

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ПЕРОРАЛНИ ФОРМИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ МОКСИФЛОКСАЦИН (вж. приложение I)

Моксифлоксацин е флуорохинолонов широкоспектърен антибиотик с бактерицидно действие. В Европейския съюз (ЕС) филмираните таблетки моксифлоксацин са показани за лечение на остър бактериален синусит (ОБС), остро влошаване на хроничния бронхит (ОВХБ) и пневмония, придобита в обществото (ППО), с изключение на тежките случаи, в доза от 400 mg дневно в продължение на 7 дни за ОБС, 5-10 дни за ОВХБ и в продължение на 10 дни за ППО. В ЕС моксифлоксацин е разрешен във всички държави-членки чрез процедура по взаимно признаване или национална процедура.

Тежка хепатотоксичност, сърдечна токсичност, включително удължаване на QTc интервала, тежки кожни реакции, свързаните с *Clostridium difficile* колити, токсичност в сухожилията и мускулите (включително рабдомиолиза), са важни установени рискове при лечението с моксифлоксацин, които вече са описани в информацията за продукта (ИП) и се наблюдават строго.

През октомври 2007 г. оценката на 15-ти и 16-ти Периодичен актуализиран доклад за безопасност (ПАДБ) за моксифлоксацин идентифицира основните проблеми на безопасността, включително животозастрашаващите случаи на хепатотоксичност. До 30 септември 2007 г. е извършен кумулативен преглед на всички чернодробни реакции (сериозни и не сериозни) и цялостната оценка на съотношението полза/риск за лечението с моксифлоксацин.

От общо 48 установени случаи на евентуални свързани с моксифлоксацин чернодробни заболявания с фатален изход от всякакво естество, 8 са съмнителните случаи с летален изход, вследствие на моксифлоксацин-индуцирана хепатотоксичност. При 3 от тези случаи моксифлоксацин е използван за лечение на по-леки показания (синусит, фарингит и остър бронхит).

Тези констатации и допълнителните налични данни (наблюдателно проучване и клинични изпитвания) предполагат, че сериозните чернодробни увреждания възникват по-често при употреба на моксифлоксацин, отколкото при използване на сравнителни лекарства.

Въз основа на горепосоченото на 2 юни 2008 г., Великобритания издава бързо предупреждение, като информира държавите-членки, Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Европейската комисия (ЕК), в съответствие с член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за намерението си да промени разрешението за употреба на всички перорални форми на приложение на лекарствени продукти, съдържащи моксифлоксацин, като премахне показанията ОБС и ОВХБ и ограничи показанието ППО.

СНМР преглежда цялата информация, предоставена от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ), за съотношението на ползите и рисковете от пероралните лекарствени продукти, съдържащи моксифлоксацин, относно горепосочените показания.

Моксифлоксацин е показал ефикасност при всички одобрени показания. Независимо от този факт, показателите за безопасност на продукта са от значение.

СНМР отбелязва:

ОБС

По принцип ОБС е лека инфекция, свързана с висок процент спонтанно излекуване (90 %). Значителна част от назначените лечения при синусит в клиничната практика могат да бъдат емпирични и без потвърждение за бактериален произход. Въпреки че моксифлоксацин е показал ефективност, наличните данни са ограничени, тъй като проучванията са извършени главно спрямо сравнителни лекарства и единственото плацебо контролирано проучване не успява да докаже статистическо превъзходство над плацебо. Честотата на сериозните и дори животозастрашаващи рискове при лечението на инфекция с висок процент на спонтанно излекуване без антибиотици, е приета за обезпокоителна. Въпреки това, съотношението полза/риск от прилагането на моксифлоксацин може да бъде благоприятно, ако другите антибиотични терапии не са дали резултат или не могат да бъдат използвани.

ОВХБ

Ползата от антибиотичното лечение на ОВХБ се подкрепя от редица публикации, включително мета-анализ, както и от последния систематичен преглед от центъра Cochrane, който показва ползата по отношение на смъртността при употребата на антибиотици при това показание, в сравнение с плацебо, и благоприятния ефект върху функцията на белия дроб. Въпреки това се отбелязва, че до неотдавна сравнителните антибиотични изпитвания при ОВХБ, предназначени да докажат еквивалентност между лекарствени продукти, не показват клинично превъзходство на класовете антибиотици един спрямо друг. Освен това, повечето от проучванията от фаза III, предназначени за не по-лошо качество на моксифлоксацин, не използват препоръчания агент на избор. Следователно, тъй като влиянието на избора на антибиотик за лечение на ОВХБ върху изхода от заболяването за пациентите остава неясно, показателите за безопасност на отделните антибиотични терапевтични възможности трябва да бъдат взети под внимание. В съответствие с показателите за безопасност и като счита, че ОВХБ може да бъде по-лека инфекция с висок процент на спонтанно излекуване, при която бактерии могат да бъдат открити само в 50 % от всички случаи на влошаване, съотношението полза/риск може да се счита за благоприятно само ако моксифлоксацин не се използва като първи избор на лечение.

ППО

Клиничното изпитване и публикуваните данни сочат, че като цяло има полза от прилагането на моксифлоксацин при показанието ППО. Освен това, като се вземат предвид другите налични антибиотични терапии и устойчивостта, понякога при лечение на лека до умерено тежка ППО са наблюдавани предимства пред другите терапии. Въпреки това, като се имат предвид показателите за безопасност, с наблюдаваната повишена честота на рисковете, моксифлоксацин трябва да се използва само когато се смята за неуместно използването на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на тази инфекция.

С оглед на горепосоченото, СНМР препоръчва ограничаване на 2-та линия на лечение в показанията за лекарствените продукти, съдържащи моксифлоксацин (перорални форми на приложение), и по-нататъшните изменения в информацията за продукта (ИП), за да включи хепатотоксични фатални случаи, рискови фактори за удължаване на QTc интервала, както и засилване на предупрежденията за свързаните с *Clostridium difficile* колити и булозни кожни реакции.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ

Като се има предвид, че

Комитетът разглежда процедурата по член 107 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за перорални форми на приложение на лекарствени продукти, съдържащи моксифлоксацин.

С оглед на наличните данни, Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи моксифлоксацин при перорални форми на приложение е благоприятно по отношение на одобрените при прегледа показания като показания от втора линия. При ОБС и ОВХБ моксифлоксацин трябва да се използва само когато се смята за неуместно да се използват антибактериални средства, които често се препоръчват за първоначално лечение на тези инфекции или когато те не са успели да овладеят инфекцията. При ППО трябва да се използва само когато се смята за неуместно да се използват антибактериални средства, които често се препоръчват за първоначално лечение на тази инфекция.

С оглед на наличните данни за безопасност, Комитетът заключава, че случаите на хепатотоксичност с летален изход, рисковите фактори за удължаване на QTc интервала трябва да бъдат отразени в информацията за продукта, както и че предупрежденията за свързани с *Clostridium difficile* колит и булзни кожни реакции трябва да се засилят.

В резултат на това CHMP препоръчва изменения в съответните раздели на кратката характеристика на продукта и листовката за лекарствените продукти, съдържащи моксифлоксацин (вж. приложение III).