

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH MOXIFLOXACIN URČENÝCH K PERORÁLNÍMU PODÁNÍ (viz příloha I)

Moxifloxacin je fluorochinolonové širokospektré antibiotikum s baktericidním účinkem. Moxifloxacin, potažené tablety, je v Evropské unii určen k léčbě akutní bakteriální sinusitidy (ABS), akutní exacerbace chronické bronchitidy (AECB) a komunitní pneumonie (CAP) s výjimkou závažných případů, a to v dávkování 400 mg denně po 7 dní pro ABS, 5–10 dní pro AECB a 10 dní pro CAP. Moxifloxacin je na základě postupu vzájemného uznávání nebo na základě vnitrostátního postupu registrován ve všech členských státech Evropské unie.

Významnými riziky spojenými s léčbou moxifloxacinem, která byla odhalena a jsou již popsána v informacích o přípravku a přísně sledována, jsou závažná hepatotoxicita, kardiotoxicita včetně prodloužení QTc intervalu, závažné kožní reakce, kolitida spojená s výskytem *Clostridium difficile*, toxicita šlach a svalů (včetně rhabdomyolýzy).

Z hodnocení 15. a 16. zprávy PSUR o moxifloxacinu z října 2008 vyplynuly s ohledem na případy život ohrožující hepatotoxicity vážné výhrady k bezpečnosti přípravku. Bylo provedeno souhrnné přezkoumání všech hepatotoxických reakcí (závažných i nezávažných) hlášených k 30. září 2007 a celkové hodnocení poměru přínosů a rizik léčby moxifloxacinem.

Z celkového počtu 48 identifikovaných případů jaterních onemocnění, v nichž byla zjištěna možná souvislost s užíváním moxifloxacinu a ve kterých došlo, ať už z jakékoliv příčiny, k úmrtí pacienta, vzniklo v 8 případech podezření, že smrtelnou hepatotoxicitu vyvolal moxifloxacin. Z uvedených případů byl ve třech moxifloxacin použit k léčbě méně závažných onemocnění (sinusitida, faryngitida a akutní bronchitida).

Tato zjištění a další dostupné údaje (observační a klinické studie) naznačují, že při léčbě moxifloxacinem se závažné poškození jater objevuje častěji než při léčbě srovnávacími látkami.

Na základě toho vydalo Spojené království dne 2. června 2008 včasné varování, v němž informovalo členské státy, Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a Evropskou komisi o svém záměru pozměnit podle článku 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, registraci všech perorálních léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin tak, aby byly odstraněny indikace u ABS a AECB a zpřísněny indikace pro jeho použití u CAP.

Výbor CHMP posoudil veškeré informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci týkající se poměru přínosů a rizik perorálně podávaného moxifloxacinu ve výše uvedených indikacích.

Moxifloxacin prokázal účinnost ve všech schválených indikacích. Bezpečnostní profil přípravku je nicméně znepokojivý.

Výbor CHMP konstatoval:

Akutní bakteriální sinusitida (ABS)

Obecně je ABS nezávažná infekce spojená s vysokým počtem spontánních uzdravení (90 %). Předpisy pro léčbu sinusitidy mohou být v klinické praxi z valné části empirické a bez ověření bakteriálního původu. Účinnost moxifloxacinu byla sice prokázána, ale dostupné údaje jsou omezené, protože studie byly provedeny převážně proti srovnávacím látkám a studie s placebem neprokázaly statistickou převahu nad placebem. Vysoký výskyt závažných či dokonce život ohrožujících rizik při léčbě infekce, která má vysoké procento spontánního uzdravení bez podání antibiotik, byl považován za znepokojivý. Poměr přínosů a rizik moxifloxacinu však může být příznivý v případě, že jiný způsob léčby antibiotiky selhal nebo nemůže být použit.

Akutní exacerbace chronické bronchitidy (AECB)

Přínosy antibiotické léčby AEGB dokládá několik publikací včetně jedné metaanalýzy a před nedávnem vypracovaný systematický přehled centra Cochrane, z něhož vyplývá, že ve srovnání s placebem má použití antibiotik v této indikaci příznivý vliv na snížení mortality a že příznivě ovlivňuje rovněž fungování plic. Bylo nicméně konstatováno, že srovnávací studie antibiotik používaných k léčbě AEGB, jejichž cílem bylo demonstrovat ekvivalenci léčivých přípravků, až donedávna žádnou klinickou nadřazenost jedné třídy antibiotik nad jinými neprokázaly. Většina studií fáze III, které měly prokázat, že moxifloxacin není méněcenný, navíc nepoužívala doporučený lék odpovídající zvolenému způsobu léčby. Vzhledem k tomu, že vliv zvoleného způsobu antibiotické léčby AEGB na výsledný stav pacientů zůstává nejasný, musí být zvážen bezpečnostní profil odlišných způsobů antibiotické léčby. V souladu s bezpečnostním profilem a s ohledem na to, že AEGB bývá spíše méně závažnou infekcí s vysokým procentem spontánního uzdravení a bakterie mohou být prokázány jen v 50 % všech exacerbací, lze poměr přínosů a rizik považovat za příznivý pouze tehdy, není-li moxifloxacin užíván jako léčba první volby.

Komunitní pneumonie (CAP)

Z klinických studií a publikovaných údajů vyplývá, že pro indikaci CAP představuje moxifloxacin obecně vzato přínosný způsob léčby. Rovněž vezmeme-li v úvahu ostatní použitelné způsoby antibiotické léčby a rezistence, má moxifloxacin v některých případech mírně až středně závažné CAP patrné výhody oproti jiným způsobům léčby. Vzhledem k jeho bezpečnostnímu profilu s prokazatelně vysokým výskytem rizik by se však měl moxifloxacin používat jen tehdy, je-li nasazení antibakteriálních léků obecně doporučovaných pro počáteční léčbu této infekce považováno za nevhodné.

Vzhledem k výše uvedenému výbor CHMP doporučil omezit indikace léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin (perorálních preparátů) na léčbu 2. volby a upravit rovněž informace o přípravku tak, aby v něm byly zahrnuty případy smrtelné hepatotoxicity a rizikové faktory prodloužení QTc intervalu a aby bylo důrazněji zformulováno varování týkající se kolitidy spojené s výskytem *Clostridium difficile* a bulózních kožních reakcí.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

výbor vzal v potaz řízení dle článku 107 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, týkající se léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin určených k perorálnímu podání,

výbor na základě dostupných údajů došel k závěru, že ve schválených indikacích, které byly předmětem posouzení, je poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících moxifloxacin určených k perorálnímu podání jako indikace druhé linie příznivý; k léčbě ABS a AEGB by se měl moxifloxacin používat pouze tehdy, je-li nasazení antibakteriálních léků obecně doporučovaných pro počáteční léčbu této infekce považováno za nevhodné nebo pokud tyto léky nedokázaly infekci odstranit; k léčbě CAP by se měl používat pouze tehdy, je-li nasazení antibakteriálních léků obecně doporučovaných pro počáteční léčbu této infekce považováno za nevhodné,

výbor na základě dostupných údajů týkajících se bezpečnosti došel k závěru, že by v informacích o přípravku mělo být upozorněno na případy smrtelné hepatotoxicity, rizikové faktory prodloužení QTc intervalu a důrazněji zformulováno varování týkající se kolitidy spojené s výskytem *Clostridium difficile* a bulózních kožních reakcí,

výbor CHMP doporučil upravit příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací u léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin (viz příloha III).