

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A MOXIFLOXACIN-TARTALMÚ GYÓGYSZEREK (lásd az I. mellékletet) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A moxifloxacin széles spektrumú, baktericid hatású fluorokinolon antibiotikum. Az Európai Unióban (EU) a moxifloxacin filmtabletta az akut bakteriális sinusitis (ABS), a krónikus bronchitis akut exacerbációja (AECB) és – a súlyos esetektől eltekintve – a közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) kezelésére javallt, 400 mg-os napi adagban; ABS esetében 7 napon át, AECB esetében 5-10 napon át és CAP esetében 10 napon át kell szedni. A moxifloxacin – kölcsönös elismerési vagy nemzeti eljárással – az EU összes tagállamában engedélyezett.

A moxifloxacin-kezelés – termékinformációban már leírt, és szigorúan figyelemmel kísért – főbb ismert kockázata a súlyos hepatotoxicitás, a kardiotoxicitás – beleértve a QTc szakasz megnyúlását, a súlyos bőrreakciók, a *Clostridium difficile* által előidézett vastagbélgyulladás (colitis), az ín- és izomtoxicitás (beleértve rhabdomyolysist).

2007 októberében a moxifloxacinra vonatkozó 15. és 16. időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) lényeges biztonsági aggályokat, köztük életveszélyes hepatotoxicitás-eseteket tárt fel. 2007. szeptember 30-ig bezárólag elvégezték az összes (súlyos és nem súlyos) májreakció kumulatív áttekintését és a moxifloxacin-kezelés haszon/kockázat arányának összegző értékelését.

A 48 olyan eset közül, amelyben a bármely okból halálos kimenetelűvé vált májmegbetegedést a moxifloxacinnal kapcsolatba lehetett hozni, 8 eset volt olyan, amelyben moxifloxacin által indukált halálos hepatotoxicitás gyanítható. Ezek közül 3 esetben a moxifloxacint kevésbé súlyos indikációk (sinusitis, pharyngitis és bronchitis) kezelésére alkalmazták.

Ezek a megállapítások és egyéb rendelkezésre álló adatok (megfigyeléses vizsgálat és klinikai vizsgálatok) arra utaltak, hogy moxifloxacin alkalmazásakor gyakrabban fordul elő súlyos májkárosodás, mint összehasonlítható készítmények alkalmazásakor.

A fentiek alapján 2008. június 2-án az Egyesült Királyság sürgősségi riasztást adott ki a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikkével összhangban értesítve a tagállamokat, az Európai Gyógyszerügynökséget (EMA) és az Európai Bizottságot (EC) arról a szándékáról, hogy megváltoztatja a moxifloxacin tartalmú gyógyszerek összes szájon át adható formájának forgalomba hozatali engedélyét; az ABS-re és AECB-re vonatkozó javallatot törli, a CAP-ra vonatkozó javallatot pedig korlátozza.

A CHMP felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott azon információkat, amelyek a szájon át adható moxifloxacin előnyeinek és kockázatainak arányára vonatkoznak a fenti javallatokat illetően.

A moxifloxacin valamennyi jóváhagyott javallatban hatékonynak mutatkozott. E tény ellenére a termék biztonsági profilja aggodalomra ad okot.

A CHMP a következőket állapította meg:

ABS

Az ABS általában nem súlyos fertőzés, amely magas spontán gyógyulási aránnyal (90%) jár. A klinikai gyakorlatban az orrmelléküreg-gyulladásra (sinusitis) a gyógyszerfelírás az esetek jelentős részében empirikusan, a bakteriális eredet megerősítése nélkül történik. Bár a moxifloxacin hatékonynak bizonyult, a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, mivel a vizsgálatokat összehasonlítható anyagokkal szemben végezték, és az egyetlen placebóval ellenőrzött vizsgálat nem tudta statisztikailag igazolni, hogy a moxifloxacin hatékonyabb a placebónál. Aggályt keltő a súlyos, sőt életveszélyes kockázatok gyakoribb előfordulása az olyan fertőzés kezelésekor, amelynél antibiotikum nélkül magas a spontán rendeződés aránya. Mindazonáltal a moxifloxacin haszon/kockázat aránya kedvező lehet, ha más antibiotikus terápia eredménytelen vagy nem alkalmazható.

AECB

Az AECB antibiotikummal való kezelésének előnyös voltát számos publikáció alátámasztotta, többek között egy metaanalízis, valamint a Cochrane Centre közelmúltban kiadott szisztematikus áttekintése, amely arra utal, hogy ennél a javallatnál antibiotikum alkalmazása a placebohoz képest kedvezőbb mortalitási arányt ad, valamint kedvező hatással van a tüdőfunkcióra. Mindazonáltal megállapítást nyert, hogy az AECB-re vonatkozóan a közelmúltban végzett összehasonlító vizsgálatok, amelyek a gyógyszerek egyenértékűségének tanulmányozását célozták, mostanáig nem bizonyították, hogy bármelyik antibiotikum-csoport hatékonyabb lenne a többinél. Emellett a legtöbb III-as fázisú vizsgálatban, amely azt volt hivatott bemutatni, hogy a moxifloxacin nem gyengébb hatású, nem a javasolt összehasonlító szert használták. Ezért, mivel az AECB-vel szemben alkalmazott antibiotikumos terápiák megválasztásának a beteg gyógyulására gyakorolt hatása tisztázatlan maradt, figyelembe kell venni a különböző antibiotikumos terápiák biztonságossági profilját. A biztonságossági profilnak megfelelően, és tekintve, hogy az AECB kevésbé súlyos, magas spontán rendeződési arányt mutató fertőzés, amelynél baktériumok csak az összes exacerbáció 50%-ánál mutathatók ki, a haszon/kockázat arányt csak akkor lehet kedvezőnek tekinteni, ha a moxifloxacint nem első vonalbeli kezelési lehetőségként alkalmazzák.

CAP

Klinikai vizsgálat és közzétett adatok jelzik, hogy a CAP elleni javallatban a moxifloxacin alkalmazása általában előnyös. Továbbá, figyelembe véve más rendelkezésre álló antibiotikumos terápiákat és a rezisztenciát, enyhe vagy mérsékelt súlyos CAP kezelésében néha megfigyelhető, hogy a moxifloxacin alkalmazása más terápiákhoz képest előnyösebb. Mindazonáltal, ha figyelembe vesszük a biztonsági profilt, amely megnövekedett kockázati előfordulást mutat, a moxifloxacin csak akkor használható, ha az e fertőzés kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek alkalmazását nem ítélik célszerűnek.

Tekintettel a fentiekre, a CHMP ajánlotta a moxifloxacin tartalmú gyógyszerek (szájon át adható formáinak) javallataiban a másodvonalbeli kezelésre való korlátozást, valamint a termékinformáció további módosítását, hogy az tartalmazza a halálos hepatotoxicitás-eseteket, az QTc szakasz megnyúlásának kockázati tényezőit, és nyomatékosítsa a *Clostridium difficile* által okozott vastagbélgyulladásra (colitis) és a hólyagos bőrreakciókra vonatkozó figyelmeztetéseket.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel:

A bizottság áttekintette – a módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke alapján – a moxifloxacint tartalmazó, szájon át adható gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott eljárást.

Tekintettel a rendelkezésre álló adatokra, a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a moxifloxacin tartalmú, szájon át adható gyógyszerek haszon/kockázat aránya az áttekintett, jóváhagyott javallatokban másodvonalbeli javallatként kedvező. Az ABS és az AECB kezelésére a moxifloxacin csak akkor alkalmazható, ha az ezen fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek, vagy azokkal nem sikerült leküzdeni a fertőzést. CAP kezelésére csak akkor használható, ha az e fertőzés kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.

Tekintettel a rendelkezésre álló biztonsági adatokra, a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a termékinformációban fel kell tüntetni a halálos hepatotoxicitás eseteket, az QTc szakasz megnyúlásának kockázati tényezőit, és nyomatékosítani kell a *Clostridium difficile* által okozott vastagbélgyulladásra (colitis) és a hólyagos bőrreakciókra vonatkozó figyelmeztetéseket.

Ennélfogva a CHMP javasolta a moxifloxacin tartalmú gyógyszerekre (lásd a III. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírások és betegtájékoztatók vonatkozó részeinek módosítását.