicherweise in Dosen von 500 Mikrogramm alle 4 Stunden durch beide Nasenlöcher oder über den Mund inhaliert.

Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde in der EU am 5. April 1963 erteilt. Gültige Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zum Einnehmen und zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase liegen derzeit in 19 Mitgliedstaaten vor (siehe Anhang I).

Im Rahmen von Maßnahmen zur Ermittlung von Signalen stellte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase eine erhöhte Melderate in Bezug auf alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen, einschließlich allergischer Reaktionen, fest. Angesichts der neuen verfügbaren Informationen reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im September 2014 in den Mitgliedstaaten eine Typ-II-Änderung zur Aktualisierung der Produktinformationen hinsichtlich des Risikos ein.

Um das Risiko allergischer Reaktionen zu minimieren, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen der oben erwähnten Änderung verschiedene Maßnahmen zur Risikominimierung vor, einschließlich einer Erweiterung der bestehenden Gegenanzeige bei Kindern (durch die Beschränkung der Altersbegrenzung von unter 30 Monaten auf unter 12 Jahren) und der Einführung einer Gegenanzeige in Bezug auf die Anwendung bei Patienten mit allergischen Tendenzen und Bronchospasmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug auch vor, die Empfehlung, die Behandlung im Falle allergischer Reaktionen zu beenden, aufzunehmen und eins der Anwendungsgebiete zu streichen.

Allerdings war die zuständige nationale Behörde in Italien aufgrund der Evidenz für allergische Reaktionen, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren sowie in der Population der Erwachsenen berichtet wurden, der Auffassung, dass die oben aufgeführten schweren Sicherheitsbedenken in der klinischen Praxis trotz der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung nicht vollständig unter Kontrolle gebracht werden.

Darüber hinaus hatte Italien Bedenken im Hinblick auf den Nutzen von Fusafungin in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten. Dies beruhte auf einer aktuellen Cochrane-Überprüfung (Revez et al., 2015), die zu dem Schluss kam, dass die durch Fusafungin erzielten Ergebnisse in der klinischen Praxis nicht relevant sind und dass Antibiotika anscheinend keinen Nutzen bei der Behandlung akuter Laryngitis bei Erwachsenen haben, der gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen und den negativen Folgen von Antibiotikaresistenzmustern überwiegt. Es konnten keine weiteren angemessenen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Fusafungin in seinen derzeitigen Anwendungsgebieten identifiziert werden. Dies beruhte auch auf der Tatsache, dass die verfügbaren Studien zur Unterstützung der Wirksamkeitsdaten für Fusafungin nach dem derzeitigen Wissensstand die Anforderungen für den Nachweis einer Wirksamkeit nicht vollständig erfüllen könnten, insbesondere in Bezug auf Infektionen, die von *Streptococcus pyogenes* oder *Streptococcus viridans* verursacht werden.

Daher leitete die zuständige nationale Behörde in Italien (AIFA) am 6. August 2015 ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln in allen Anwendungsgebieten und Altersgruppen zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll.

Der PRAC verabschiedete am 22. Februar 2016 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Sicherheit

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten, die in Bezug auf die klinische Sicherheit von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln eingereicht worden waren. Aufgrund der Erfahrung nach der Markteinführung sind die Hauptsicherheitsbedenken von Fusafungin schwere allergische Reaktionen.

Sicherheitsdaten aus klinischen Prüfungen

Fusafungin zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen lieferte:

- 5 klinische Studien unter Beteiligung von Erwachsenen, einschließlich 3 Pivotstudien zu akuter Rhinopharyngitis (Chabolle 1999¹, Eccles 2000² und Bouter 2002³) und 2 unterstützende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zu Rhinosinusitis (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) sowie

- eine Studie unter Beteiligung von Kindern (eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie bei 515 Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren mit akuter Rhinopharyngitis, Januszewicz 2002).

Die geschätzte Gesamtexposition gegenüber Fusafungin betrug 727 Patienten.

In den klinischen Studien (Chabolles, Eccles und Bouter), die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, wurden keine übereinstimmenden Zahlen in Bezug auf die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen geliefert. Keines der Ereignisse war schwerwiegend. Der PRAC stellte fest, dass klinische Prüfungen mit begrenzten Patientenzahlen nicht benutzt werden können, um die Inzidenz seltener unerwünschter Reaktionen zu bestimmen.

Sicherheitsdaten aus Spontanmeldungen

Zusätzlich zu den Daten aus klinischen Prüfungen überprüfte der PRAC Daten aus Spontanmeldungen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt worden waren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, eine kumulative Überprüfung aller Fallberichte, sowohl schwerer als auch nicht schwerer Fälle, zusammen mit der Kausalitätsbeurteilung schwerer Fälle und einer Stratifizierung nach Alter sowie Analysen von Alter und Geschlecht der Patienten, Anwendungsgebiet, Behandlungsdauer und Dosis, Zeit bis zum Ausbruch, Ergebnis, Schwere, Begleitmedikationen und -erkrankungen, der relevanten Anamnese oder anderen Faktoren vorzulegen. Der PRAC forderte vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Fälle mit tödlichem Ausgang detailliert zusammen mit deren

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, Studienbericht [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, Studienbericht [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, Studienbericht [NP08516]

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

Kausalitätsbeurteilung und Stratifizierung nach Alter zu analysieren. Um alle möglichen relevanten Fälle einzuschließen, wendete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine kombinierte Suche mit den Schlagwörtern „Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity“ für seine Datenerfassung und -analyse an.

In Bezug auf die allergischen Reaktionen wurden seit Markteinführung des Arzneimittels (von 1963 bis zum 31. August 2015) insgesamt 717 nicht schwere und schwere Fälle spontan bei Patienten mit Exposition gegenüber Fusafungin berichtet. Diese 717 Fälle repräsentieren 65,1 % aller Berichte im Zusammenhang mit Fusafungin, die in der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen gefunden wurden. Die 717 spontanen Fälle allergischer Reaktionen umfassen insgesamt 1 065 UAW, die sich auf allergische Reaktionen beziehen.

Die Verteilung der UAW ist wie folgt:

- Dyspnoe – 16,4 % der UAW, die unter Überempfindlichkeit zusammengefasst wurden (15,0 % in Bezug auf schwere UAW),
- Husten – 10,6 % (3,1 %),
- Pruritus – 5,8 % (4,8 %),
- Ausschlag – 4,7 % (2,1 %),
- Urtikaria – 4,5 % (4,6 %),
- Bronchospasmus – 3,9 % (8,1 %),
- Angioödem – 3,8 % (7,7 %).

In den meisten Fällen (62,8 %) zeigte das Zeitintervall zwischen der Exposition und dem Auftreten der ersten Zeichen und Symptome allergischer Episoden die Wahrscheinlichkeit einer Kausalität von Fusafungin für die Überempfindlichkeitsreaktion an (d. h. innerhalb von 24 Stunden).

Der PRAC stellte fest, dass seit der ersten Zulassung von Fusafungin 6 tödliche Fälle nach der Markteinführung berichtet wurden. Von diesen besteht bei 5 Fällen ein Zusammenhang mit Überempfindlichkeit. Beim sechsten Fall handelte es sich um ein toxisches Schocksyndrom, das basierend auf dem Verlauf der Ereignisse wahrscheinlich durch das vorhergegangene Trauma des Patienten verursacht wurde. Von den 5 tödlichen Fällen im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion wurde eine Kausalität von Fusafungin sowohl vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als auch dem PRAC in 3 Fällen als „wahrscheinlich“ und in 2 Fällen als „unwahrscheinlich“ beurteilt.

Der PRAC stellte fest, dass die tödlich verlaufenen und schweren Fälle in allen Altersgruppen berichtet wurden und angesichts dessen keine Rückversicherung besteht, dass eine Beschränkung der Anwendung auf bestimmte Altersgruppen zur Risikominimierung effektiv sein würde.

Der PRAC gelangte zu der Auffassung, dass die Anwendung von Fusafungin zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase mit schweren, manchmal tödlichen allergischen Reaktionen assoziiert ist. Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, mit kurzer Dauer bis zum Auftreten können als ein Risiko betrachtet werden, das mit der Anwendung von Fusafungin verbunden ist. Darüber hinaus wurden auch Bedenken in Bezug auf die Rolle der Hilfsstoffe beim Auftreten allergischer Reaktionen erhoben.

Ogleich eingeräumt wird, dass Patienten mit Allergie in der Anamnese einem größeren Risiko für die Entwicklung allergischer Reaktionen unterliegen, war der PRAC auch der Auffassung, dass schwere allergische Reaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher, sogar tödlicher Fälle, auch bei Patienten ohne Allergie in der Anamnese auftraten.

Insgesamt war der PRAC aufgrund der Daten aus Spontanmeldungen und Sicherheitsinformationen aus anderen Quellen der Ansicht, dass die Anwendung von Fusafungin mit schweren Fällen allergischer Reaktionen, die potenziell eine kurze Dauer bis zum Auftreten aufweisen und tödlich sein können, assoziiert ist. Die schweren und tödlichen Fälle betreffen Patienten unterschiedlichen Alters. Die Gegenanzeigen bezüglich Patienten unter 12 Jahren und Patienten mit Allergie in der Anamnese werden schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse nicht verhindern. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, wie etwa zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen (weitere Beschränkung des Anwendungsgebietes und zusätzliche Gegenanzeigen, Begrenzung der Behandlungsdauer, Aufnahme der Aussage „nicht inhalieren“ im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, Beschränkung der Hilfsstoffe), Kommunikationsmaterial (direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal) und Verschreibungspflicht, wurden während der Erörterungen ebenfalls berücksichtigt. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus Daten nach der Markteinführung ist der PRAC der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht geeignet wären, die Risiken schwerer unerwünschter Reaktionen zu mindern, wenn man berücksichtigt, dass die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen nicht vorhergesagt werden kann.

Darüber hinaus ist der Wirkmechanismus von Fusafungin unklar und obwohl der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentiert, dass er hauptsächlich mit einer entzündungshemmenden Wirkung verbunden ist, hat die Verbindung eine bakteriostatische Wirkung und wurde als antibiotische Verbindung klassifiziert (z. B. wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels die pharmakotherapeutische Gruppe als Atemwegssystem, Hals- und Rachentherapeutika/Antibiotika angegeben, ATC-Code: R02A B03). Daher stellt das Potenzial für eine Antibiotikaresistenz gegenüber Fusafungin einen anderen Unsicherheitsfaktor dar, da zur Beurteilung dieses potenziellen Risikos unzureichende Daten vorliegen.

Insgesamt ist die Zahl der schweren allergischen Reaktionen, einschließlich tödlicher Fälle, für den PRAC im Zusammenhang mit einer leichten Erkrankung, die selbstbegrenzend ist und üblicherweise durch einen Virus ausgelöst wird, nicht akzeptabel.

Wirksamkeit

Wirkmechanismen

Der PRAC berücksichtigte alle verfügbaren Daten, die im Hinblick auf den Wirkmechanismus von Fusafungin eingereicht wurden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen behandelte Fusafungin hauptsächlich als Antibiotikum. Seine Wirksamkeit wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus seinen bakteriostatischen Eigenschaften abgeleitet.

In Bezug auf die antimikrobielle Wirkung reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verschiedene Studien ein, die Daten zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Fusafungin für eine große Vielfalt an klinischen Isolaten (Bakterien- und Pilzarten) darstellten, und gab an, dass es keine signifikante Veränderung bei den beobachteten MHK nach Exposition gegenüber Fusafungin gab. Der PRAC stellte fest, dass keine festgelegten interpretatorischen Kriterien für die Empfindlichkeit (klinische Grenzwerte) für Fusafungin von EUCAST in Europa oder CLSI in den USA bestimmt wurden (EUCAST: European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing [Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit]; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institution). Es wurde auch festgestellt, dass, obwohl EUCAST derzeit die Verwendung epidemiologischer Grenzwerte (ECOFFs) für topische Wirkstoffe, insbesondere bei Fehlen klinischer Grenzwerte, empfiehlt, für Fusafungin auf der EUCAST-Website keine ECOFFs angegeben sind.

Später im Verfahren definierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Fusafungin als hauptsächlich entzündungshemmendes Arzneimittel zur symptomatischen Linderung akuter (und vor allem viraler) Rhinopharyngitis neu. Seine bakteriostatischen Eigenschaften wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als zusätzliche Wirkung dargestellt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte In-vitro-Daten in Bezug auf die entzündungshemmende Wirkung von Fusafungin ein, die darauf hinweisen, dass der Wirkmechanismus der Entzündungshemmung von Fusafungin komplex ist (wie etwa eine Hemmung der Freisetzung von ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α durch menschliche Alveolarmakrophagen). Die In-vitro- und In-vivo-Daten können im Allgemeinen als für die entzündungshemmende Wirkung von Fusafungin unterstützend betrachtet werden, obwohl der Wirkmechanismus der Entzündungshemmung von Fusafungin komplex und nicht geklärt ist.

Aufgrund der oben genannten Daten wurden vom PRAC Unsicherheiten in Bezug auf die Wirkmechanismen der entzündungshemmenden und antibakteriellen Wirkungen festgestellt.

Während die antibakterielle Wirkung von Fusafungin vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die entzündungshemmende Wirkung als nützlich dargestellt wird, ist der PRAC der Ansicht, dass die antibakterielle Wirkung als ein potenzielles Risiko erachtet werden kann, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Arzneimittel eine Antibiotikaresistenz induzieren und die Mikrobiota des Rachens beeinträchtigen könnte. Der PRAC ist der Meinung, dass bei der Antibiotika-Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege, die hauptsächlich auf einen Virus zurückzuführen sind, das Risiko für eine Selektion im Sinne von Antibiotikaresistenz nicht ausgeschlossen werden kann. Das Risiko einer Kreuzresistenz kann auch nicht ausgeschlossen werden.

Klinische Wirksamkeit

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten, die in Bezug auf die klinische Wirksamkeit von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln eingereicht worden waren.

Fusafungin ist derzeit zur lokalen antibakteriellen und entzündungshemmenden Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege (Sinusitis, Rhinitis, Rhinopharyngitis, Angina, Laryngitis) angezeigt. Es wird üblicherweise in Dosen von 500 Mikrogramm alle 4 Stunden durch beide Nasenlöcher oder über den Mund inhaliert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte Studien im Hinblick auf Rhinopharyngitis, Rhinosinusitis, Pharyngitis, Laryngitis, den Zustand nach einer Tonsillektomie und Infektionen der oberen Atemwege im Allgemeinen ein.

Fusafungin erwies sich beim Anwendungsgebiet der akuten Rhinopharyngitis in Bezug auf die Entwicklung des nasalen Symptom-Scores nach 4-tägiger Behandlung bei Erwachsenen in drei Pivotstudien (Chabolle 1999⁵, Eccles 2000⁶ und Bouter 2002⁷) und in der gepoolten Analyse dieser Studien (Grouin 2003⁸) gegenüber Placebo als überlegen. Aufgrund der eingereichten Studien besteht an Tag 4 der Behandlung eine 1,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit, dass der

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, Studienbericht [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, Studienbericht [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, Studienbericht [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]

erwachsene Patient in der Fusafungin-Gruppe im Vergleich zu einem Patienten in der Placebo-Gruppe ausgehend von der Baseline eine Besserung (Linderung der Symptome) zeigt.

Allerdings stellte der PRAC mehrere methodologische Probleme fest, wobei die Beschränkungen der Studien auf die Standards der Zeit der Registrierung zurückzuführen sind. Obwohl eine gewisse Wirksamkeit an Tag 4 nachgewiesen wurde, war der PRAC der Ansicht, dass die Endpunkte nicht von klinischer Bedeutung sind; an Tag 7 wurden keine Unterschiede festgestellt und das Arzneimittel war Placebo nicht mehr überlegen. Die Studien waren dazu ausgelegt, die Wirksamkeit an Tag 7 zu betrachten, wiesen zu diesem Zeitpunkt jedoch gar keine Wirksamkeit nach.

In Bezug auf die pädiatrischen Daten holte der PRAC den Rat des Pädiatrieausschusses (PDCO) ein. Der PDCO stellte den Platz dieses Arzneimittels im Behandlungsinstrumentarium für Viruserkrankungen der oberen Atemwege in Frage und schlussfolgerte, dass die Informationen zum begrenzten Nutzen in der Literatur nicht auf ein anderes klinisches Interesse an Fusafungin in den verschiedenen pädiatrischen Altersuntergruppen hinweisen.

In Übereinstimmung mit der Position des PDCO kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Wirksamkeitsdaten von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase in der pädiatrischen Population begrenzt sind.

Angesichts der Daten, die zu den anderen Anwendungsgebieten (alle außer Rhinopharyngitis) vorgelegt wurden, ist der PRAC der Meinung, dass die Qualität der klinischen Evidenz für all diese Anwendungsgebiete sehr niedrig ist.

Darüber hinaus waren Fusafungin oder Fusafungin plus Clarithromycin in der Cochrane-Überprüfung von Reveiz *et al.* (2015) bei akuter Laryngitis bei Erwachsenen nur an Tag 5 wirksamer als gar keine Behandlung, während an den Tagen 8 und 28 keine Unterschiede festgestellt wurden. Die Schlussfolgerung des Autors, dass die von Fusafungin erzielten Ergebnisse in der klinischen Praxis nicht relevant sind, wird vom PRAC unterstützt.

Der PRAC räumte ein, dass spezifische Informationen zur Wirksamkeit von Fusafungin bei dokumentierten Infektionen aufgrund von *Streptococcus pyogenes* oder *viridans* nicht geliefert werden konnten.

Während der Beurteilung nahm der PRAC außerdem zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angab, dass die verfügbaren Daten die Anwendungsgebiete der Tonsillitis und Laryngitis nicht mehr unterstützen; der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte auch, dass alle verfügbaren Daten geliefert wurden und er nicht in der Lage sein wird, weitere Daten zum Nachweis der klinischen Sicherheit und des Nutzens von Fusafungin bei der Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege zu liefern.

Der PRAC holte den Rat der wissenschaftlichen Beratergruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Antiinfektiva des CHMP ein. Die SAG kam überein, dass, obwohl einige Evidenz die antibiotische und entzündungshemmende Wirkung von Fusafungin unterstützt, die Evidenz aus klinischen Prüfungen schwach ist.

Insgesamt war der CHMP aufgrund der oben genannten Punkte und der von den Experten der CHMP-SAG für Antiinfektiva geäußerten Meinungen der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich Daten, die nach der ersten Zulassung verfügbar wurden, nur eine begrenzte Wirksamkeit lokal angewendeten Fusafungins in seinen zugelassenen Anwendungsgebieten zeigten, was nicht in Evidenz für einen Nutzen für Patienten im derzeitigen Kontext der therapeutischen Strategie und des erworbenen Wissens über Erkrankungen der oberen Atemwege übersetzt werden kann.

Gesamtschlussfolgerung

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten, die in Bezug auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln eingereicht worden waren. Der PRAC berücksichtigte auch die Ansichten von Experten, wie etwa die der wissenschaftlichen Beratergruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Antiinfektiva des CHMP und des Pädiatrieausschusses (PDCO).

Der PRAC war der Auffassung, dass die Anwendung von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich allergischer Reaktionen), einschließlich tödlicher Fälle, mit kurzer Zeit bis zum Auftreten assoziiert ist.

Die derzeitigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Beschränkung des Anwendungsgebietes auf akute Rhinopharyngitis und eine zusätzliche Gegenanzeige) werden als unzureichend erachtet, um das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen zu mindern. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen (weitere Beschränkung des Anwendungsgebietes und zusätzliche Gegenanzeigen, Begrenzung der Behandlungsdauer, Aufnahme der Aussage „nicht inhalieren“ im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, Beschränkung der Hilfsstoffe), Kommunikationsmaterial (direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal) und Verschreibungspflicht, wurden während der Erörterungen daher ebenfalls berücksichtigt. Der PRAC war der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung die Risiken schwerer unerwünschter Reaktionen nicht hinreichend senken werden.

Außerdem zeigten die verfügbaren Wirksamkeitsdaten nur eine begrenzte Wirksamkeit, um die beanspruchten Anwendungsgebiete für lokales Fusafungin bei Rhinopharyngitis zu unterstützen, was sich nicht in Evidenz für einen Nutzen für Patienten im derzeitigen Kontext der therapeutischen klinischen Praxis übersetzen lässt.

Darüber hinaus stellte der PRAC auch Unsicherheiten in Bezug auf die vermeintlichen Wirkmechanismen der antibakteriellen und entzündungshemmenden Wirkungen fest, und das Auftreten einer Antibiotikaresistenz kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Antibiotika-Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege, die hauptsächlich auf einen Virus zurückzuführen sind, kann das Risiko für eine Selektion im Sinne von Antibiotikaresistenz nicht ausgeschlossen werden. Das Risiko einer Kreuzresistenz kann auch nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist der PRAC der Meinung, dass die Qualität der klinischen Evidenz für alle anderen Anwendungsgebiete sehr niedrig ist. Während der Beurteilung nahm der PRAC außerdem zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angab, dass die verfügbaren Daten die Anwendungsgebiete der Tonsillitis und Laryngitis nicht mehr unterstützen; der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte auch, dass alle verfügbaren Daten geliefert wurden und er nicht in der Lage sein wird, weitere Daten zum Nachweis der klinischen Sicherheit und des Nutzens von Fusafungin bei der Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege zu liefern.

Der PRAC schlussfolgerte unter gebührender Berücksichtigung der therapeutischen Wirkung der oben genannten Arzneimittel, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fusafungin zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich schwerer, potenziell tödlicher Überempfindlichkeitsreaktionen angesichts der begrenzten klinischen Wirksamkeit bei einer selbstbegrenzenden Erkrankung nicht positiv ist. Der PRAC war der Auffassung, dass die vorgeschlagenen und während der Beurteilung erörterten Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichen, um das Risiko zu senken.

Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase ungünstig ist.

Der PRAC konnte keine potenziellen Maßnahmen oder Umstände finden, deren Einhaltung zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Fusafungin in einem der derzeitigen Anwendungsgebiete führen würde. Der PRAC schlussfolgerte daher, dass ein Widerruf und nicht eine Aussetzung gerechtfertigt ist.

Darüber hinaus empfahl der PRAC, dass zu gegebener Zeit angemessene Mitteilungen gemacht werden sollten.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Fusafungin enthaltende Arzneimittel zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase (siehe Anhang I).
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der Daten, die zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fusafungin enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase eingereicht wurden, einschließlich Einreichungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Meinungen von Experten, wie etwa die der wissenschaftlichen Beratergruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Antiinfektiva des CHMP und des Pädiatrieausschusses (PDCO).
- Der PRAC stellte fest, dass schwere, lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich allergischer Reaktionen) im Zusammenhang mit Fusafungin zur Anwendung in der Mundhöhle und in der Nase, einschließlich tödlicher Fälle, mit kurzer Zeit bis zum Auftreten (sogar bei der ersten Dosis) berichtet wurden.
- Der PRAC ist nach Überprüfung der verfügbaren Daten der Ansicht, dass Fusafungin im Kontext einer leichten, selbstbegrenzenden Erkrankung mit einem erhöhten Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich allergischer Reaktionen), einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die lebensbedrohlich und tödlich sein können, assoziiert ist. Darüber hinaus kann trotz unzureichender Evidenz für die Schlussfolgerung, dass ein potenzielles Risiko für ein Induzieren einer Antibiotikaresistenz besteht, das Risiko einer Kreuzresistenz nicht ausgeschlossen werden.
- Der PRAC berücksichtigte die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich Daten, die nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, und kam zu dem Schluss, dass die Evidenz für einen Nutzen von Fusafungin in allen zugelassenen Anwendungsgebieten schwach ist und diese Wirkungen klinisch nicht von Bedeutung sind.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die während der Beurteilung erörterten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich einer weiteren Beschränkung des Anwendungsgebietes und zusätzlicher Gegenanzeigen, einer Begrenzung der Behandlungsdauer, einer Aufnahme der Aussage „nicht inhalieren“ im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, einer Beschränkung der Hilfsstoffe, einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal und einer Verschreibungspflicht, das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich allergischer Reaktionen) nicht hinreichend senken würden.
- Der PRAC konnte darüber hinaus keine potenziellen Maßnahmen oder Umstände finden, deren Einhaltung zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Fusafungin in einem der derzeitigen Anwendungsgebiete führen würde. Der PRAC schlussfolgerte daher, dass ein Widerruf und nicht eine Aussetzung gerechtfertigt ist.

schlussfolgerte der PRAC daher, dass gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG

- a. das Arzneimittel schädlich und
- b. das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller in Anhang I genannten Arzneimittel zu widerrufen.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.