

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR
PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA GERIAMŲJŲ FORMŲ MOKSIFLOKSACINO, MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (žiūrėti I priedą)

Moksifloksacinas yra fluorochinolono grupės plataus veikimo spektro antibiotikas. Europos Sąjungoje (ES) plėvele dengtos moksifloksacino tabletės skirtos gydyti ūmiam bakteriniam sinusitui (ŪBS), lėtinio bronchito paūmėjimui (LBP) ir visuomenėje įgytai pneumonijai (VĮP), išskyrus sunkius atvejus, skiriant 400 mg dozę kasdien 7 dienas ūmaus bakterinio sinusito, 5–10 dienų lėtinio bronchito paūmėjimo ir 10 dienų visuomenėje įgytos pneumonijos atveju. Europos Sąjungoje moksifloksacinas patvirtintas visose valstybėse narėse savitarpio pripažinimo ar valstybinėmis procedūromis.

Yra nustatyta reikšmingų gydymo moksifloksacinu pavojų, kurie jau apibūdinti preparato informacijoje (PI) ir kruopščiai stebimi. Tai sunkus hepatotoksiškumas, toksiškumas širdžiai, įskaitant QTc intervalo pailgėjimą, sunkios odos reakcijos, *Clostridium difficile* kolitas, toksiškumas sausgyslėms ir raumenims (įskaitant rabdomiolizę).

2007 m. spalio mėn. moksifloksacino 15-o ir 16-o PSUR (periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas) vertinimo metu buvo nustatyta saugumo problemų, įskaitant gyvybei pavojingus hepatotoksiškumo atvejus. Buvo atlikta visų kepenų reakcijų (sunkių ir nesunkių) iki 2007 m. spalio 30 d. apibendrinamoji apžvalga ir bendrasis gydymo moksifloksacinu naudos ir rizikos santykio įvertinimas.

Iš viso buvo nustatyti 48 galimai su moksifloksacinu susiję kepenų funkcijos sutrikimai, pasibaigę mirtimi (nepriklausomai nuo priežasčių), 8 atvejais buvo įtariamas būtent moksifloksacino sukeltas mirtinas hepatotoksiškumas. Iš jų 3 atvejais moksifloksacinu buvo gydyta pagal lengvesnes indikacijas (sinusitas, faringitas ir ūmus bronchitas).

Šie ir turimi papildomi duomenys (stebimasis ir klinikiniai tyrimai) rodo, kad vartojant moksifloksaciną sunkūs kepenų pažeidimai dažnesni, nei vartojant palyginamuosius vaistus.

Remdamasi minėtais faktais, 2008 m. birželio 2 d. JK paskelbė skubų perspėjimą valstybėms narėms, Europos vaistų agentūrai (EMA) ir Europos Komisijai (EK) pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį, ir informavo apie savo ketinimą pakeisti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra moksifloksacino, geriamųjų formų rinkodaros teisę: panaikinti ūmaus bakterinio sinusito bei lėtinio bronchito paūmėjimo indikaciją ir apriboti visuomenėje įgytos pneumonijos indikaciją.

CHMP išnagrinėjo visą rinkodaros teisių turėtojų pateiktą informaciją apie geriamojo moksifloksacino naudos ir rizikos santykį gydant pagal minėtas indikacijas.

Moksifloksacinas yra veiksmingas pagal visas patvirtintas indikacijas. Bet kelia susirūpinimą preparato saugumas.

CHMP pažymėjo:

Ūmus bakterinis sinusitas

Ūmus bakterinis sinusitas paprastai yra nesunki infekcija, pasižyminti dideliu savaiminio pagijimo dažniu (90 %). Didelė dalis receptų sinusitui gydyti klinikinėje praktikoje gali būti empiriniai ir išrašyti neturint bakterinio sukėlėjo patvirtinimo. Nors įrodyta, kad moksifloksacinas veiksmingas, turimų duomenų nepakanka, nes tyrimai daugiausiai buvo atliekami su palyginamuoju vaistu ir vienintelis placebo kontroliuojamas tyrimas neįrodė statistinio pranašumo prieš placebo. Atsižvelgiant į didelį sunkių ir net gyvybei grėsmingų pavojų dažnį, infekcijos, pasižyminčios dideliu savaiminio pasveikimo be antibiotikų dažniu, gydymas moksifloksacinu laikomas keliančiu susirūpinimą. Tačiau moksifloksacino naudos ir rizikos santykis gali būti teigiamas, jei ligos nepavyksta išgydyti kitais antibiotikais ar pastarųjų vartoti negalima.

Lėtinio bronchito paūmėjimas

Lėtinio bronchito paūmėjimo gydymo antibiotikais nauda buvo patvirtinta keliose publikacijose, įskaitant metaanalizę ir Cochrane centro naujausią sisteminę apžvalgą. Kai antibiotikai vartojami pagal

šià indikacijà, duomenys rodo naudà mirtingumo atžvilgiu, palyginti su placebo, ir teigiamà poveikì plaučių funkcijai. Tačiau buvo pažymėta, kad iki naujausių antibiotikų palyginamųjų tyrimų, skirtų įrodyti vaistų lygiavertiškumui, lėtinio bronchito paūmėjimo atveju nebuvo įrodytas joks antibiotikų klasės klinikinis pranašumas prieš kitas klases. Be to, daugumoje III fazės tyrimų, skirtų ne prastesnei moksifloksacino kokybei įrodyti, nebuvo vartotas rekomenduojamas pirmojo pasirinkimo vaistas. Kadangi lėtinio bronchito paūmėjimui gydyti antibiotikų pasirinkimo poveikis pacientų gydymo rezultatui išlieka neaiškus, reikia apsvarstyti skirtingų antibiotikų saugumą. Atsižvelgiant į saugumą ir į tai, kad lėtinio bronchito paūmėjimas gali būti lengva infekcija, pasižyminti dideliu savaiminio pasveikimo dažniu, kai bakterijų galima aptikti tik 50 % visų paūmėjimų atvejų, naudos ir rizikos santykį galima laikyti palankiu, jei moksifloksacinas nevartojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas.

Visuomenėje įgyta pneumonija

Klinikiniai tyrimai ir publikuoti duomenys rodo, kad moksifloksacinas paprastai yra veiksmingas vartojant jį pagal visuomenėje įgytos infekcijos indikacijà. Vertinant gydymà kitais antibiotikais ir atsparumà, kartais net pastebimas moksifloksacino pranašumas gydant visuomenėje įgytà lengvą ir vidutinio sunkumo pneumonijà, palyginti su kitais antibiotikais. Tačiau atsižvelgiant į nustatytà padidėjusį rizikos dažnį, moksifloksacinà reikėtų naudoti tik tada, kai kiti antibiotikai, paprastai rekomenduojami kaip pradinė šios infekcijos terapija, yra laikomi netinkamais.

Apžvelgdamas į išdėstytus faktus, CHMP rekomendavo apriboti preparato vartojimą iki antrojo pasirinkimo gydymo pagal vaistinių preparatų (geriamųjų formų), kurių sudėtyje yra moksifloksacino, indikacijas ir pasiūlė į preparato informacijos pakeitimus įtraukti mirtinus hepatotoksiškumo atvejus, QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksnius ir sugriežtinti perspėjimus dėl *Clostridium difficile* kolito bei buliozinių odos reakcijų.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ IR PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAS

Kadangi

Komitetas apsvarstė procedūrą, atliktą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 107 straipsnį, dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra moksifloksacino geriamųjų formų;

pagal turimus duomenis Komitetas padarė išvadà, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra moksifloksacino, geriamųjų formų naudojimo pagal aptariamąs indikacijas naudos ir rizikos santykis yra palankus antrojo pasirinkimo gydymo atveju; ūmaus bakterinio ir lėtinio bronchito paūmėjimo atveju moksifloksacinà reikėtų naudoti tik tada, kai laikomi netinkamais naudoti kiti antibiotikai, paprastai rekomenduojami pradinei šių infekcijų terapijai, arba kai jais nepavyko išgydyti infekcijos; visuomenėje įgytos pneumonijos atveju jį reikėtų naudoti tik kai kiti antibiotikai, paprastai rekomenduojami pradinei šios infekcijos terapijai, laikomi netinkamais;

pagal turimus saugumo duomenis Komitetas padarė išvadà, kad preparato informacijoje turėtų būti paminėti mirtino hepatotoksiškumo atvejai, QTc intervalo pailgėjimo rizikos veiksniai ir kad reikėtų sugriežtinti įspėjimus dėl *Clostridium difficile* kolito ir buliozinių odos reakcijų.

Todėl CHMP rekomendavo pakeisti atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra moksifloksacino, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrius (žr. III priedà).