

**ANEXO I**

**LISTA DE MEDICAMENTOS AFETADOS PELO PROCEDIMENTO**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI e Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>
Áustria	Servier Austria Gmbh	Locabiosol	Fusafungina 50mg/5 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Bélgica	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungina 50mg/5 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Bulgária	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	биопарокс	Fusafungina 50mg/10 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Chipre	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungina 1g/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Chipre	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungina 500mg/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
República Checa	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 0.5g/100ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Estónia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 5mg/ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Alemanha	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungina 0.125mg por pulverização	Solução para pulverização bucal e nasal
Alemanha	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiosol	Fusafungina 0.5mg por pulverização	Solução para pulverização bucal e nasal
Grécia	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungina 1g/100ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Grécia	Servier Hellas	Locabiotol	Fusafungina 500mg/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Hungria	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 50mg/10 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Irlanda	Servier Laboratories Ireland Ltd	Locabiotol	Fusafungina 1g/100ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Itália	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungina 1g/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Letónia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina, 0.125 mg/Pulverização	Solução para pulverização bucal e nasal

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI e Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>
Lituânia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 50mg/10 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Luxemburgo	Servier Benelux N.V.-S.A.	Locabiotol	Fusafungina 50mg/5 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Malta	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Locabiotol	Fusafungina 50mg/5 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Portugal	Servier Portugal, Especialidades Farmacêuticas, Lda.	Locabiosol	Fusafungina 0.5g/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Romania	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 50mg/10 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Eslováquia	Les Laboratoires Servier (Suresnes)	Bioparox	Fusafungina 0.5g/100 ml	Solução para pulverização bucal e nasal
Espanha	Danval, S.A.	Fusaloyos	Fusafungina 1g/100ml	Solução para pulverização bucal e nasal

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

A fusafungina é um antibacteriano depsipéptido produzido pela estirpe 437 de *Fusarium lateritium*. A fusafungina, utilizada na forma de pulverização, é indicada no tratamento antibacteriano e anti-inflamatório local de afeções das vias respiratórias superiores (sinusite, rinite, rinofaringite, angina, laringite), inalada em doses habituais de 500 microgramas de 4 em 4 horas em cada narina ou por via bucal.

A primeira Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na UE foi concedida em 5 de abril de 1963. Atualmente estão disponíveis em 19 Estados-Membros autorizações de introdução no mercado válidas de medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal (ver Anexo I).

No contexto de atividades de deteção de sinais, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) de medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal constatou um aumento da taxa de notificação de todas as reações adversas medicamentosas (RAM), incluindo reações alérgicas. À luz da nova informação disponível, em setembro de 2014 o titular da AIM apresentou nos Estados-Membros um pedido de alteração de tipo II, para atualizar a informação do medicamento sobre este risco.

A fim de minimizar o risco de reações alérgicas, o titular da AIM propôs as várias medidas de minimização do risco (MMR) na alteração supramencionada, nomeadamente uma extensão da contraindicação existente para crianças (restringindo o limite de idade de menos de 30 meses para menos de 12 anos de idade) e a introdução de uma contraindicação relativa ao uso em doentes com tendências alérgicas e broncoespasmo. Propôs também a inclusão de uma recomendação de interrupção do tratamento em caso de reações alérgicas e a supressão de uma das indicações.

Contudo, com base na evidência de reações alérgicas notificadas em crianças com idades entre os 12 e os 17 anos, bem como na população adulta, a autoridade nacional competente (ANC) italiana considerou que as importantes preocupações de segurança supramencionadas não serão completamente controladas na prática clínica, apesar das medidas de minimização do risco em vigor.

Além disso, a Itália manifestou preocupações respeitantes ao benefício da fusafungina nas indicações aprovadas. As preocupações basearam-se numa revisão Cochrane recente (Revez, et al, 2015) que concluiu que os resultados obtidos pela fusafungina não eram relevantes na prática clínica e que os antibióticos pareciam não ter benefícios nos tratamentos de laringite aguda em adultos que superassem o risco de efeitos adversos e de consequências negativas para os padrões de resistência aos antibióticos. Não foi possível identificar nenhum outro estudo adequado para demonstrar a eficácia da fusafungina nas indicações atuais. Basearam-se também no facto de, no estado atual do conhecimento, os estudos disponíveis em suporte dos dados de eficácia para a fusafungina poderem não satisfazer completamente os requisitos para demonstrar eficácia, em particular no que respeita a infeções causadas por *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus viridans*.

Por conseguinte, em 6 de agosto de 2015, a ANC italiana (AIFA) iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e pediu ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fusafungina, em todas as indicações e grupos etários, e emitisse uma recomendação sobre se os medicamentos devem ser mantidos, alterados, suspensos ou revogados.

O PRAC adotou uma recomendação em 22 de fevereiro de 2016 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

## Resumo da avaliação científica pelo PRAC

### Segurança

O PRAC reviu todos os dados disponíveis apresentados relativamente à segurança clínica dos medicamentos que contêm fusafungina. Com base na experiência pós-comercialização, a principal preocupação de segurança com a fusafungina são as reações alérgicas graves.

#### Dados de segurança de ensaios clínicos

A fusafungina para uso bucal e nasal foi estudada em vários estudos clínicos. O titular da AIM forneceu:

- cinco estudos clínicos em adultos, incluindo três estudos *pivot* na rinofaringite aguda (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> e Bouter, 2002<sup>3</sup>) e dois estudos de suporte com distribuição aleatória, em dupla ocultação e controlados por placebo na rinosinusite (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösches 2002) e,
- um estudo em crianças (em dupla ocultação, distribuição aleatória e controlado por placebo, em 515 crianças, com idades de 8-12 anos, com rinofaringite aguda, Januszewicz 2002).

A exposição total estimada à fusafungina foi de 727 doentes.

Nos estudos clínicos (Chabolles, Eccles e Bouter) realizados em adultos, foram fornecidos valores não consistentes relativamente à frequência das reações de hipersensibilidade e nenhum dos eventos foi grave. O PRAC observou que os ensaios clínicos com números limitados de doentes não podiam ser utilizados para determinar a incidência de reações adversas raras.

#### Dados de segurança de notificações espontâneas

Para além dos dados provenientes de ensaios clínicos, o PRAC reviu dados de notificações espontâneas fornecidos pelo titular da AIM.

Foi pedido ao titular da AIM que fornecesse uma revisão cumulativa de todas as notificações de casos, graves e não graves, juntamente com a avaliação da causalidade para os casos graves e a estratificação em função da idade, bem como análises sobre a idade e o sexo do doente, a indicação de utilização, a duração e a dose, o tempo até ao início, o desfecho, a gravidade, os medicamentos e as doenças concomitantes, o historial clínico relevante ou quaisquer outros fatores. O PRAC solicitou que o titular da AIM analisasse detalhadamente os casos com desfecho fatal, conjuntamente com a sua avaliação de causalidade e estratificação em função da idade. Para incluir todos os casos possivelmente relevantes, o titular da AIM utilizou a pesquisa combinada de «Identified Risk Events Anaphylactic reaction hypersensitivity» (acontecimentos de risco identificados, reação anafilática, hipersensibilidade) para a sua recolha de dados e análise.

No respeitante às reações alérgicas, no total foram notificados espontaneamente 717 casos não graves e graves em doentes expostos à fusafungina desde o lançamento do medicamento (de 1963 até 31 de agosto de 2015). Estes 717 casos representam 65,1 % de todas as notificações relativas

---

<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, Study report [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, Study report [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, Study report [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]

à fusafungina encontradas na base de dados de segurança do titular da AIM. As 717 notificações espontâneas de reações alérgicas incluem um total de 1 065 RAM referentes a reações alérgicas.

A distribuição de RAM é a seguinte:

- dispneia – 16,4 % das RAM de hipersensibilidade (15,0 % respeitantes a RAM graves),
- tosse – 10,6 % (3,1 %),
- prurido – 5,8 % (4,8 %),
- erupção cutânea – 4,7 % (2,1 %),
- urticária – 4,5 % (4,6 %),
- broncoespasmo – 3,9 % (8,1 %),
- angioedema – 3,8 % (7,7 %).

Na maioria dos casos (62,8 %), o intervalo de tempo desde a exposição ao início dos primeiros sinais e sintomas de episódios alérgicos revelou a probabilidade da causalidade da fusafungina na reação de hipersensibilidade (ou seja, num prazo de 24 horas).

O PRAC observou que houve seis casos fatais notificados pós-comercialização desde a primeira AIM da fusafungina. Destes, cinco casos estão relacionados com hipersensibilidade; o sexto caso é um caso de síndrome de choque tóxico que, com base no curso dos eventos, foi provavelmente causado pelo traumatismo precedente do doente. Dos cinco casos fatais relacionados com reação alérgica, a causalidade com a fusafungina foi avaliada quer pelo titular da AIM quer pelo PRAC como sendo «provável» em três casos e «improvável» em dois casos.

O PRAC observou que os casos fatais e graves tinham sido notificados em todos os grupos etários e que, à luz disto, não existia nenhuma garantia de que restringir o uso a certos grupos etários seria eficaz na minimização do risco.

O PRAC considerou que o uso bucal e nasal de fusafungina estava associado a reações adversas alérgicas graves e por vezes fatais. A hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, de início rápido, pode ser considerada como um risco relacionado com o uso de fusafungina. Além disso, foram também levantadas preocupações respeitantes ao papel dos excipientes na ocorrência de reações alérgicas.

Embora reconhecendo que os doentes com historial clínico de alergia têm um maior risco de desenvolver reações alérgicas, o PRAC considerou que também ocorreram reações alérgicas graves, incluindo algumas que colocaram a vida em risco e mesmo casos fatais, em doentes sem antecedentes clínicos de alergia.

Globalmente, com base nos dados de notificações espontâneas e na informação de segurança disponível de outras fontes, o PRAC considera que o uso de fusafungina está associado a casos graves de reações alérgicas, potencialmente de início rápido, que podem ser fatais. Os casos graves e fatais são respeitantes a doentes de diferentes faixas etárias; as contra-indicações para doentes com menos de 12 anos de idade e doentes com antecedentes de alergia não evitarão acontecimentos graves ou que coloquem a vida em risco. Durante as discussões, foram também consideradas medidas adicionais de minimização do risco, conforme propostas pelo titular da AIM, tais como alterações adicionais à informação do medicamento (restrição adicional da indicação e contra-indicações adicionais, limitação da duração do tratamento, adição da menção «não inalar» nas advertências e precauções especiais de utilização, limitação dos excipientes), material de comunicação (comunicação direta aos profissionais de saúde) e restrição para medicamento sujeito a receita médica. Com base nos dados de segurança pós-comercialização, o PRAC é da opinião que as medidas de minimização do risco propostas pelo titular da AIM não reduziram adequadamente

os riscos de reações adversas graves, considerando que não é possível prever a gravidade das reações de hipersensibilidade.

Além disso, o mecanismo de ação da fusafungina não é claro. Apesar de o titular da AIM afirmar que esse mecanismo está predominantemente relacionado com uma atividade anti-inflamatória, o composto possui atividade bacteriostática e foi classificado como um composto antibiótico (p. ex., no RCM, o Grupo farmacoterapêutico é indicado como Sistema respiratório, preparações para a garganta/antibióticos, código ATC: R02A B03). Por conseguinte, o potencial para resistência microbiana à fusafungina é outra incerteza, já que os dados existentes são insuficientes para avaliar este potencial risco.

Globalmente, o número de reações alérgicas graves, incluindo os casos fatais, não é aceitável para o PRAC no contexto de uma doença ligeira de natureza autolimitada, geralmente de etiologia viral.

## **Eficácia**

### Mecanismos de ação

O PRAC considerou todos os dados disponíveis apresentados relativamente ao mecanismo de ação da fusafungina. O titular da AIM discutiu a fusafungina principalmente como um antibiótico. A sua eficácia foi apresentada pelo titular da AIM como derivada das suas propriedades bacteriostáticas.

No que respeita à atividade antimicrobiana, o titular da AIM apresentou vários estudos com dados da concentração inibitória mínima (CIM) da fusafungina para uma ampla gama de isolados clínicos (espécies bacterianas e fungos), alegando que não existia uma alteração significativa nas CIM observadas após a exposição à fusafungina. O PRAC observou que não foram determinados quaisquer critérios estabelecidos interpretativos da suscetibilidade (*breakpoints* clínicos) para a fusafungina pelo EUCAST (*European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing*) na Europa ou pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) nos EUA. Também foi observado que, apesar de o EUCAST recomendar atualmente o uso de valores de *cut-off* epidemiológicos (ECOFF) para agentes tópicos, em particular quando não estão disponíveis *breakpoints* clínicos, não estão disponíveis ECOFF para a fusafungina no sítio Internet do EUCAST.

Numa fase posterior do procedimento, o titular da AIM redefiniu a fusafungina como um medicamento essencialmente anti-inflamatório para alívio sintomático da rinofaringite aguda (e predominantemente viral). As suas propriedades bacteriostáticas foram apresentadas como uma atividade adicional pelo titular da AIM. O titular da AIM apresentou dados *in vitro* relativos à atividade anti-inflamatória da fusafungina, sugerindo que o mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória da fusafungina é complexo (tal como a inibição da libertação de ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos alveolares humanos). De um modo geral, pode considerar-se que os dados *in vitro* e *in vivo* suportam o efeito anti-inflamatório da fusafungina, embora o mecanismo de ação da atividade anti-inflamatória da fusafungina seja complexo e permaneça desconhecido.

Com base nos dados *supra*, foram constatadas pelo PRAC as incertezas relativas aos mecanismos de ação dos efeitos anti-inflamatórios e antibacterianos.

Apesar de o efeito antibacteriano da fusafungina ser apresentado pelo titular da AIM como benéfico para o efeito anti-inflamatório, o PRAC é da opinião que o efeito antibacteriano pode ser visto como um potencial risco, pois não se pode excluir que o medicamento possa induzir resistência antimicrobiana e interferir com a microbiota da garganta. O PRAC é da opinião que, ao tratar infeções do trato respiratório superior, cuja etiologia seja principalmente viral, com antibióticos, não é possível excluir o risco de seleção de resistência antimicrobiana. O risco de resistência cruzada também não pode ser excluído.

## Eficácia clínica

O PRAC reviu todos os dados disponíveis apresentados relativamente à eficácia clínica dos medicamentos que contêm fusafungina.

A fusafungina é atualmente indicada no tratamento local antibacteriano e anti-inflamatório de afecções das vias respiratórias superiores (sinusite, rinite, rinofaringite, angina, laringite), inalada em doses usuais de 500 microgramas de 4 em 4 horas em cada narina ou por via bucal.

O titular da AIM apresentou estudos referentes a rinofaringite, rinossinusite, faringite, laringite, estado após amigdalectomia e infeções do trato respiratório superior em geral.

A fusafungina demonstrou ser superior ao placebo na indicação de rinofaringite aguda relativamente à evolução da pontuação de sintomas nasais após 4 dias de tratamento em adultos, em três estudos *pivot* (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> e Bouter, 2002<sup>7</sup>) e na sua análise agrupada (Grouin 2003<sup>8</sup>). Com base nos estudos apresentados, no dia 4 de tratamento, verificava-se uma probabilidade cerca de 1,8 vezes mais elevada de os doentes adultos do grupo da fusafungina melhorarem em relação ao estado basal (alívio sintomático), em comparação com os doentes no grupo placebo.

Contudo, foram constatados vários desafios metodológicos pelo PRAC, sendo as limitações dos estudos inerentes aos padrões na altura do registo. Embora tenha sido demonstrada alguma eficácia no dia 4, o PRAC é da opinião que os parâmetros de avaliação final não eram clinicamente significativos; no dia 7 não foram identificadas diferenças e o medicamento não era superior ao placebo. Os estudos foram concebidos para abordar a eficácia no dia 7, mas não revelaram nenhuma eficácia nessa altura.

Relativamente aos dados pediátricos, o PRAC solicitou o parecer do Comité Pediátrico (PDCO). O PDCO questionou o lugar deste medicamento no arsenal terapêutico de doenças respiratórias superiores virais e concluiu que a informação sobre o efeito benéfico limitado na literatura não apontava para um interesse clínico diferente da fusafungina nos vários subgrupos etários pediátricos.

Em consonância com a posição do PDCO, o PRAC concluiu que os dados de eficácia dos medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal na população pediátrica são limitados.

Considerando os dados fornecidos para as outras indicações (que não a rinofaringite), o PRAC é da opinião que a qualidade da evidência clínica é muito baixa para todas estas indicações.

Além disso, na revisão e Cochrane de Reveiz *et al.* (2015), a fusafungina ou fusafungina associada a claritromicina na laringite aguda em adultos só foi mais eficaz do que a ausência de tratamento no dia cinco, mas não se verificaram diferenças nos dias 8 e 28. A conclusão do autor de que os resultados obtidos pela fusafungina não são relevantes na prática clínica é apoiada pelo PRAC.

---

<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, Study report [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, Study report [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, Study report [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]

O PRAC reconheceu que não foi possível fornecer informação específica sobre a eficácia da fusafungina em infecções documentadas causadas por *streptococcus pyogenes* ou *streptococcus viridans*.

Durante a avaliação, o PRAC também observou que o titular da AIM referiu que os dados disponíveis já não suportam as indicações de amigdalite e laringite; o titular da AIM também confirmou que todos os dados disponíveis foram fornecidos e que não poderá fornecer mais dados para demonstrar a segurança e o benefício clínicos da fusafungina no tratamento de doenças das vias respiratórias superiores.

O PRAC solicitou o parecer do grupo consultivo científico (SAG) do CHMP em anti-infecciosos. O SAG concordou que, apesar de alguns dados suportarem os efeitos antibióticos e anti-inflamatórios da fusafungina, a evidência dos ensaios clínicos é fraca.

Globalmente, com base na informação *supra* e nas opiniões expressas pelos peritos do SAG do CHMP em anti-infecciosos, o PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis, incluindo os dados disponíveis desde a Autorização de Introdução no Mercado inicial, mostraram apenas eficácia limitada da fusafungina local nas suas indicações aprovadas, que não se traduz em evidência de um benefício para os doentes no contexto atual da estratégia terapêutica e do conhecimento adquirido sobre doenças das vias respiratórias superiores.

### **Conclusão geral**

O PRAC reviu todos os dados disponíveis apresentados relativamente à eficácia e segurança clínicas dos medicamentos que contêm fusafungina. O PRAC teve em linha de conta também as opiniões expressas por peritos, tais como o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP em anti-infecciosos e o Comité Pediátrico (PDCO).

O PRAC considerou que o uso de medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal está associado a reações graves de hipersensibilidade (inclusive alérgicas), de início rápido, incluindo casos fatais.

As atuais medidas de minimização do risco (restrição da indicação para rinfaringite aguda e contraindicação adicional) são consideradas insuficientes para mitigar o risco de reações graves de hipersensibilidade. Foram, portanto, também consideradas durante as discussões medidas de minimização do risco adicionais, tais como alterações adicionais à informação do medicamento (restrição adicional da indicação e contraindicações adicionais, limitação da duração do tratamento, adição da menção «não inalar» nas advertências e precauções especiais de utilização, limitação dos excipientes), material de comunicação (comunicação direta aos profissionais de saúde) e restrição para medicamento sujeito a receita médica. O PRAC foi da opinião que as medidas de minimização do risco propostas pelo titular da AIM não reduziriam suficientemente os riscos de reações adversas graves.

Além disso, os dados de eficácia disponíveis mostraram uma eficácia apenas limitada em suporte das indicações reivindicadas da fusafungina local na rinfaringite, que não se traduz em evidência de um benefício para os doentes no contexto atual da prática clínica terapêutica.

Além disso, o PRAC também constatou incertezas relacionadas com os supostos mecanismos de ação dos efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios e não é possível excluir a ocorrência de resistência antimicrobiana.

Ao tratar infecções do trato respiratório superior, cuja etiologia seja principalmente viral, com antibióticos, não é possível excluir o risco de seleção de resistência antimicrobiana. Também não é possível excluir o risco de resistência cruzada.

Além disso, o PRAC é da opinião que a qualidade da evidência clínica é muito baixa para todas as outras indicações. Durante a avaliação, o PRAC também observou que o titular da AIM referiu que

os dados disponíveis já não suportam as indicações de amigdalite e laringite; o titular da AIM também confirmou que todos os dados disponíveis foram fornecidos e que não poderá fornecer mais nenhum dado para demonstrar a segurança e o benefício clínicos da fusafungina no tratamento de doenças das vias respiratórias superiores.

O PRAC, tendo em devida consideração o efeito terapêutico dos medicamentos *supra*, concluiu que a relação benefício-risco da fusafungina para uso bucal e nasal não é favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, devido a preocupações de segurança relacionadas com reações de hipersensibilidade graves, potencialmente fatais, no contexto da eficácia clínica limitada para uma doença autolimitada. O PRAC considerou que as medidas de minimização do risco propostas e discutidas durante a avaliação não eram suficientes para reduzir o risco.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal não é favorável.

O PRAC não identificou nenhuma potencial medida ou condição cujo cumprimento demonstraria uma relação benefício-risco positiva para a fusafungina, em qualquer uma das indicações atuais. Por conseguinte, o PRAC concluiu que se justificava a revogação e não a suspensão.

Além disso, o PRAC recomendou que, em devido tempo, sejam emitidas comunicações apropriadas.

## Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal (ver Anexo I).
- O PRAC reviu a totalidade dos dados apresentados para suportar a segurança e a eficácia dos medicamentos que contêm fusafungina para uso bucal e nasal, incluindo informações prestadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado e opiniões expressas por peritos, tais como o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP em anti-infecciosos e o Comité Pediátrico (PDCO).
- O PRAC observou que foram notificadas reações de hipersensibilidade (inclusive alérgicas) graves e que constituíram risco de vida com a fusafungina para uso bucal e nasal, incluindo casos fatais, de início rápido (inclusive, com a primeira dose).
- Tendo revisto os dados disponíveis, o PRAC é da opinião que a fusafungina, no contexto de uma doença ligeira de natureza autolimitada, está associada a um risco aumentado de reações adversas graves de hipersensibilidade (inclusive alérgicas), incluindo reações anafiláticas que podem constituir risco de vida e ser fatais. Além disso, embora os dados existentes sejam insuficientes para concluir sobre o potencial risco de indução de resistência bacteriana, não é possível excluir o risco de resistência cruzada. .
- O PRAC considerou os dados de eficácia disponíveis, incluindo dados que ficaram disponíveis desde a Autorização de Introdução no Mercado inicial, e concluiu que a evidência de efeitos benéficos da fusafungina em todas as indicações aprovadas é fraca e que esses efeitos não são clinicamente significativos.
- O PRAC considerou que as medidas de minimização do risco discutidas durante a avaliação, incluindo restrição adicional da indicação e contraindicações adicionais, limitação da duração do tratamento, adição de advertências e precauções especiais de utilização, limitação dos excipientes, comunicação direta aos profissionais de saúde e restrição para medicamento sujeito a receita médica, não reduziram suficientemente o risco de reações graves de hipersensibilidade (inclusive alérgicas).
- Além disso, o PRAC não identificou nenhuma potencial medida ou condição cujo cumprimento demonstraria uma relação benefício-risco positiva para a fusafungina, em qualquer uma das indicações atuais. Por conseguinte, o PRAC concluiu que se justificava a revogação e não a suspensão.

Consequentemente, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a. o medicamento é nocivo; e
- b. a relação benefício-risco não é favorável.

Por conseguinte, em conformidade com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I.

### Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da posição do CMDh**

## Calendário para a implementação da posição do CMDh

Adoção da posição do CMDh por unanimidade:	Reunião do CMDh em março de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	28 de abril de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros:	28 de maio de 2016