

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Aktiv substans och Styrka	Läkemedelsform
Österrike	Servier Austria Gmbh	Locabiosol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Belgien	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Bulgarien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	биопарокс	Fusafungin 50 mg/10 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Cypern	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Cypern	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Tjeckien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Estland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 5 mg/ml	Näs-/munhålespray, lösning
Tyskland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,125 mg spray	Näs-/munhålespray, lösning
Tyskland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungin 0,5 mg spray	Näs-/munhålespray, lösning
Grekland	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Grekland	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungin 500 mg/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Ungern	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Irland	Servier Laboratories Ireland Ltd	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Italien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 1 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Lettland	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin, 0,125 mg/dos	Näs-/munhålespray, lösning
Litauen	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Luxemburg	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Malta	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungin 50 mg/5 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Locabiosol	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Rumänien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 50 mg/10 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Slovakien	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungin 0,5 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning
Spanien	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungin 1 g/100 ml	Näs-/munhålespray, lösning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Fusafungin är ett depsipeptidbaserat antibakteriellt läkemedel producerat av *Fusarium lateritium*, strain 437. Fusafungin, använt i sprayform, är indikerat vid lokal antibakteriell och antiinflammatorisk behandling av sjukdomar i övre luftvägarna (sinuit, rinit, rinofaryngit, angina, laryngit), inhalerat i vanliga doser om 500 mikrogram var fjärde timme i varje näsborre eller via munnen.

Det första godkännandet för försäljning i EU beviljades den 5 april 1963. Giltiga godkännanden för försäljning för fusafungin-innehållande läkemedel för oral användning för oromukosal och nasal användning finns för närvarande i 19 medlemsländer (se bilaga I).

När det gäller signaldetekteringsaktiviteter noterade innehavaren av godkännande för försäljning (innehavaren av godkännandet för försäljning) av fusafungin-innehållande läkemedel för oromukosal och nasal användning en ökad rapporteringsfrekvens för alla biverkningar, inklusive allergiska reaktioner. I ljuset av den nya tillgängliga informationen lämnades en typ II-ändring för uppdatering av produktinformationen med denna risk in av innehavaren av godkännande för försäljning i september 2014 i medlemsländerna.

För att minimera risken för allergiska reaktioner föreslog innehavaren av godkännande för försäljning flera riskminimeringsåtgärder inom ovannämnda ändring, inklusive en utvidgning av den befintliga kontraindikationen för barn (genom att begränsa åldersgränsen från under 30 månader till under 12 år) och införandet av en kontraindikation angående användningen för patienter med allergitendenser och bronkialspasm. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog dessutom tillägget av en rekommendation att stoppa behandlingen om allergiska reaktioner uppstår och att ta bort en av indikationerna.

Baserat på evidensen för allergiska reaktioner som rapporterats hos barn mellan 12 och 17 år såväl som i den vuxna populationen ansåg emellertid den nationella behöriga myndigheten i Italien att de ovannämnda större säkerhetsproblemen inte kommer att kontrolleras tillräckligt i klinisk praktik trots de införda riskminimeringsåtgärderna.

Dessutom hade Italien farhågor om nyttan av fusafungin i dess godkända indikationer. Detta baserades på en färsk Cochrane-granskning (Revez, et al, 2015) där man drog slutsatsen att resultaten som erhöles med fusafungin inte var relevanta i klinisk praktik, och att antibiotika inte föreföll ha så stor nytta i behandlingar av akut laryngit hos vuxna att det skulle kunna uppväga risken för biverkningar och negativa följder för antibiotikaresistensmönster. Inga ytterligare studier kunde identifieras som på ett adekvat sätt kunde påvisa effekten av fusafungin i dess nuvarande indikationer. Detta baserades även på att studierna som är tillgängliga till stöd för effektdata för fusafungin i det nuvarande kunskapsläget eventuellt inte fullständigt skulle uppfylla kraven för att påvisa effekt, särskilt när det gäller infektioner med *Streptococcus pyogenes* eller *Streptococcus viridans*.

Den 6 augusti 2015 utlöste därför Italiens nationella behöriga myndighet (AIFA) ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och bad PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma inverkan av ovannämnda farhågor på nytta-/riskförhållandet för läkemedel som innehåller fusafungin i alla indikationer och åldersgrupper, och lämna en rekommendation om huruvida läkemedlen bör vara kvar, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 22 februari 2016 som sedan beaktades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Säkerhet

PRAC granskade alla tillgängliga data som lämnats in angående den kliniska säkerheten för läkemedel som innehåller fusafungin. Baserat på rapporter efter godkännandet för försäljning är det huvudsakliga säkerhetsproblemet med fusafungin allvarliga allergiska reaktioner.

Säkerhetsdata från kliniska prövningar

Fusafungin för oromukosal och nasal användning har undersökts i flera kliniska studier.

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram följande:

- fem kliniska studier på vuxna inklusive tre pivotala studier av akut rinofaryngit (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² och Bouter, 2002³) och två stödande, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av rinosinuit (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) och,
- en studie på barn (dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, på 515 barn i åldern 8–12 år, med akut rinofaryngit, Januszewicz 2002).

Den beräknade totala exponeringen för fusafungin var 727 patienter.

I de kliniska studierna (Chabolles, Eccles och Bouter) som utfördes på vuxna angavs oförenliga siffror när det gällde frekvens för överkänslighetsreaktioner, inga av händelserna var allvarliga. PRAC anmärkte att kliniska prövningar med begränsat antal patienter inte kan användas för att fastställa incidensen för sällsynta biverkningar.

Säkerhetsdata från spontana rapporter

Förutom data från kliniska prövningar har PRAC granskat data från spontana rapporter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning.

innehavaren av godkännande för försäljning ombads att tillhandahålla en kumulativ granskning av alla fallrapporter, både allvarliga och icke allvarliga, tillsammans med kausalitetsbedömning för allvarliga fall och stratifiering enligt ålder, liksom analyser av patientens ålder och kön, indikation för användning, varaktighet och dos, tid till debut, utfall, allvarlighetsgrad, konkomitanta läkemedel och sjukdomar, relevant anamnes eller andra faktorer. PRAC begärde att innehavaren av godkännande för försäljning skulle analysera alla fall med dödlig utgång i detalj tillsammans med deras kausalitetsbedömning och stratifiering enligt ålder. För att inkludera alla eventuellt relevanta fall, använde innehavaren av godkännande för försäljning de kombinerade söktermerna "identifierade riskhändelser anafylaktisk reaktion överkänslighet" för datainsamling och -analys.

När det gäller de allergiska reaktionerna har totalt 717 icke allvarliga och allvarliga fall rapporterats spontant hos patienter som exponerats för fusafungin sedan lanseringen av läkemedlet (från 1963 fram till 31 augusti 2015). Dessa 717 fall utgör 65,1 procent av alla rapporter om fusafungin som hittats i säkerhetsdatabasen för innehavaren av godkännande för försäljning. I de 717 spontana fallen av allergiska reaktioner ingår totalt 1 065 läkemedelsbiverkningar som gäller allergiska reaktioner.

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]

Biverkningarna fördelas på följande sätt:

- dyspné – 16,4 % överkänslighetsbiverkningar (varav 15,0 % allvarliga)
- hosta – 10,6 % (3,1 %)
- klåda – 5,8 % (4,8 %)
- utslag – 4,7 % (2,1 %)
- urtikaria – 4,5 % (4,6 %)
- bronkialspasm – 3,9 % (8,1 %)
- angioödem – 3,8 % (7,7 %).

I de flesta av fallen (62,8 procent) visade tidsintervallet från exponeringen till debuten av de första tecknen och symtomen på allergiska episoder att överkänslighetsreaktionen hade ett sannolikt orsakssamband med fusafungin (dvs. den uppstod inom 24 timmar).

PRAC noterade att det har rapporterats sex dödsfall sedan den första ansökan om godkännande för försäljning av fusafungin. Av dessa var fem fall relaterade till överkänslighet, medan det sjätte var ett fall av toxiskt chocksyndrom som med utgångspunkt i händelseförloppet troligen orsakades av patientens föregående trauma. Av de fem dödliga fallen som var relaterade till allergisk reaktion, har orsakssambandet med fusafungin av både innehavaren av godkännande för försäljning och PRAC bedömts som "sannolikt" i tre fall och "osannolikt" i två fall.

PRAC noterade att de dödliga och allvarliga fallen hade rapporterats i olika åldersgrupper, och med tanke på detta fanns det ingen försäkran om att en begränsning av användningen till vissa åldersgrupper skulle vara effektivt för riskminimering.

PRAC ansåg att användningen av fusafungin för oromukosal och nasal användning är kopplad till till allvarliga allergiska reaktioner som ibland är dödliga. Överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner med snabb debut kan betraktas som en risk relaterad till användningen av fusafungin. Dessutom har farhågor tagits upp när det gäller hjälpämnenas roll vid uppkomsten av allergiska reaktioner.

PRAC bekräftar att patienter med allergi i anamnesen visserligen löper en högre risk för att utveckla en allergisk reaktion, men PRAC beaktade också att allvarliga allergiska reaktioner, inklusive livshotande och dödliga sådana, även uppkom hos patienter utan någon allergi i anamnesen.

Totalt sett anser PRAC, baserat på data från spontana rapporter och säkerhetsinformation som är tillgänglig från andra källor, att användning av fusafungin är associerad med allvarliga fall av allergiska reaktioner, potentiellt med snabb debut, vilka kan vara dödliga. De allvarliga och dödliga fallen rör patienter i olika åldersintervall; kontraindikationerna för barn under 12 år och patienter med allergi i anamnesen kommer inte att förhindra allvarliga eller livshotande händelser. Ytterligare riskminimeringsåtgärder, som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning, till exempel fler ändringar i produktinformationen (ytterligare begränsning av indikationen och fler kontraindikationer, begränsning av behandlingens varaktighet, tillägg av ordalydelsen "inhalera inte" i varningar och försiktighet, begränsning av hjälpämnen), informationsmaterial (brev till hälso- och sjukvården) och begränsning till förskrivning på recept beaktades också under diskussionerna. Baserat på säkerhetsdata efter godkännande för försäljning anser PRAC att de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit inte tillräckligt skulle kunna minska riskerna för allvarliga biverkningar med tanke på att det inte går att förutsäga överkänslighetsreaktioners allvarlighetsgrad.

Dessutom är verkningsmekanismen för fusafungin oklar, och medan innehavaren av godkännande för försäljning hävdar att den huvudsakligen är relaterad till en antiinflammatorisk verkan, har substansen bakteriostatisk verkan och har klassificerats som en antibiotikaförening (t.ex. i produktresumén, där angiven farmakoterapeutisk grupp är Andningsorgan, medel vid sjukdomar i strupe och svalg/antibiotika, ATC-kod: R02A B03). Därför är potentialen för mikrobiell resistens mot fusafungin en annan ovisshet, eftersom det saknas tillräckliga data för att bedöma denna potentiella risk.

Totalt sett är antalet allvarliga allergiska reaktioner inklusive de dödliga fallen inte acceptabla för PRAC när det gäller en lindrig sjukdom av självbegränsande natur, vanligtvis med en viral etiologi.

Effekt

Verkningsmekanismer

PRAC beaktade alla tillgängliga data som lämnats in angående verkningsmekanismen för fusafungin. Innehavaren av godkännande för försäljning talade om fusafungin primärt som ett antibiotikum. Dess effektivitet presenterades av innehavaren av godkännande för försäljning som härledd från dess bakteriostatiska egenskaper.

När det gällde dess antimikrobiella verkan lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in flera studier som presenterade data för minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för fusafungin för ett stort urval kliniska isolat (bakteriearter och svampar), och hävdade att det inte fanns någon signifikant ändring i de observerade MIC-värdena efter fusafungin-exponering. PRAC noterade att det inte har fastställts några vedertagna känslighetskriterier (kliniska brytpunkter) för fusafungin av EUCAST (European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing) i Europa eller CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) i USA. Man noterade också att medan EUCAST för närvarande rekommenderar användning av epidemiologiska brytpunkter (ECOFFs) för topikala medel, i synnerhet när det inte finns några tillgängliga kliniska brytpunkter, så finns det inga tillgängliga epidemiologiska brytpunkter för fusafungin på webbplatsen för EUCAST.

Senare i proceduren omdefinierade innehavaren av godkännande för försäljning fusafungin som ett primärt antiinflammatoriskt läkemedel för symtomlindring vid akut (och företrädesvis viral) rinofaryngit. Dess bakteriostatiska egenskaper presenterades av innehavaren av godkännande för försäljning som en tilläggsverkan. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in *in vitro*-data om fusafungins antiinflammatoriska verkan som tydde på att verkningsmekanismen för fusafungins antiinflammatoriska aktivitet är komplex (såsom hämning av frisättningen av ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 och TNF- α av humana alveolära makrofager). *In vitro*- och *in vivo*-data kan i allmänhet betraktas som stöd för fusafungins antiinflammatoriska effekt även om verkningsmekanismen för fusafungins antiinflammatoriska aktivitet är komplex och förblir okänd.

Baserat på ovanstående data noterades ovissheterna angående verkningsmekanismerna för de antiinflammatoriska och antibakteriella effekterna av PRAC.

Medan den antibakteriella effekten av fusafungin av innehavaren av godkännande för försäljning presenteras som välgörande för den antiinflammatoriska effekten, anser PRAC att antibakteriell effekt kan betraktas som en potentiell risk eftersom det inte kan uteslutas att läkemedlet skulle kunna inducera antimikrobiell resistens och störa mikrobfloran i svalget. PRAC:s åsikt är att när övre luftvägsinfektioner vars etiologi är huvudsakligen viral behandlas med antibiotika kan risken för selektiv antimikrobiell resistens inte uteslutas. Inte heller kan risken för korsresistens uteslutas.

Klinisk effekt

PRAC granskade alla tillgängliga data som lämnats in avseende den kliniska effektiviteten för fusafungin-innehållande läkemedel.

Fusafungin är för närvarande indicerat för lokal antibakteriell och antiinflammatorisk behandling av sjukdomar i övre luftvägarna (sinuit, rinit, rinofaryngit, angina, laryngit), och inhaleras vanligtvis i doser på 500 mikrogram var fjärde timme i varje näsborre eller via munnen.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in studier av rinofaryngit, rinosinuit, faryngit, laryngit, status efter tonsillektomi och ÖLI i allmänhet.

Fusafungin visades vara bättre än placebo vid indikationen akut rinofaryngit när det gällde utveckling av nasala symtompöng efter fyra dagars behandling av vuxna i tre pivotala studier (Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ och Bouter, 2002⁷) och den sammanställda analysen av dem (Grouin 2003⁸). På grundval av de inlämnade studierna är det vid dag 4 i behandlingen cirka 1,8 gånger högre chans att den vuxna patienten i fusafungin-gruppen förbättrats från baslinjen (symtomlindring) jämfört med en patient i placebogruppern.

Flera metodologiska problem noterades emellertid av PRAC, och studiernas begränsningar berodde på standarderna vid tiden för registrering. Även om en viss effekt visades vid dag 4 anser PRAC att effektmåtten inte var kliniskt meningsfulla; vid dag 7 identifierades inga skillnader och läkemedlet var inte bättre än placebo. Studierna var utformade för att behandla effekt vid dag 7, men visade ingen effekt vid den tidpunkten.

När det gäller pediatrika data, begärde PRAC råd från PDCO (pediatriska kommittén). PDCO ifrågasatte om detta läkemedel var berättigat i behandlingsarsenalen vid virala övre luftvägssjukdomar och drog slutsatsen att information om begränsad välgörande effekt i litteraturen inte pekade mot något annat kliniskt intresse av fusafungin i de olika pediatrika åldersundergrupperna.

I linje med PDCO:s ståndpunkt, drog PRAC slutsatsen att effektdata för fusafungin-innehållande läkemedel för oromukosal och nasal användning i den pediatrika populationen är begränsade.

Med tanke på de data som tillhandahållits för de övriga indikationerna (utöver rinofaryngit), anser PRAC att kvaliteten på den kliniska evidensen är mycket låg för alla dessa indikationer.

Dessutom, i Cochrane-granskningen av Reveiz *et al.* (2015), var fusafungin eller fusafungin plus claritromycin vid akut laryngit hos vuxna effektivare än ingen behandling alls endast vid dag 5, men det fanns inga skillnader vid dag 8 och 28. Författarens slutsats att resultaten som uppnåtts av fusafungin saknar relevans i klinisk praktik stöds av PRAC.

PRAC bekräftade att ingen specifik information om effekten av fusafungin vid dokumenterade infektioner med *Streptococcus pyogenes* eller viridans kunde ges.

Under bedömningen noterade PRAC även att innehavaren av godkännande för försäljning uppgav att tillgängliga data inte längre stöder indikationerna tonsillit och laryngit; innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade också att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att man inte kan lämna in några ytterligare data för att påvisa den kliniska säkerheten för och nyttan med fusafungin vid behandlingen av sjukdomar i övre luftvägarna.

PRAC begärde rådgivning av CHMP:s (kommittén för humanläkemedel) vetenskapliga rådgivande grupp (Scientific Advisory Group, SAG) för antiinfektiva läkemedel. SAG höll med om att trots att

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]

viss evidens ger stöd åt fusafangins antibiotiska och antiinflammatoriska effekter var evidensen från kliniska prövningar svag.

Baserat på ovanstående och synpunkterna som uttryckts av experter i CHMP:s SAG för antiinfektiva läkemedel ansåg PRAC överlag att tillgängliga effektdata, inklusive data som blivit tillgängliga sedan det första godkännandet för försäljning, visade endast begränsad effekt för lokalt fusafungin i dess godkända indikationer vilket inte kan omvandlas till evidens för nytta för patienter mot nuvarande bakgrunden av den terapeutiska strategi och kunskap som förvärvats angående sjukdomar i övre luftvägarna.

Övergripande slutsatser

PRAC granskade alla tillgängliga inlämnade data angående den kliniska effekten och säkerheten för läkemedel som innehåller fusafungin. PRAC beaktade även synpunkter som uttryckts av experter, till exempel CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) för antiinfektiva läkemedel och pediatrika kommittén (PDCO).

PRAC beaktade att användningen av fusafungin-innehållande läkemedel för oromukosal och nasal användning är förenad med allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive allergiska) inklusive dödsfall, med kort tid fram till debut.

De nuvarande riskminimeringsåtgärderna (restriktion av indikationen till akut rinofaryngit och ytterligare kontraindikation) anses otillräckliga för att minska risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner. Ytterligare riskminimeringsåtgärder, till exempel fler ändringar i produktinformationen (ytterligare begränsning av indikationen och kontraindikationerna, begränsning av behandlingens varaktighet, tillägg av ordalydelsen "inhalera inte" i varningar och försiktighet, begränsning av hjälpämnen), informationsmaterial (Brev till hälso- och sjukvården) och begränsning till förskrivning på recept beaktades därför också under diskussionerna. PRAC ansåg att riskminimeringsåtgärderna som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning inte kommer att minska riskerna tillräckligt för allvarliga biverkningar.

Dessutom visade tillgängliga effektdata endast begränsad effekt till stöd för de påstådda indikationerna för lokalt fusafungin vid rinofaryngit, vilket inte kan omvandlas till evidens för nytta för patienter mot den nuvarande bakgrunden av den terapeutiska kliniska praktiken.

PRAC noterade dessutom ovissheter i samband med de förmodade verkningsmekanismerna för de antibakteriella och antiinflammatoriska effekterna och uppkomsten av antimikrobiell resistens kan inte uteslutas.

Vid behandling av övre luftvägsinfektioner, vilkas etiologi är huvudsakligen viral, med antibiotika, kan risken för selektiv antimikrobiell resistens inte uteslutas. Inte heller kan risken för korsresistens uteslutas.

Vidare anser PRAC att kvaliteten på den kliniska evidensen är mycket låg för alla andra indikationer. Under bedömningen noterade PRAC även att innehavaren av godkännande för försäljning uppgav att tillgängliga data inte längre stöder indikationerna tonsillit och laryngit; innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade också att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att man inte kan lämna in några ytterligare data för att påvisa den kliniska säkerheten för och nyttan med fusafungin vid behandlingen av sjukdomar i övre luftvägarna.

Med vederbörlig hänsyn till den terapeutiska effekten av ovanstående läkemedel drog PRAC slutsatsen att nytta-/riskförhållandet för fusafungin för oromukosal och nasal användning är ogynnsamt enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, på grund av säkerhetsproblem i fråga om allvarliga, potentiellt dödliga, överkänslighetsreaktioner, mot bakgrund av begränsad klinisk effekt

för ett självbegränsande tillstånd. PRAC ansåg att de riskminimeringsåtgärder som föreslagits och diskuterats under bedömningen inte var tillräckliga för att minska risken.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta/riskförhållandet för fusafungin-innehållande läkemedel för oromukosal och nasal användning är ogynnsamt.

PRAC kunde inte identifiera någon potentiell åtgärd eller något potentiellt villkor som om det uppfylldes skulle kunna påvisa ett positivt nytta-/riskförhållande för fusafungin i någon av de nuvarande indikationerna. PRAC drog därför slutsatsen att återkallande, snarare än tillfälligt upphävande, var motiverat.

Dessutom rekommenderade PRAC att lämplig information skulle skickas ut i god tid.