

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE MOKSIFLOKSASIINIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN SUUN KAUTTA ANNETTAVIA MUOTOJA (katso liite I)

Moksifloksasiini on laajavaikutteinen bakteereita tappava fluorokinoloniantibiootti. Euroopan unionissa (EU) kalvopäälysteisten moksifloksasiinitablettien käyttöaiheena on akuutin bakteerisinuiitin (ABS), kroonisen bronkiitin akuutin pahenemisvaiheen (AECB) ja avohoitokeuhkokuumeen (CAP), vakavia tapauksia lukuun ottamatta, hoito 400 mg:n päiväannoksella 7 päivän ajan (ABS), 5–10 päivän (AECB) tai 10 päivän (CAP) ajan. EU:n alueella moksifloksasiinilla on myyntilupa kaikissa jäsenvaltioissa vastavuoroisen tunnustamismenettelyn tai kansallisen menettelyn kautta.

Vakava hepatotoksisuus, kardiotoxisuus mukaan lukien QTc-ajan pidentyminen, vakavat ihoreaktiot, *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvä koliitti, jänne- ja lihastoksisuus (mukaan lukien rabdomyolyyssi) ovat tärkeitä moksifloksasiinihoitoon liittyviä tunnistettuja riskejä, jotka kuvataan jo tuotetiedoissa ja joita seurataan tarkasti.

Lokakuussa 2007 moksifloksasiinin 15. ja 16. säännöllisessä turvallisuuskatsauksessa havaittiin merkittäviä turvallisuusongelmia, myös hengenvaarallisia hepatotoksisuustapauksia. Suoritettiin kumulatiivinen arvio kaikista maksareaktioista (vakavista ja muista) 30.9.2007 mennessä sekä yleisarvio moksifloksasiinin hyöty-riskisuhteesta.

Kaikkiaan 48 tapauksesta mahdollisesti moksifloksasiiniin liittyvistä maksahäiriöistä, jotka johtivat kuolemaan mistä tahansa syystä, 8 tapauksen epäiltiin johtuvan moksifloksasiinin aiheuttamasta kuolemaan johtavasta hepatotoksisuudesta. Näistä 3 tapauksessa moksifloksasiinia käytettiin vähemmän vakavien käyttöaiheiden (sinuiitti, nielutulehdus ja akuutti bronkiitti) hoitoon.

Nämä havainnot ja muut käytettävissä olevat tiedot (seurantatutkimukset ja kliiniset kokeet) viittasivat siihen, että vakavia maksavaurioita tapahtui useammin moksifloksasiinin kuin vertailuaineiden kanssa. Edellisen perusteella Yhdistynyt kuningaskunta antoi 2.6.2008 nopean varoituksen, jossa se ilmoitti jäsenvaltioille, Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja Euroopan komissiolle muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti aikomuksestaan muuttaa kaikkien moksifloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden suun kautta annettavien muotojen myyntilupaa siten, että käyttöaiheet ABS ja AECB poistetaan ja käyttöaihetta CAP rajoitetaan.

Lääkevalmistekomitea tutustui kaikkiin myyntiluvan haltijoiden toimittamiin tietoihin suun kautta annettavan moksifloksasiinin hyöty-riskisuhteesta edellä mainituissa käyttöaiheissa.

Moksifloksasiini on osoittautunut tehokkaaksi kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa. Siitä huolimatta valmisteen turvallisuusprofiili on huolestuttava.

Lääkevalmistekomitea totesi seuraavaa:

ABS

ABS on tulehdus, joka ei yleensä ole vakava ja paranee useimmiten itsestään (90 %). Merkittävä osa sinuiittiin annetuista lääkemääräyksistä hoitokäytännössä perustuu empiirisiin havaintoihin ilman bakteerialkuperän varmistamista. Vaikka moksifloksasiini on osoittautunut tehokkaaksi, käytettävissä olevat tiedot ovat vähäisiä, sillä tutkimuksia on suoritettu lähinnä vertaamalla sitä vertailuaineisiin, ja ainoassa lumelääkitykseen vertaavassa tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan moksifloksasiinin tilastollista paremmuutta lumelääkitykseen verrattuna. Vakavien ja jopa hengenvaarallisten riskien suurempaa esiintymistiheyttä sellaisen tulehduksen hoidossa, joka yleisesti paranee itsestään, pidettiin huolestuttavana. Moksifloksasiinin hyöty-riskisuhde voi kuitenkin olla suotuisa, jos muu antibioottihoito on epäonnistunut tai sitä ei voida käyttää.

AECB

AECB:n antibioottihoidon hyödyllisyyttä tukevat useat julkaisut, mukaan lukien meta-analyysi sekä Cochrane Centren äskeinen systemaattinen katsaus, joka viittaa antibioottien käytön kuolleisuushyötyyn tässä käyttöaiheessa verrattuna lumelääkitykseen sekä edulliseen vaikutukseen keuhkojen toimintaan. Todettiin kuitenkin, että viime aikoihin asti AECB:tä koskevat antibioottien vertailututkimukset, jotka on suunniteltu osoittamaan eri lääkevalmisteiden yhdenvertaisuus, eivät osoittaneet minkään antibioottiluokan kliinistä paremmuutta minkään muun luokan suhteen. Lisäksi useimmissa moksifloksasiinin yhdenvertaisuutta osoittamaan suunnitelluissa vaiheen III tutkimuksissa ei käytetty suositeltua vertailuainetta. Siten, koska AECB:n antibioottihoidon valinnan vaikutus potilaisiin on epäselvä, on tarkasteltava eri vaihtoehtojen turvallisuusprofiileja. Turvallisuusprofiilin mukaisesti ja ottaen huomioon, että AECB voi olla lievä tulehdus, joka paranee usein itsestään ja jonka yhteydessä bakteereita löytyy vain 50 prosentissa kaikista pahenemisista, hyöty-riskisuhdetta voidaan pitää suotuisana vain, jos moksifloksasiinia ei käytetä ensimmäisenä hoitovaihtoehtona.

CAP

Kliininen koe ja julkaistut tiedot osoittavat, että moksifloksasiinista on yleisesti ottaen hyötyä käyttöaiheessa CAP. Lisäksi, kun otetaan huomioon muut käytettävissä olevat antibioottihoidot sekä vastustuskyky, joskus havaitaan etuja suhteessa muihin hoitoihin lievän tai kohtalaisen vakavan CAP:n hoidossa. Kuitenkin, kun otetaan huomioon turvallisuusprofiili, johon kuuluu havaittu riskien kasvaminen, moksifloksasiinia pitäisi käyttää vain, kun tämän tulehduksen ensisijaiseen hoitoon yleisesti suositeltujen bakteereja tuhoavien aineiden käyttöä ei pidetä sopivana.

Edellisen valossa lääkevalmistekomitea suositteli moksifloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden (suun kautta annettavat muodot) rajoittamista toissijaiseksi hoitovaihtoehtoksi niiden käyttöaiheissa sekä lisäyksiä tuotetietoihin niin, että ne sisältävät kuolemaan johtaneet hepatotoksisuustapaukset sekä QTc-ajan pidentymisen riskitekijät, ja *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvää koliittia ja bullooseja ihoreaktioita koskevien varoitusten vahvistamista.

VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

lääkevalmistekomitea tutki muutetun direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan mukaisesti suoritettun menettelyn moksifloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden suun kautta annettavista muodoista.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella komitea katsoi johtopäätöksensä, että moksifloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden suun kautta annettavien muotojen hyöty-riskisuhde hyväksytyissä käyttöaiheissa on suotuisa toissijaisissa käyttöaiheissa. Käyttöaiheissa ABS ja AECB moksifloksasiinia pitäisi käyttää vain, kun tämän tulehduksen ensisijaiseen hoitoon yleisesti suositeltujen bakteereja tuhoavien aineiden käyttöä ei pidetä sopivana tai tulehdusta ei ole saatu hoidetuksi niillä. CAP-käyttöaiheessa sitä pitäisi käyttää vain, kun tämän tulehduksen ensisijaiseen hoitoon yleisesti suositeltujen bakteereja tuhoavien aineiden käyttöä ei pidetä sopivana.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella komitea katsoi johtopäätöksensä, että kuolemaan johtavan hepatotoksisuuden tapausten sekä QTc-ajan pidentymisen riskitekijöiden pitäisi näkyä tuotetiedoissa ja että *Clostridium difficile* -bakteeriin liittyvää koliittia ja bullooseja ihoreaktioita koskevia varoituksia tulisi vahvistaa.

Niinpä lääkevalmistekomitea suositteli muutoksia moksifloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluviin kohtiin (katso liite III).