

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΟΞΙΦΛΟΞΑΣΙΝΗ (βλ. Παράρτημα Ι)

Η μοξιφλοξασίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των φθοροκινολονών με ευρύ φάσμα δραστηριότητας και βακτηριοκτόνου δράσης. Στην Ευρωπαϊκή ένωση (ΕΕ), τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μοξιφλοξασίνης ενδείκνυνται για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής παραρρινοκολπίτιδας (ABS), της οξείας έξαρσης χρόνιας βρογχίτιδας (AECB) και της πνευμονίας της κοινότητας (CAP) εκτός από σοβαρές περιπτώσεις, σε δόση 400 mg ανά ημέρα για 7 ημέρες για την ABS, για 5-10 ημέρες για την AECB και για 10 ημέρες για την CAP. Στην ΕΕ, η μοξιφλοξασίνη έλαβε άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή εθνικής διαδικασίας.

Σοβαρή ηπατοτοξικότητα, καρδιακή τοξικότητα περιλαμβανομένης της επιμήκυνσης του διαστήματος QT_c, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, κολίτιδα που σχετίζεται με το βακτήριο *Clostridium difficile*, τοξικότητα του τένοντα και μυϊκή τοξικότητα (περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) είναι σημαντικοί διαπιστωμένοι κίνδυνοι της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη οι οποίοι ήδη περιγράφονται στις Πληροφορίες Προϊόντος (PI) και βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Τον Οκτώβριο του 2007, από την αξιολόγηση της 15^{ης} και 16^{ης} Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR) για τη μοξιφλοξασίνη διαπιστώθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας, περιλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιστατικών ηπατοτοξικότητας. Πραγματοποιήθηκε μια αθροιστική εξέταση μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου 2007 όλων των ηπατικών αντιδράσεων (σοβαρών και μη) και εκτιμήθηκε συνολικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη.

Από τα συνολικά 48 διαπιστωμένα περιστατικά ηπατικών διαταραχών που πιθανώς να σχετίζονται με τη μοξιφλοξασίνη και τα οποία είχαν μοιραία κατάληξη από οποιαδήποτε αιτία, τα 8 είναι ύποπτα περιστατικά θανατηφόρας ηπατοτοξικότητας που επάγεται από τη μοξιφλοξασίνη. Σε 3 από τα εν λόγω περιστατικά, η μοξιφλοξασίνη χορηγήθηκε για τη θεραπεία λιγότερο σοβαρών ενδείξεων (παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα και οξεία βρογχίτιδα).

Τα εν λόγω ευρήματα καθώς και πρόσθετα διαθέσιμα δεδομένα (μελέτη παρατήρησης και κλινικές δοκιμές) κατέδειξαν ότι σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίζονται πιο συχνά μετά τη χορήγηση μοξιφλοξασίνης απ' ό,τι μετά τη χορήγηση φαρμάκων σύγκρισης.

Με βάση τα παραπάνω, στις 2 Ιουνίου του 2008, η Μεγάλη Βρετανία δημοσίευσε μια ταχεία προειδοποίηση με την οποία ενημέρωνε τα κράτη μέλη, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΚ), σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για την πρόθεσή της να τροποποιήσει τις άδειες κυκλοφορίας για όλα τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοξιφλοξασίνη, να διαγράψει τις ενδείξεις για την οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (ABS) και την οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας (AECB), καθώς και να περιορίσει την ένδειξη για την πνευμονία της κοινότητας.

Η CHMP εξέτασε όλες τις πληροφορίες που παρασχέθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου για την από του στόματος χορήγηση μοξιφλοξασίνης στις παραπάνω ενδείξεις.

Η μοξιφλοξασίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Παρά ταύτα, η εικόνα ασφαλείας του προϊόντος εγείρει ανησυχία.

Η CHMP επεσήμανε:

ABS

Η ABS είναι σε γενικές γραμμές μια μη σοβαρή λοίμωξη που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αυτόματης ίασης (90%). Ένα σημαντικό ποσοστό συνταγογραφήσεων για την παραρρινοκολπίτιδα στην κλινική πρακτική μπορεί να γίνεται εμπειρικά και χωρίς να επιβεβαιώνεται ότι η λοίμωξη είναι βακτηριακής προέλευσης. Παρότι καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της μοξιφλοξασίνης, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα καθώς οι μελέτες έχουν διεξαχθεί κυρίως σε σχέση με φάρμακα σύγκρισης και η μόνη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη απέτυχε να καταδείξει στατιστική ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή κινδύνων στη θεραπεία μιας λοίμωξης που έχει υψηλό ποσοστό αυτόματης υποστροφής χωρίς τη χρήση αντιβιοτικών θεωρήθηκε παράγοντας ανησυχίας. Ωστόσο, η σχέση οφέλους/κινδύνου της μοξιφλοξασίνης μπορεί να είναι θετική όταν άλλη αντιβιοτική θεραπεία αποτυγχάνει ή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

AECB

Το όφελος αντιβιοτικής θεραπείας για την AECB τεκμηριώθηκε από διάφορες δημοσιεύσεις, περιλαμβανομένης μιας μετα-ανάλυσης καθώς και από μια πρόσφατη συστηματική εξέταση από το κέντρο Cochrane, η οποία καταδεικνύει το όφελος ως προς τη θνησιμότητα με τη χορήγηση αντιβιοτικών για την εν λόγω ένδειξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, καθώς και μια ευεργετική επίδραση στη λειτουργία των πνευμόνων. Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι μέχρι πρόσφατα συγκριτικές δοκιμές με αντιβιοτικά για τη θεραπεία της AECB που σχεδιάστηκαν για να καταδείξουν την ισοδυναμία μεταξύ φαρμακευτικών προϊόντων δεν κατέδειξαν κλινική ανωτερότητα οποιασδήποτε κλάσης αντιβιοτικών έναντι της άλλης. Επιπρόσθετα, στις περισσότερες μελέτες φάσης III που σχεδιάστηκαν για να καταδείξουν μη κατώτερότητα της μοξιφλοξασίνης δεν έγινε χρήση του συνιστώμενου φαρμάκου επιλογής. Κατά συνέπεια, καθώς η επίδραση της επιλογής μιας αντιβιοτικής θεραπείας για τη AECB στην έκβαση των ασθενών παραμένει ασαφής, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η εικόνα ασφαλείας των διαφορετικών επιλογών αντιβιοτικών θεραπειών. Σύμφωνα με την εικόνα ασφαλείας και λαμβάνοντας υπόψη ότι η AECB μπορεί να είναι μια λιγότερο σοβαρή λοίμωξη με υψηλά ποσοστά αυτόματης υποστροφής, για την οποία τα βακτήρια απαντούν μόνο στο 50% όλων των εξάρσεων, η σχέση οφέλους/κινδύνου μπορεί να θεωρηθεί θετική μόνο όταν η μοξιφλοξασίνη δεν χορηγείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

CAP

Κλινική δοκιμή και δημοσιευμένα δεδομένα υποδεικνύουν σε γενικές γραμμές τα οφέλη της μοξιφλοξαπίνης για την ένδειξη CAP. Επιπλέον, όταν λαμβάνονται υπόψη άλλες διαθέσιμες αντιβιοτικές θεραπείες καθώς και η ανθεκτικότητα των παθογόνων οργανισμών, παρατηρούνται ορισμένες φορές πλεονεκτήματα έναντι άλλων θεραπειών στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας μικρής έως μέτριας σοβαρότητας. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την εικόνα ασφαλείας με αυξημένη παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης κινδύνων, η μοξιφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν κρίνεται ακατάλληλη η χορήγηση άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων που συνιστώνται συχνά για την αρχική θεραπεία της εν λόγω λοίμωξης.

Με βάση τα παραπάνω, η CHMP εισηγήθηκε τον περιορισμό σε θεραπεία 2^{ης} γραμμής για τις ενδείξεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοξιφλοξασίνη (από του στόματος χορηγούμενο σκεύασμα) καθώς και επιπρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος, ούτως ώστε να περιλαμβάνουν περιστατικά θανατηφόρας ηπατοτοξικότητας και παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc, και να ενισχύσουν τις προειδοποιήσεις σχετικά με την κολίτιδα που οφείλεται στο βακτήριο *Clostridium difficile* και τις πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοξιφλοξασίνη σε από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μοξιφλοξασίνη σε από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα στις εγκεκριμένες ενδείξεις που εξετάζονται είναι θετική ως δευτερεύουσες ενδείξεις. Στις ABS και AECB, η μοξιφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν κρίνεται ακατάλληλη η χορήγηση άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων, τα οποία συνιστώνται συχνά για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων ή όταν τα συγκεκριμένα φάρμακα αποτυγχάνουν να αντιμετωπίσουν τη λοίμωξη. Στην CAP, η μοξιφλοξασίνη χορηγείται μόνο όταν κρίνεται ακατάλληλη η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων, οι οποίοι συνιστώνται συχνά για την αρχική θεραπεία της εν λόγω λοίμωξης.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων ασφαλείας, η επιτροπή έκρινε ότι τα περιστατικά θανατηφόρου ηπατοτοξικότητας και οι παράγοντες κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος και ότι οι προειδοποιήσεις σχετικά με την κολίτιδα που οφείλεται στο βακτήριο *Clostridium difficile* και τις πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις πρέπει να ενισχυθούν.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τροποποιήσεις στα σχετικά τμήματα της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μοξιφλοξασίνη (βλ. παράρτημα III).