

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

MOKSIFLOKSATSIINI SISALDAVATE SUUKAUDSETE RAVIMVORMIDE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Moksifloksatsiin on laia toimespektriga bakteritsiidne fluorokinoloonantibiootikum. Euroopa Liidus on moksifloksatsiini õhukese polümeerkattega tabletid näidustatud ägeda bakteriaalse sinusiidi, kroonilise bronhiidi ägenemise ja kodutekkese kopsupõletiku, välja arvatud raskete juhtude, raviks annuses 400 mg ööpäevas 7 ööpäeva ägeda bakteriaalse sinusiidi, 5–10 ööpäeva kroonilise bronhiidi ägenemise ja 10 ööpäeva kodutekkese kopsupõletiku korral. Euroopa Liidus on moksifloksatsiin vastastikuse tunnustamise menetluse või riikliku menetlusega heaks kiidetud kõigis liikmesriikides.

Raske hepatotoksilisus, toksilisus südamele, sealhulgas QTc-intervalli pikenemine, rasked naha-reaktsioonid, bakteriga *Clostridium difficile* seotud koliit, toksilisus kõõlustele ja lihastele (sealhulgas rabdomüolüüs) on olulised moksifloksatsiinraviga seostatud riskid, mida juba kirjeldatakse ravimiteabes ja mida jälgitakse hoolikalt.

2007. aasta oktoobris tuvastati moksifloksatsiini 15. ja 16. perioodilise uusimate ohutusandmete aruande hindamisel oluline ohutusprobleem, sealhulgas eluohtlikud hepatotoksilisuse juhud. 30. septembri 2007. aasta seisuga viidi läbi kõigi maksareaktsioonide (raskete ja mitteraskete) kumulatiivne ülevaade ja moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski suhte üldine hindamine.

Kokku tuvastati 48 potentsiaalselt moksifloksatsiiniga seotud mis tahes põhjusel surmaga lõppenud maksahäire juhtu, millest 8 korral arvati olevat tegemist moksifloksatsiiniga seotud letaalse hepatotoksilisusega. 3 juhul neist kasutati moksifloksatsiini vähemraskete näidustuste (sinusiit, farüngiit ja äge bronhiit) raviks.

Need tulemused ja täiendavad olemasolevad andmed (jälgimisuuring ja kliinilised uuringud) viitasid võimalusele, et raske maksakahjustus esines moksifloksatsiini korral sagedamini kui võrdlusravimite korral.

Sellele tuginedes andis Ühendkuningriik 2. juunil 2008. aastal kiirhoiatuse, milles teatas liikmesriikidele, Euroopa Ravimiametile (EMA) ja Euroopa Komisjonile parandatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohaselt oma kavatsusest muuta kõigi moksifloksatsiini sisaldavate suukaudsete ravimvormide müügiluba ning eemaldada ägeda bakteriaalse sinusiidi ja kroonilise bronhiidi ägenemise näidustused ja piirata ravimi kasutamist vaid kodutekkese kopsupõletikuga.

Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidjate esitatud kogu olemasoleva teabe suukaudse moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta ülaltoodud näidustuste ravis kasutamisel.

Moksifloksatsiini efektiivsus kõigil heakskiidetud näidustuste raviks kasutamisel on tõestatud. Sellele vaatamata on probleemiks ravimi ohutusprofiil.

Inimravimite komitee märkis järgmist.

Äge bakteriaalne sinusiit

Äge bakteriaalne sinusiit ei ole tavaliselt raske infektsioon, seda seostatakse suure spontaanse paranemisprotsendiga (90%). Oluline osa kliinilises praktikas sinusiidi korral määratavatest ravimitest võib põhineda empiirilisel kogemusel, mil sinusiidi bakteriaalne algupära on kinnitamata. Kuigi moksifloksatsiini efektiivsus on tõestatud, on olemasolevad andmed piiratud, sest uuringuid on põhiliselt tehtud võrreldes võrdlusravimitega ja ainsas platseebokontrollitud uuringus ei suudetud tõestada ravimi statistilist paremust platseeboga võrreldes. Raskete ja isegi eluohtlike riskide suuremat esinemissagedust sellise infektsiooni ravi korral, millel on suur spontaanne paranemisprotsent ka ilma antibiootikumravita, peeti probleemiks. Moksifloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe võib olla soodne, kui muu bakterivastane ravi ei ole tulemuslik või seda ei saa kasutada.

Kroonilise bronhiidi ägenemine

Kroonilise bronhiidi ägenemise antibiootikumravi kasulikkus on tõestatud mitmes publikatsioonis, muu hulgas metaanalüüsis ja Cochrane'i keskuse hiljutise süstemaatilises ülevaates, mis viitavad antibiootikumide kasutamise soodsale toimele suremusele selle näidustuse ravis kasutamisel, võrreldes platseeboga ja soodsa toimega kopsutalitlusele. Samas märgiti, et kuni viimase ajani ei tõestanud antibiootikumide võrdlevad uuringud, mis olid kavandatud näitama ravimite samaväärsust, kroonilise bronhiidi ägenemise korral ühegi antibiootikumiklassi kliinilist paremust teistega võrreldes. Peale selle ei kasutatud enamikes moksifloksatsiini samaväärsuse tõestamise III faasi uuringutes soovitud valikravimit. Et antibakteriaalse ravi valiku mõju kroonilise bronhiidi ägenemise tulemusele patsiendil on veel ebaselge, tuleb seega kaaluda eri antibakteriaalsete ravimite ohutusprofiile. Arvestades ohutusprofiili ja seda, et kroonilise bronhiidi ägenemine võib olla vähemraske infektsioon, millel on suur spontaanne paranemisprotsent ja mille korral isoleeritakse baktereid ägenemistest vaid 50% korral, võib kasulikkuse ja riski suhet pidada soodsaks ainult juhul, kui moksifloksatsiini ei kasutata esmavaliku ravimina.

Kodutekkene kopsupõletik

Kliinilised uuringud ja avaldatud andmed näitavad, et moksifloksatsiin on üldiselt kasulik kodutekkese kopsupõletiku näidustuse raviks kasutamisel. Võttes lisaks arvesse muid võimalikke antibiootikumravi variante ja resistentsust, võib kerge kuni mõõduka kodutekkese kopsupõletiku korral mõnikord täheldada moksifloksatsiini eeliseid teiste ravimite ees. Võttes arvesse ohutusprofiili ja täheldatud riskide esinemissageduse suurenemist, võib moksifloksatsiini kasutada ainult siis, kui selle infektsiooni esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume kasutada ei saa.

Ülalesitatut arvesse võttes soovitas inimravimite komitee piirata moksifloksatsiini sisaldavate ravimite (suukaudsete ravimvormide) kasutamist teise valiku ravimina kasutamisele, täiendada ravimiteavet letaalse hepatotoksilisuse juhtude ja QTc-intervalli pikenemise riskitegurite teabega ning muuta bakteri *Clostridium difficile* seotud koliidi ja bulloosete nahareaktsioonide tekke hoiatust rangemaks.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas parandatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107 kohast menetlust moksifloksatsiini sisaldavate suukaudsete ravimvormide kohta;
- olemasolevate andmete alusel järeldas komitee, et moksifloksatsiini sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal arutatavatel heakskiidetud näidustuste raviks kasutamisel on soodus ravimi kasutamisel teise valiku ravimina. Ägeda bakteriaalse bronhiidi ja kroonilise bronhiidi ägenemise korral võib moksifloksatsiini kasutada ainult siis, kui nende infektsioonide esmaseks raviks tavaliselt soovitatavaid antibakteriaalseid ravimeid kasutada ei saa või kui need ravimid ei ole andnud infektsiooni ravis soovitud tulemust. Kodutekkese kopsupõletiku korral tuleb ravimit kasutada vaid siis, kui selle infektsiooni esmaseks raviks tavaliselt soovitatavaid antibakteriaalseid ravimeid kasutada ei saa;
- olemasolevatele ohutusandmetele tuginedes otsustas komitee, et letaalse hepatotoksilisuse juhte ja QTc-intervalli pikenemise riskitegureid tuleb kajastada ravimiteabes ja bakteriga *Clostridium difficile* seotud koliidi ja bulloosete nahareaktsioonide tekke hoiatused tuleb muuta rangemaks,

soovitas inimravimite komitee muuta moksifloksatsiini sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaseid lõike (vt III lisa).