

<b>Statul Membru</b>	<b>Deținătorul Autorizației de punere pe piață</b>	<b>Denumirea comercială</b>	<b>Denumirea comună internațională și concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>
Romania	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungină 50 mg/10 ml	Spray bucofaringian și nazal soluție
Slovacia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungină 0,5 g/100 ml	Spray bucofaringian și nazal soluție
Spania	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungină 1 g/100 ml	Spray bucofaringian și nazal soluție

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Fusafungina este o depsipeptidă antibacteriană produsă de tulpina 437 a *Fusarium lateritium*. Fusafungina, utilizată sub formă de spray, este indicată în tratamentul local antibacterian și antiinflamator al bolilor căilor respiratorii superioare (sinuzită, rinită, rinofaringită, angină, laringită), inhalată în doze obișnuite de 500 micrograme o dată la 4 ore în fiecare nară sau pe gură.

Prima autorizație de punere pe piață în UE a fost acordată la 5 aprilie 1963. În prezent, în 19 state membre sunt valabile autorizații de punere pe piață pentru medicamente de uz oral – uz bucofaringian și nazal – care conțin fusafungină (vezi anexa I).

În contextul activităților de detectare a semnalelor, titularul autorizației de punere pe piață pentru medicamentele de uz bucofaringian și nazal care conțin fusafungină a remarcat o creștere a ratei de raportare pentru toate reacțiile adverse la medicament (RAM), inclusiv pentru reacțiile alergice. Având în vedere noile informații disponibile, în septembrie 2014 titularul autorizației de punere pe piață a prezentat statelor membre o variație de tip II pentru actualizarea informațiilor referitoare la produs.

Pentru a reduce la minimum riscul de reacții alergice, titularul autorizației de punere pe piață a propus mai multe măsuri de reducere la minimum a riscurilor (MRR) în cadrul variației menționate mai sus, inclusiv o extindere a contraindicației existente la copii (prin restrângerea limitei de vârstă de la mai puțin de 30 de luni la mai puțin de 12 ani) și introducerea unei contraindicații privind utilizarea la pacienții cu tendințe alergice și bronhospasm. De asemenea, titularul autorizației de punere pe piață a propus adăugarea unei recomandări de oprire a tratamentului în cazul reacțiilor alergice și de ștergere a uneia dintre indicații.

Având însă în vedere dovezile de reacții alergice raportate la copii cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, precum și la populația adultă, autoritatea națională competentă (ANC) din Italia a considerat că motivele de îngrijorare majore privind siguranța menționate anterior nu vor fi complet controlate în practica clinică, în pofida măsurilor instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor.

În plus, Italia a exprimat motive de îngrijorare cu privire la beneficiul fusafunginei în indicațiile aprobate. Acestea se bazează pe o evaluare Cochrane recentă (Revez *et al*, 2015), care a concluzionat că rezultatele obținute prin utilizarea fusafunginei nu sunt relevante în practica clinică și că, în tratamentul laringitei acute la adulți, antibioticele par să nu aducă beneficii care să depășească riscul de efecte adverse și consecințele negative în ceea ce privește modelele de rezistență la antibiotice. Nu au putut fi identificate alte studii adecvate care să demonstreze eficacitatea fusafunginei în indicațiile curente. O cauză pentru aceasta este și faptul că, la nivelul curent al cunoștințelor, este posibil ca studiile disponibile pentru susținerea datelor privind eficacitatea fusafunginei să nu respecte în totalitate cerințele pentru demonstrarea eficacității, în special cu privire la infecțiile produse de *Streptococcus pyogenes* sau de *Streptococcus viridans*.

Prin urmare, la 6 august 2015 ANC din Italia (AIFA) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin fusafungină, în toate indicațiile și la toate grupele de vârstă, și să emită o recomandare prin care să indice dacă produsele trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a adoptat o recomandare la 22 februarie 2016, aceasta fiind ulterior analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

### Aspecte privind siguranța

PRAC a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la siguranța clinică a produselor care conțin fusafungină. Pe baza experienței acumulate după punerea pe piață, principalul motiv de îngrijorare asociat cu fusafungina este reprezentat de reacțiile alergice grave.

#### Date privind siguranța obținute din studii clinice

Fusafungina pentru uz bucofaringian și nazal a fost investigată în mai multe studii clinice. Titularul autorizației de punere pe piață a prezentat:

- 5 studii clinice la adulți, care au inclus 3 studii pivot pentru rinofaringita acută (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles, 2000<sup>2</sup> și Bouter, 2002<sup>3</sup>) și 2 studii de susținere randomizate, dublu orb, controlate cu placebo, pentru rinosinuzită (Cuénant, 1988<sup>4</sup>, Mösges, 2002) și
- un studiu pe copii (un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, care a inclus 515 copii cu vârste cuprinse între 8 și 12 ani, cu rinofaringită acută, Januszewicz 2002).

Expunerea totală la fusafungină a fost estimată la 727 pacienți.

În studiile clinice (Chabolles, Eccles și Bouter) realizate pe adulți, cifrele obținute privind frecvența reacțiilor de hipersensibilitate nu au fost consecvente, niciunul dintre evenimente nefiind grav. PRAC a luat notă de faptul că studiile clinice cu un număr limitat de pacienți nu pot fi utilizate pentru a stabili incidența reacțiilor adverse rare.

#### Date privind siguranța obținute din raportări spontane

În plus față de datele obținute din studiile clinice, PRAC a analizat datele obținute din raportările spontane puse la dispoziție de titularul autorizației de punere pe piață.

Titularului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să furnizeze o evaluare cumulativă a tuturor cazurilor raportate, atât grave, cât și non-grave, împreună cu evaluarea cauzalității pentru cazurile grave și cu o stratificare în funcție de vârstă, precum și cu analize privind vârsta și sexul pacientului, indicația de utilizare, durata și doza, timpul până la debut, rezultatul, gravitatea, tratamentele și bolile concomitente, antecedente medicale relevante sau orice alți factori. PRAC a solicitat titularului autorizației de punere pe piață să analizeze amănunțit cazurile cu evoluție letală, împreună cu evaluarea cauzalității acestora și cu stratificarea în funcție de vârstă. Pentru a include toate cazurile posibil relevante, titularul autorizației de punere pe piață a utilizat o căutare combinată pentru „Evenimente legate de riscurile identificate Reacție anafilactică hipersensibilitate” în colecția sa de date și în analiză.

În ceea ce privește reacțiile alergice, în total 717 cazuri non-grave și grave au fost raportate spontan la pacienții expuși la fusafungină de la lansarea produsului (din 1963 până la

---

<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. [Eficacitatea unui aerosol presurizat dozat care conține fusafungină administrat timp de 7 zile (4 pulverizări în gât și 4 pulverizări în nas de 4 ori pe zi) în tratamentul rinofaringitei acute la adulți. Un studiu cu grup paralel, controlat cu placebo.] 1999, Raportul studiului [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. [Tratamentul rinofaringitei acute cu fusafungină (de 4 ori pe zi, administrarea a 8 pulverizări în nas și în gât timp de 7 zile). Un studiu dublu orb, cu grup paralel, controlat cu placebo.] 2000, Raportul studiului [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. [Tratament cu durata de 7 zile a rinofaringitei acute cu fusafungină (1,0 mg de 4 ori pe zi): un studiu dublu orb, cu grup paralel, controlat cu placebo.] 2002, Raportul studiului [NP08516].

<sup>4</sup> Cuénant G. Intérêt de Locobiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. (Importanța Locobiotol Aerosol în rinosinuzită) Rhinology 1988;5:69-74. [PE0009523]

31 august 2015). Aceste 717 cazuri reprezintă 65,1 % din numărul total de raportări pentru fusafungină identificate în baza de date de siguranță a titularului autorizației de punere pe piață. Cele 717 cazuri spontane de reacții alergice includ un total de 1 065 RAM care au avut legătură cu reacții alergice.

Distribuția RAM este următoarea:

- dispnee – 16,4 % din RAM de hipersensibilitate (15,0 % în ceea ce privește RAM grave),
- tuse – 10,6 % (3,1 %),
- prurit – 5,8 % (4,8 %),
- erupție cutanată – 4,7 % (2,1 %),
- urticarie – 4,5 % (4,6 %),
- bronhospasm – 3,9 % (8,1 %),
- angioedem – 3,8 % (7,7 %).

În majoritatea cazurilor (62,8 %), intervalul de timp dintre expunere și apariția primelor semne și simptome de episoade alergice a demonstrat probabilitatea ca fusafungina să fi reprezentat cauza reacției de hipersensibilitate (în decurs de 24 de ore).

PRAC a remarcat că au fost raportate 6 cazuri letale ulterior introducerii pe piață, de la prima autorizație de punere pe piață pentru fusafungină. Dintre acestea, 5 cazuri sunt asociate cu hipersensibilitatea, iar al șaselea este un caz de sindrom de șoc toxic care, având în vedere evoluția evenimentelor, a fost determinat probabil de o traumă anterioară a pacientului. Din cele 5 cazuri letale asociate unei reacții alergice, cauzalitatea asociată fusafunginei a fost evaluată atât de către titularul autorizației de punere pe piață, cât și de PRAC ca fiind „probabilă” în 3 cazuri și „puțin probabilă” în 2 cazuri.

PRAC a remarcat că au fost raportate cazuri letale și grave la toate grupele de vârstă și că, în acest context, nu există nicio certitudine că restrângerea utilizării la anumite grupe de vârstă ar fi eficace în reducerea la minimum a riscurilor.

PRAC a considerat că utilizarea fusafunginei pentru uz bucofaringian și nazal este asociată cu reacții adverse grave, uneori letale. Hipersensibilitatea, inclusiv reacțiile anafilactice cu timp scurt până la debut, pot fi considerate drept un risc asociat cu utilizarea fusafunginei. În plus, au fost exprimate motive de îngrijorare în legătură cu rolul excipienților în apariția reacțiilor alergice.

Deși a recunoscut că pacienții cu antecedente medicale de alergii prezintă un risc mai mare de apariție a reacțiilor alergice, PRAC a considerat și că reacțiile alergice grave, inclusiv cele care pun viața în pericol și chiar cele letale, au apărut și la pacienți care nu prezentau antecedente medicale de alergii.

În general, pe baza datelor din raportările spontane și a informațiilor privind siguranța disponibile din alte surse, PRAC consideră că utilizarea fusafunginei este asociată cu cazuri grave de reacții alergice, posibil cu timp scurt până la debut, care pot fi letale. Cazurile grave și letale vizează pacienți din diferite categorii de vârstă; contraindicațiile pentru pacienții cu vârsta sub 12 ani și pacienții cu antecedente de alergii nu va preveni evenimentele grave sau care pun în pericol viața. De asemenea, în cursul dezbaterilor au fost analizate și celelalte măsuri de reducere la minimum a riscurilor propuse de titularul autorizației de punere pe piață, cum ar fi modificările suplimentare ale informațiilor referitoare la produs (o nouă restrângere a indicației și contraindicații suplimentare, limitarea duratei tratamentului, adăugarea expresiei „a nu se inhala” la punctul atenționări și precauții speciale pentru utilizare, restrângerea excipienților), materiale pentru

comunicare (comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății) și restricționarea eliberării numai pe bază de rețetă. Pe baza datelor privind siguranța obținute după punerea pe piață, PRAC este de părere că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de titularul autorizației de punere pe piață nu ar putea să reducă în mod corespunzător riscul de reacții adverse grave, având în vedere că severitatea reacțiilor de hipersensibilitate nu poate fi anticipată.

În plus, mecanismul de acțiune al fusafunginei nu este clar și, cu toate că titularul autorizației de punere pe piață susține că acesta este asociat în mare măsură unei activități antiinflamatorii, compusul are activitate bacteriostatică și a fost clasificat drept un compus antibiotic (de exemplu, în RCP grupa farmacoterapeutică este menționată ca produse pentru zona oro-faringiană/antibiotice, cod ATC: R02A B03). Prin urmare, posibilitatea dezvoltării rezistenței microbiene la fusafungină reprezintă o altă incertitudine, deoarece datele existente sunt insuficiente pentru a evalua acest risc potențial.

În general, numărul de reacții alergice grave, inclusiv de cazuri letale, nu este acceptabil pentru PRAC în contextul unei boli ușoare care se vindecă spontan, de obicei de etiologie virală.

### **Aspecte privind eficacitatea**

#### Mecanisme de acțiune

PRAC a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la mecanismul de acțiune al fusafunginei. Titularul autorizației de punere pe piață a analizat fusafungina în principal ca antibiotic. Eficacitatea acesteia a fost prezentată de titularul autorizației de punere pe piață plecând de la proprietățile sale bacteriostatice.

Referitor la activitatea antimicrobiană, titularul autorizației de punere pe piață a transmis mai multe studii care prezentau date privind concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru fusafungină pentru o gamă largă de izolate clinice (specii de bacterii și fungi), susținând că nu a existat nicio modificare semnificativă în CMI observate după expunerea la fusafungină. PRAC a remarcat că nici EUCAST (Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene), în Europa, nici CLSI (Institutul de Standarde Clinice și de Laborator), în SUA, nu au determinat vreun criteriu consacrat de interpretare a sensibilității (valoare critică) pentru fusafungină. De asemenea, s-a remarcat faptul că deși EUCAST recomandă în prezent utilizarea de praguri epidemiologice pentru agenții topici, în special atunci când nu sunt disponibile valori critice, pe site-ul EUCAST nu sunt disponibile praguri epidemiologice pentru fusafungină.

Ulterior în cursul procedurii, titularul autorizației de punere pe piață a redefinit fusafungina ca fiind în principal un medicament antiinflamator pentru ameliorarea simptomatică a rinofaringitei acute (și predominant de natură virală). El a prezentat proprietățile bacteriostatice ale medicamentului ca pe o activitate suplimentară. Titularul autorizației de punere pe piață a prezentat date *in vitro* privind activitatea antiinflamatorie a fusafunginei sugerând că mecanismul de acțiune al activității antiinflamatorii a fusafunginei este complex (cum ar fi inhibarea eliberării ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 și TNF- $\alpha$  de către macrofagele alveolare umane). În general, se poate considera că datele *in vitro* și *in vivo* susțin efectul antiinflamator al fusafunginei, deși mecanismul de acțiune al activității antiinflamatorii al fusafunginei este complex și rămâne necunoscut.

Pe baza datelor de mai sus, PRAC a luat notă de incertitudinile privind mecanismele de acțiune ale efectelor antiinflamator și antibacterian.

Cu toate că efectul antibacterian al fusafunginei este prezentat de titularul autorizației de punere pe piață ca fiind benefic pentru efectul antiinflamator, PRAC consideră că efectul antibacterian poate fi privit ca reprezentând un risc potențial deoarece nu poate fi exclusă ipoteza că medicamentul ar putea induce rezistență la antimicrobiene și că ar putea afecta flora microbiană de

la nivelul gâtului. PRAC consideră că atunci când infecțiile căilor respiratorii superioare, a căror etiologie este în principal virală, sunt tratate cu antibiotice, nu poate fi exclus riscul de selectare a rezistenței la antimicrobiene. De asemenea, nu poate fi exclus nici riscul rezistenței încrucișate.

### Eficacitate clinică

PRAC a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la eficacitatea clinică a produselor care conțin fusafungină.

În prezent, fusafungina este indicată în tratamentul local antibacterian și antiinflamator al bolilor căilor respiratorii superioare (sinuzită, rinită, rinofaringită, angină, laringită), inhalată în doze obișnuite de 500 micrograme o dată la 4 ore în fiecare nară sau pe gură.

Titularul autorizației de punere pe piață a prezentat studii privind rinofaringita, rinosinuzita, faringita, laringita, starea după amigdalectomie și după infecții ale tractului respirator superior (ITRU) în general.

Fusafungina s-a dovedit a fi superioară variantei placebo în indicația rinofaringită acută în ceea ce privește evoluția scorului simptomelor nazale după 4 zile de tratament la adulți în trei studii pivot (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles, 2000<sup>6</sup> și Bouter, 2002<sup>7</sup>) și în analiza cumulată a acestora (Grouin, 2003<sup>8</sup>). Pe baza studiilor prezentate, în ziua 4 a tratamentului există o șansă de aproximativ 1,8 mai mare ca starea pacientului adult din grupul tratat cu fusafungină să se amelioreze față de starea inițială (ameliorare simptomatică) comparativ cu pacientul din grupul placebo.

Cu toate acestea, PRAC a observat mai multe probleme de ordin metodologic, limitările studiilor fiind inerente standardelor de la momentul înregistrării. Deși s-a demonstrat o oarecare eficacitate în ziua 4, PRAC consideră că criteriile finale de evaluare nu au fost semnificative din punct de vedere clinic; în ziua 7 nu au fost identificate diferențe și produsul nu a fost superior variantei placebo. Studiile au fost proiectate pentru a analiza eficacitatea în ziua 7, dar nu au demonstrat nicio eficacitate la acel moment.

În ceea ce privește datele referitoare la copii și adolescenți, PRAC a solicitat opinia Comitetului pediatric (PDCO). PDCO a investigat locul acestui produs în arsenalul terapeutic pentru bolile virale ale căilor respiratorii superioare și a concluzionat că informațiile din literatura de specialitate privind efectul benefic limitat nu indică un interes clinic deosebit al fusafunginei în diferitele subgrupe de vârstă pediatrică.

În conformitate cu poziția PDCO, PRAC a concluzionat că datele privind eficacitatea medicamentelor care conțin fusafungină pentru uz bucofaringian și nazal la copii și adolescenți sunt limitate.

Având în vedere datele prezentate pentru celelalte indicații (diferite de rinofaringită), PRAC consideră că pentru toate aceste indicații calitatea dovezilor clinice este foarte redusă.

---

<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. [Eficacitatea unui aerosol presurizat dozat care conține fusafungină administrat timp de 7 zile (4 pulverizări în gât și 4 pulverizări în nas de 4 ori pe zi) în tratamentul rinofaringitei acute la adulți. Un studiu cu grup paralel, controlat cu placebo.] 1999, Raportul studiului [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. [Tratamentul rinofaringitei acute cu fusafungină (de 4 ori pe zi, administrarea a 8 pulverizări în nas și în gât timp de 7 zile). Un studiu dublu orb, cu grup paralel, controlat cu placebo.] 2000, Raportul studiului [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. [Tratament cu durata de 7 zile a rinofaringitei acute cu fusafungină (1,0 mg de 4 ori pe zi): un studiu dublu orb, cu grup paralel, controlat cu placebo.] 2002, Raportul studiului [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 [Tratamentul rinofaringitei acute cu fusafungină (1,0 mg de 4 ori pe zi): o analiză cumulată a trei studii dublu oarbe, cu grupuri paralele, controlate cu placebo]. [NP08539]

În plus, în evaluarea Cochrane realizată de Reveiz *et al.* (2015), fusafungina sau fusafungina plus claritromicină în laringita acută la adulți au fost mult mai eficiente decât lipsa tratamentului numai în ziua a cincea, dar nu au fost identificate diferențe în zilele 8 și 28. Concluziile autorului conform cărora rezultatele obținute prin utilizarea fusafunginei nu sunt relevante în practica clinică sunt susținute de PRAC.

PRAC a confirmat că nu au putut fi prezentate informații specifice privind eficacitatea fusafunginei în infecțiile documentate cauzate de *streptococcus pyogenes* sau *viridans*.

În cursul evaluării, PRAC a remarcat și faptul că titularul autorizației de punere pe piață a declarat că datele disponibile nu mai susțin indicațiile amigdalită și laringită; de asemenea, titularul autorizației de punere pe piață a confirmat că au fost prezentate toate datele disponibile și că nu va mai putea prezenta date suplimentare pentru a demonstra siguranța clinică și beneficiul fusafunginei în tratamentul bolilor căilor respiratorii superioare.

PRAC a solicitat opinia grupului consultativ științific (SAG) pentru medicamente antiinfecțioase al CHMP. SAG a fost de acord că, în pofida faptului că unele dovezi susțin efectele antibiotice și antiinflamatorii ale fusafunginei, dovezile obținute din studiile clinice sunt insuficiente.

În general, pe baza celor de mai sus și a opiniilor exprimate de experții din cadrul SAG pentru medicamente antiinfecțioase al CHMP, PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea, inclusiv datele care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, au demonstrat doar o eficacitate limitată a fusafunginei administrate local în indicațiile aprobate, ceea ce nu se transformă într-o dovadă a unui beneficiu pentru pacienți în contextul actual al strategiei terapeutice și al cunoștințelor dobândite în domeniul bolilor căilor respiratorii superioare.

### **Concluzie generală**

PRAC a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la eficacitatea și siguranța clinică a produselor care conțin fusafungină. De asemenea, PRAC a ținut cont de opiniile exprimate de experții grupului consultativ științific (SAG) pentru medicamente antiinfecțioase al CHMP și de experții Comitetului pediatric (PDCO).

PRAC a considerat că utilizarea medicamentelor care conțin fusafungină pentru uz bucofaringian și nazal este asociată cu reacții de hipersensibilitate (inclusiv alergice) grave, printre care au existat și cazuri letale, cu timp scurt până la debut.

Măsurile actuale de reducere la minimum a riscurilor (limitarea indicației la rinofaringita acută și contraindicații suplimentare) se consideră a fi insuficiente pentru reducerea riscului de reacții de hipersensibilitate grave. Prin urmare, în cursul dezbaterilor au fost analizate și celelalte măsuri de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi modificările suplimentare ale informațiilor referitoare la produs (o nouă restrângere a indicației și contraindicații, limitarea duratei tratamentului, adăugarea expresiei „a nu se inhala” la punctul atenționări și precauții speciale pentru utilizare, restrângerea excipienților), materiale pentru comunicare (comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății) și restricționarea eliberării numai pe bază de rețetă. PRAC a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de titularul autorizației de punere pe piață nu vor reduce în mod suficient riscul de reacții adverse grave.

În plus, datele disponibile privind eficacitatea au demonstrat doar o eficacitate limitată în susținerea indicațiilor revendicate privind administrarea locală a fusafunginei în rinofaringită, ceea ce nu se traduce într-o dovadă a unui beneficiu pentru pacienți în contextul actual al practicii clinice terapeutice.



În plus, PRAC a remarcat și incertitudinile cu privire la mecanismele de acțiune prezumtive ale efectelor antibacteriene și antiinflamatorii, precum și faptul că nu poate fi exclusă apariția rezistenței la antimicrobiene.

Atunci când infecțiile căilor respiratorii superioare, a căror etiologie este în principal virală, sunt tratate cu antibiotice, nu poate fi exclus riscul de selectare a rezistenței la antimicrobiene. De asemenea, nu poate fi exclus nici riscul rezistenței încrucișate.

În plus, PRAC consideră că dovezile clinice au o calitate foarte scăzută pentru toate celelalte indicații. În cursul evaluării, PRAC a remarcat și faptul că titularul autorizației de punere pe piață a declarat că datele disponibile nu mai susțin indicațiile amigdalită și laringită; de asemenea, titularul autorizației de punere pe piață a confirmat că au fost prezentate toate datele disponibile și că nu va mai putea prezenta date suplimentare pentru a demonstra siguranța clinică și beneficiul fusafunginei în tratamentul bolilor căilor respiratorii superioare.

Ținând cont în mod corespunzător de efectul terapeutic al medicamentelor de mai sus, PRAC a concluzionat, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, că raportul beneficiu-risc pentru fusafungina de uz bucofaringian și nazal nu este favorabil, din cauza motivelor de îngrijorare privind siguranța în legătură cu reacțiile de hipersensibilitate grave, potențial letale, în contextul eficacității clinice limitate pentru o afecțiune cu vindecare spontană. PRAC a considerat că măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor, discutate în cursul evaluării, nu sunt suficiente pentru reducerea riscului.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin fusafungină de uz bucofaringian și nazal nu este favorabil.

PRAC nu a putut identifica nicio măsură sau condiție potențială a cărei îndeplinire ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru fusafungină în oricare dintre indicațiile actuale. Prin urmare, PRAC a concluzionat că se justifică mai curând revocarea decât suspendarea.

În plus, PRAC a recomandat emiterea în timp util a unor comunicări corespunzătoare.