

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Fusafungine is een depsipeptide met antibacteriële werking die wordt geproduceerd door *Fusarium lateritium* stam 437. Fusafungine, gebruikt in de vorm van een spray, is geïndiceerd voor de lokale antibacteriële en anti-inflammatoire behandeling van bovensteluchtwegaandoeningen (sinusitis, rinitis, rinofaryngitis, angina, laryngitis) bij inhalatie in de gebruikelijke doses van 500 microgram elke vier uur in elk neusgat of via de mond.

De datum van de eerste verlening van de vergunning voor het in de handel brengen in de EU was 5 april 1963. Momenteel zijn er in 19 lidstaten geldige handelsvergunningen voor fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oraal, oromucosaal en nasaal gebruik beschikbaar (zie bijlage I).

Binnen de context van signaaldetectieactiviteiten heeft de houder van de handelsvergunning van fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oromucosaal en nasaal gebruik een verhoogd meldingspercentage opgemerkt van alle bijwerkingen, met inbegrip van allergische reacties. In het licht van de nieuwe beschikbare informatie werd in september 2014 door de houder van de handelsvergunning in de lidstaten een wijziging van type II, voor herziening van de productinformatie inzake dit risico, ingediend.

Teneinde het risico van allergische reacties te minimaliseren stelde de houder van de handelsvergunning binnen de bovengenoemde wijziging diverse risicobeperkende maatregelen (RMM's) voor, onder meer een uitbreiding van de bestaande contra-indicatie bij kinderen (door beperking van de leeftijdsgrens van jonger dan 30 maanden tot jonger dan 12 jaar) en de invoering van een contra-indicatie betreffende het gebruik bij patiënten met een neiging tot allergieën en bronchospasme. De houder van de handelsvergunning stelde ook voor een aanbeveling toe te voegen om de behandeling te staken in geval van allergische reacties en om een van de indicaties te verwijderen.

Op grond van de aanwijzingen voor allergische reacties gemeld bij kinderen van 12-17 jaar en in de volwassen populatie, was de Italiaanse bevoegde autoriteit echter van mening dat de bovengenoemde ernstige zorgen ten aanzien van de veiligheid in de klinische praktijk niet volledig worden weggenomen ondanks de toegepaste risicobeperkende maatregelen.

Daarnaast had Italië bedenkingen met betrekking tot het voordeel van fusafungine voor de indicaties waarvoor het middel was goedgekeurd. Dit werd gebaseerd op een recent Cochrane review (Revez, et al, 2015) dat concludeerde dat de met fusafungine bereikte resultaten niet relevant waren voor de klinische praktijk en dat antibiotica geen voordelen bleken te hebben bij de behandeling van acute laryngitis bij volwassenen die mogelijk niet opwegen tegen het risico van nadelige effecten en negatieve gevolgen voor antibioticaresistentiepatronen. Er konden geen verdere onderzoeken worden geïdentificeerd die de werkzaamheid van fusafungine bij zijn huidige indicaties voldoende aantoonde. Dit werd ook gebaseerd op het feit dat, met de huidige kennis, de beschikbare onderzoeken ter ondersteuning van de werkzaamheidsgegevens voor fusafungine mogelijk niet volledig voldoen aan de eisen om werkzaamheid aan te tonen, in het bijzonder met betrekking tot infecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* of *Streptococcus viridans*.

Daarom zette de Italiaanse nationale regelgevende instantie (AIFA) op 06 augustus 2015 een verwijzing onder artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht deze het PRAC de invloed van de bovenstaande zorgen betreffende de baten-ricoverhouding van fusafunginebevattende geneesmiddelen voor alle indicaties en leeftijdsgroepen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde een aanbeveling vast op 22 februari 2016 die vervolgens werd beoordeeld door het CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

### **Veiligheid**

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens die waren ingediend betreffende de klinische veiligheid van fusafunginebevattende middelen. Op grond van de ervaring na het in de handel brengen zijn ernstige allergische reacties de belangrijkste veiligheidsproblemen met fusafungine.

#### Veiligheidsgegevens uit klinische proeven

Fusafungine voor oromucosaal en nasaal gebruik is in diverse klinische onderzoeken beoordeeld. De houder van de handelsvergunning heeft het volgende overgelegd:

- vijf klinische onderzoeken met volwassenen waarvan drie centrale onderzoeken naar acute rinofaryngitis (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> en Bouter, 2002<sup>3</sup>), twee ondersteunende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken naar rinosinusitis (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösges 2002) en
- één onderzoek bij kinderen (een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met 515 kinderen van acht tot twaalf jaar met acute rinofaryngitis, Januszewicz 2002).

De geschatte totale blootstelling aan fusafungine was van 727 patiënten.

Voor de klinische onderzoeken (Chabolle, Eccles en Bouter) uitgevoerd bij volwassenen werden niet-consistente cijfers overgelegd voor de frequentie van overgevoeligheidsreacties. Geen van de voorvallen was ernstig. Het PRAC merkte op dat klinische proeven met beperkte aantallen patiënten niet kunnen worden gebruikt om de incidentie van zeldzame bijwerkingen vast te stellen.

#### Veiligheidsgegevens afkomstig van spontane meldingen

Naast de gegevens van klinische proeven beoordeelde het PRAC ook gegevens afkomstig van spontane meldingen die door de houder van de handelsvergunning werden verstrekt.

Aan de houder van de handelsvergunning werd gevraagd een cumulatieve beoordeling over te leggen van alle gerapporteerde gevallen, zowel ernstige als niet-ernstige. Daarnaast wilde het PRAC een beoordeling ontvangen van de oorzaak voor ernstige gevallen en stratificatie naar leeftijd evenals analyses naar leeftijd en geslacht van de patiënt, gebruiksindicatie, duur en dosis, tijd tot eerste verschijnselen, uitkomst, ernst, gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en gelijktijdig bestaande ziekten, relevante medische voorgeschiedenis of andere factoren. Het PRAC verzocht de houder van de handelsvergunning de gevallen met fatale afloop uitvoerig te analyseren samen met een beoordeling van de causaliteit ervan en stratificatie naar leeftijd. Om alle mogelijk relevante gevallen op te nemen gebruikte de houder van de handelsvergunning de gecombineerde zoekterm 'Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity' voor het verzamelen en analyseren van gegevens.

---

<sup>1</sup> 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, onderzoeksverslag [NP07224]

<sup>2</sup> 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, onderzoeksverslag [NP07760]

<sup>3</sup> 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, onderzoeksverslag [NP08516]

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

Voor de allergische reacties zijn er sinds het product op de markt werd gebracht in totaal 717 niet-ernstige en ernstige gevallen spontaan gemeld bij patiënten die aan fusafungine blootgesteld waren geweest (van 1963 tot 31 augustus 2015). Deze 717 gevallen maken 65,1% van alle meldingen voor fusafungine uit die in de databank voor de veiligheid van de houder van de handelsvergunning werden gevonden. De 717 spontane meldingen van allergische reacties omvatten in totaal 1065 bijwerkingen die betrekking hebben op allergische reacties.

De verdeling van de bijwerkingen is als volgt:

- dyspneu – 16,4% voor bijwerkingen betreffende overgevoeligheid (15,0% voor ernstige bijwerkingen),
- hoest – 10,6% (3,1%),
- pruritus – 5,8% (4,8%),
- huiduitslag – 4,7% (2,1%),
- urticaria – 4,5% (4,6%),
- bronchospasme – 3,9% (8,1%),
- angio-oedeem – 3,8% (7,7%).

In de meeste gevallen (62,8%) duidde het tijdsinterval (d.w.z. binnen 24 uur) van blootstelling tot het optreden van de eerste klachten en verschijnselen van allergische episoden erop dat de overgevoeligheidsreactie waarschijnlijk werd veroorzaakt door fusafungine.

Het PRAC merkte op dat er na het in de handel brengen zes gevallen met fatale afloop zijn gemeld sinds de eerste verlening van de handelsvergunning voor fusafungine. Hiervan hadden vijf gevallen betrekking op overgevoeligheid; het zesde geval is een geval van toxischeshocksyndroom, dat afgaande op de loop van de gebeurtenissen waarschijnlijk werd veroorzaakt door het voorafgaande trauma van de patiënt. Van de vijf fatale gevallen gerelateerd aan een allergische reactie is de causaliteit met fusafungine door zowel de houder van de handelsvergunning als het PRAC in drie gevallen beoordeeld als 'waarschijnlijk' en als 'onwaarschijnlijk' in twee gevallen.

Het PRAC merkte op dat de fatale en ernstige gevallen binnen alle leeftijdsgroepen waren gemeld en dat in het licht hiervan beperking van het gebruik tot bepaalde leeftijdsgroepen niet per se zou leiden tot een effectieve minimalisering van het risico.

Het PRAC oordeelde dat de toepassing van fusafungine voor oromucosaal en nasaal gebruik gepaard gaat met ernstige allergische reacties, soms met fatale afloop. Overgevoeligheid waaronder anafylactische reacties die al na korte tijd optreden, kan worden gezien als een risico gerelateerd aan het gebruik van fusafungine. Daarnaast zijn er ook bedenkingen geuit inzake de rol van de hulpstoffen bij het optreden van allergische reacties.

Hoewel wordt erkend dat patiënten met een medische voorgeschiedenis van allergie een hoger risico hebben van het optreden van een allergische reactie, was het PRAC ook van mening dat ernstige allergische reacties met inbegrip van levensbedreigende, zelfs fatale reacties zich ook hebben voorgedaan bij patiënten zonder medische voorgeschiedenis van allergie.

Alles meewegende is het PRAC, op grond van spontane meldingen en veiligheidsinformatie uit andere bronnen, van oordeel dat het gebruik van fusafungine gepaard gaat met ernstige, mogelijk fatale allergische reacties die in potentie heel snel kunnen optreden. De ernstige en fatale gevallen betreffen patiënten van uiteenlopende leeftijd. De contra-indicaties voor patiënten jonger dan twaalf jaar en voor patiënten met een voorgeschiedenis van allergie zullen ernstige of levensbedreigende voorvallen niet voorkomen. Verdere risicobeperkende maatregelen, zoals

voorgesteld door de houder van de handelsvergunning, als aanvullende wijzigingen van de productinformatie (verdere beperking van de indicatie en extra contra-indicaties, beperking van de behandelduur, toevoeging van de formulering 'niet inhaleren' in de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', beperking van hulpstoffen), communicatiemateriaal (Direct Health Care Professional-mededelingen) en beperking tot 'aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel' werden eveneens tijdens de discussies besproken. Op grond van de veiligheidsgegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen is het PRAC van mening dat met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen de risico's van ernstige bijwerkingen niet afdoende kunnen worden verlaagd aangezien de ernst van de overgevoelheidsreacties niet kan worden voorspeld.

Daarbij is het werkingsmechanisme van fusafungine onduidelijk en hoewel de houder van de handelsvergunning stelt dat fusafungine overwegend een anti-inflammatoire werking vertoont, vertoont de verbinding bacteriostatische werking en is die geclassificeerd als een antibioticum (in de samenvatting van de productkenmerken wordt de farmacotherapeutische groep bijvoorbeeld vermeld als 'Respiratoir systeem, lokaal antibioticum op gebied van KNO', ATC-code: R02A B03. Het potentieel voor microbiële resistentie tegen fusafungine is daardoor een andere onzekerheid, aangezien er onvoldoende gegevens zijn voor beoordeling van dit potentiële risico.

In zijn totaliteit is het aantal ernstige allergische reacties met inbegrip van de fatale gevallen, niet acceptabel voor het PRAC binnen de context van een lichte, zelfbeperkende ziekte, doorgaans met een virologisch etiologie.

## **Werkzaamheid**

### Werkingsmechanisme

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens die waren ingediend met betrekking tot het werkingsmechanisme van fusafungine. Volgens de houder van de handelsvergunning is fusafungine primair een antibioticum. De werkzaamheid ervan was volgens de houder van de handelsvergunning het gevolg van zijn bacteriostatische eigenschappen.

Voor de antimicrobiële werking diende de houder van de handelsvergunning diverse onderzoeken in met de gegevens voor de minimale remmende concentratie (MIC) voor fusafungine voor een sterk uiteenlopende reeks klinische isolaten (bacteriesoorten en schimmels) en stelde dat er geen significante verandering in de waargenomen MIC's optrad na blootstelling aan fusafungine. Het PRAC merkte op dat er door EUCAST (European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing) in Europa of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) in de VS geen vastgestelde interpretatiecriteria voor de gevoeligheid (klinische breekpunten) voor fusafungine werden bepaald. Ook werd opgemerkt dat hoewel EUCAST momenteel het gebruik van epidemiologische afkapwaarden (ECOFF's) voor topicale middelen aanbeveelt, in het bijzonder wanneer klinische breekpunten niet beschikbaar zijn, er op de EUCAST-website geen ECOFF's voor fusafungine worden vermeld.

Later in de procedure herdefinieerde de houder van de handelsvergunning fusafungine als een primair anti-inflammatoir geneesmiddel voor de symptomatische verlichting van acute (en overwegend virale) rinofaryngitis. De bacteriostatische eigenschappen van het middel werden door de houder van de handelsvergunning gepresenteerd als een bijkomende werking. De houder van de handelsvergunning presenteerde *in-vitro*-gegevens voor de anti-inflammatoire werking van fusafungine die erop duiden dat het werkingsmechanisme van de anti-inflammatoire activiteit van fusafungine complex is (zoals remming van de afgifte van ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 en TNF- $\alpha$  door humane alveolaire macrofagen). De *in-vitro*- en *in-vivo*-gegevens kunnen in het algemeen als ondersteunend worden beschouwd voor het anti-inflammatoire effect van fusafungine hoewel het

werkingsmechanisme van de anti-inflammatoire activiteit van fusafungine complex is en onbekend blijft.

Afgaande op bovenstaande gegevens heeft het PRAC notitie genomen van de onzekerheden ten aanzien van het werkingsmechanisme van de anti-inflammatoire en antibacteriële effecten.

Hoewel het antibacteriële effect van fusafungine door de houder van de handelsvergunning als gunstig voor het anti-inflammatoire effect wordt gepresenteerd, is het PRAC van oordeel dat het antibacteriële effect kan worden beschouwd als een potentieel risico omdat niet kan worden uitgesloten dat het geneesmiddel antimicrobiële resistentie kan induceren en de microbiota van de keel kan verstoren. Het PRAC is van mening dat wanneer bovensteluchtweginfecties, waarvan de etiologie voornamelijk viraal is, met antibiotica worden behandeld het risico van het selecteren van antimicrobiële resistentie niet kan worden uitgesloten. Ook het risico van kruisresistentie kan niet worden uitgesloten.

#### Klinische werkzaamheid

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens die waren ingediend voor de klinische werkzaamheid van fusafunginebevattende producten.

Fusafungine is momenteel geïndiceerd voor de lokale antibacteriële en anti-inflammatoire behandeling van bovensteluchtwegaandoeningen (sinusitis, rinitis, rinofaryngitis, angina, laryngitis) bij inhalatie in gebruikelijke doses van 500 microgram elke vier uur in elk neusgat of via de mond.

De houder van de handelsvergunning diende onderzoeken in naar rinofaryngitis, rinosinusitis, faryngitis, laryngitis, status na tonsillectomie en bovensteluchtweginfecties in het algemeen.

Aangetoond is dat fusafungine superieur was aan placebo voor de indicatie 'acute rinofaryngitis' wat betreft het verloop van de score voor nasale symptomen na vier dagen behandeling bij volwassenen in drie centrale onderzoeken (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> en Bouter, 2002<sup>7</sup>) en de gepoolde analyse hiervan (Grouin 2003<sup>8</sup>). Op grond van de overgelegde onderzoeken is er op dag vier van de behandeling een ongeveer 1,8 keer hogere kans dat de volwassen patiënt in de groep met fusafungine verbetert ten opzichte van baseline (symptomatische verlichting) dan de patiënt in de placebogroep.

Het PRAC constateerde echter diverse methodologische problemen, waarbij de beperkingen van de onderzoeken inherent waren aan de normen ten tijde van de registratie. Hoewel op dag vier enige werkzaamheid werd aangetoond, is het PRAC van mening dat de eindpunten niet van klinische betekenis waren; op dag zeven werden er geen verschillen vastgesteld en was het middel niet superieur aan placebo. De onderzoeken werden opgezet om de werkzaamheid te beoordelen op dag zeven, maar ze toonden geen werkzaamheid aan op dat tijdstip.

Voor pediatrische gegevens werd door het PRAC advies ingewonnen bij het Pediatrisch Comité (PDCO). Het PDCO twijfelde aan de plaats van dit middel bij de behandeling voor virale bovensteluchtwegaandoeningen en concludeerde dat informatie over het beperkte gunstige effect in de literatuur niet wees op een verschillend klinisch belang van fusafungine binnen de diverse pediatrische leeftijdssubgroepen.

---

<sup>5</sup> 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, onderzoeksverslag [NP07224]

<sup>6</sup> 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, onderzoeksverslag [NP07760]

<sup>7</sup> 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, onderzoeksverslag [NP08516]

<sup>8</sup> 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]

In lijn met het standpunt van het PDCO concludeerde het PRAC dat de werkzaamheidsgegevens voor fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oromucosaal en nasaal gebruik bij de pediatrische populatie beperkt is.

Gezien de voor de andere indicaties (anders dan rinofaryngitis) overgelegde gegevens is het PRAC van mening dat de kwaliteit van het klinische bewijs voor al deze indicaties zeer mager is.

Daarnaast waren in het Cochrane review door Reveiz *et al.* (2015) fusafungine of fusafungine plus claritromycine bij acute laryngitis bij volwassenen alleen bij dag vijf effectiever dan geen behandeling, maar werden er bij dag 8 en 28 geen verschillen gevonden. De conclusie van de auteur dat de uitkomsten die met fusafungine worden bereikt niet relevant zijn in de klinische praktijk, wordt ondersteund door het PRAC.

Het PRAC erkende dat er geen specifieke informatie over de werkzaamheid van fusafungine bij gedocumenteerde infecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* of *viridans* kon worden overgelegd.

Tijdens de beoordeling merkte het PRAC ook op dat de houder van de handelsvergunning verklaarde dat beschikbare gegevens de indicatie 'tonsillitis' en 'laryngitis' niet langer ondersteunden. De houder van de handelsvergunning bevestigde ook dat alle beschikbare gegevens zijn overgelegd en dat er geen aanvullende gegevens kunnen worden verstrekt om de klinische veiligheid en het voordeel van fusafungine aan te tonen bij de behandeling van bovensteluchtwegaandoeningen.

Door het PRAC werd gevraagd om het advies van de Wetenschappelijke Adviesgroep (SAG) inzake anti-infectiva van het CHMP. De SAG was het ermee eens dat ondanks dat de antibiotische en anti-inflammatoire effecten van fusafungine door enig bewijs worden ondersteund, het bewijs afkomstig van klinische onderzoeken zwak was.

Op grond van het voorgaande en de opvattingen die zijn uitgesproken door de deskundigen van de Wetenschappelijke Adviesgroep inzake anti-infectiva van het CHMP, was het PRAC in het algemeen van oordeel dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, waaronder gegevens die beschikbaar kwamen na de eerste verlening van de handelsvergunning, slechts een beperkte werkzaamheid aantoonde van lokaal aangebrachte fusafungine voor zijn goedgekeurde indicaties. Dit vertaalt zich echter niet in bewijs voor een voordeel voor patiënten binnen de huidige context van de therapeutische strategie en kennis verkregen over bovensteluchtwegaandoeningen.

### **Algemene conclusie**

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens die waren ingediend voor de klinische werkzaamheid en veiligheid van fusafunginebevattende producten. Het PRAC beoordeelde ook de opvattingen uitgesproken door deskundigen zoals de Wetenschappelijke Adviesgroep (SAG) inzake anti-infectiva van het CHMP en het Pediatrische Comité (PDCO).

Het PRAC oordeelde dat de toepassing van fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oromucosaal en nasaal gebruik gepaard gaat met ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder allergische reacties), met inbegrip van fatale gevallen, die al na korte tijd optreden.

De huidige risicobeperkende maatregelen (beperking van de indicatie tot acute rinofaryngitis en aanvullende contra-indicatie) worden als ontoereikend beschouwd om het risico van ernstige overgevoeligheidsreacties te verminderen. Verdere risicobeperkende maatregelen zoals aanvullende wijzigingen van de productinformatie (verdere beperking van de indicatie en aanvullende contra-indicaties, beperking van de behandelduur, toevoeging van de formulering 'niet inhaleren' in de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', beperking van hulpstoffen), communicatiemateriaal (Direct Health Care Professional-mededelingen) en beperking

tot 'aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel' werden daarom eveneens tijdens de discussies besproken. Het PRAC was van mening dat de risicobeperkende maatregelen zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning het risico van ernstige bijwerkingen niet voldoende zullen verlagen.

Bovendien toonden de beschikbare werkzaamheidsgegevens maar beperkte werkzaamheid aan ter ondersteuning van de geclaimde indicaties van lokaal aangebrachte fusafungine bij rinofaryngitis, wat zich niet vertaalt in bewijs voor een voordeel voor patiënten binnen de huidige context van de therapeutische klinische praktijk.

Daarnaast merkte het PRAC ook onzekerheden op betreffende de vermoedelijke werkingsmechanismen van de antibacteriële en anti-inflammatoire effecten en kan het optreden van antimicrobiële resistentie niet worden uitgesloten.

Bij behandeling van bovensteluchtweginfecties, voornamelijk met een virale etiologie, met antibiotica kan het risico van selectie van antimicrobiële resistentie niet worden uitgesloten. Ook het risico van kruisresistentie kan niet worden uitgesloten.

Daarnaast is het PRAC van mening dat de kwaliteit van het klinische bewijs voor alle andere indicaties zeer mager is. Tijdens de beoordeling merkte het PRAC ook op dat de houder van de handelsvergunning verklaarde dat beschikbare gegevens de indicatie 'tonsillitis' en 'laryngitis' niet langer ondersteunden. De houder van de handelsvergunning bevestigde ook dat alle beschikbare gegevens zijn overgelegd en dat er geen aanvullende gegevens kunnen worden verstrekt om de klinische veiligheid en het voordeel van fusafungine aan te tonen bij de behandeling van bovensteluchtwegaandoeningen.

Het PRAC concludeerde dat, met inachtneming van het therapeutische effect van de bovengenoemde geneesmiddelen, de baten/risicoverhouding van fusafungine voor oromucosaal en nasaal gebruik niet gunstig is zoals krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG vanwege ernstige zorgen inzake de veiligheid in relatie tot ernstige, potentieel fatale overgevoeligheidsreacties binnen de context van een beperkte klinische werkzaamheid voor een zelfbeperkende aandoening. Het PRAC oordeelde dat de risicobeperkende maatregelen zoals voorgesteld en besproken tijdens de beoordeling, niet voldoende waren om het risico te verlagen.

Het PRAC concludeerde dan ook dat de baten/risicoverhouding voor fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oromucosaal en nasaal gebruik niet gunstig is.

Het PRAC kon geen potentiële maatregel of omstandigheid aanwijzen die, indien daaraan werd voldaan, een positieve baten/risicoverhouding zou aantonen voor fusafungine voor een van de huidige indicaties. Het PRAC concludeerde derhalve dat intrekking en niet schorsing aangewezen was.

Ook adviseerde het PRAC dat te zijner tijd de juiste informatie moeten worden verspreid.



## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC naar aanleiding van gegevens betreffende geneesmiddelenbewaking voor fusafunginebevattende geneesmiddelen voor oromucosaal en nasaal gebruik (zie bijlage I) de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel van de ingediende gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van fusafunginebevattende producten voor oromucosaal en nasaal gebruik heeft beoordeeld, met inbegrip van indieningen door de houders van de handelsvergunningen en inbreng van deskundigen als de Wetenschappelijke Adviesgroep (SAG) inzake anti-infectiva van het CHMP en het Pediatrische Comité (PDCO);
- het PRAC opmerkte dat er ernstige, levensbedreigende overgevoelighedsreacties (waaronder allergische reacties) met fusafungine voor oromucosaal en nasaal gebruik zijn gemeld, met inbegrip van fatale gevallen, die al na korte tijd optraden (zelfs bij de eerste dosis);
- het PRAC, na beoordeling van de beschikbare gegevens, van mening is dat fusafungine binnen de context van een lichte, zelfbeperkende ziekte, gepaard gaat met een verhoogd risico van ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder allergische reacties) met inbegrip van anafylactische reacties die levensbedreigend en fataal kunnen zijn. Hoewel er onvoldoende bewijs is om een conclusie te trekken over een potentieel risico van inductie van bacteriële resistentie, kan bovendien het risico van kruisresistentie niet worden uitgesloten;
- het PRAC de beschikbare werkzaamheidsgegevens, waaronder gegevens die beschikbaar kwamen na verlening van de eerste handelsvergunning, beoordeelde en concludeerde dat het bewijs voor gunstige effecten van fusafungine voor alle goedgekeurde indicaties zwak is en dat dergelijke effecten klinisch niet van betekenis zijn;
- het PRAC oordeelde dat de risicobeperkende maatregelen zoals besproken tijdens de beoordeling, waaronder verdere beperking van de indicatie en extra contra-indicaties, beperking van de behandelduur, toevoeging van bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, beperking van hulpstoffen), Direct Health Care Professional-mededelingen en beperking tot 'aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel', het risico van ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder allergische reacties) niet voldoende zouden verlagen;
- het PRAC bovendien geen potentiële maatregel of omstandigheid kon vaststellen aan de hand waarvan, indien daaraan werd voldaan, een positieve baten-risicoverhouding voor fusafungine kon worden aangetoond voor een van de huidige indicaties, Het PRAC concludeerde derhalve dat intrekking en niet schorsing aangewezen was.

Het PRAC concludeerde derhalve dat krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG

- a. het geneesmiddel schadelijk is en
- b. de baten-risicoverhouding ongunstig.

Overeenkomstig de artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG adviseert het PRAC daarom de vergunningen voor het in de handel brengen van alle in bijlage I genoemde geneesmiddelen in te trekken.

### Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.