

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS IZMAIŅĀM ZĀĻU APRAKSTOS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

MOKSIFLOKSACĪNU SATUROŠU IEKŠĶĪGI LIETOJAMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (sk. I Pielikumu)

Moksifloksacīns ir fluorhinolonu grupas antibiotika ar plašu iedarbības spektru un baktericīdām īpašībām. Eiropas Savienībā (ES) moksifloksacīna apvalkotās tabletes ir indicētas, lai ārstētu akūtu bakteriālu sinusītu (ABS), hroniska bronhīta akūtu saasinājumu (*acute exacerbation of chronic bronchitis-AECBS*), kā arī ārpus stacionāra iegūtu pneimoniju (*community acquired pneumonia-CAP*), izņemot smagus gadījumus. Terapeitiskā deva ir 400 mg dienā 7 dienas ABS gadījumā, 5-10 dienas - *AECB* un 10 dienas *CAP* gadījumā. ES moksifloksacīns ir reģistrēts visās dalībvalstīs, veicot savstarpējās atzīšanas procedūru vai arī valsts zāļu reģistrācijas procedūru.

Smaga hepatotoksicitāte, kardiotoxicitāte, ieskaitot *QTc* intervāla pagarināšanos, smagas ādas reakcijas, *Clostridium difficile* ierosināts kolīts, cīpslu un muskuļu toksicitāte (ieskaitot rabdomiolīzi) ir nozīmīgi moksifloksacīna terapijas riski, kas jau ir uzskaitīti informācijā par preparātu un kuru sastopamība tiek rūpīgi kontrolēta.

2007. gada oktobrī vērtējot 15. un 16. *PSUR* par moksifloksacīnu tika ievērotas būtiskas bažas attiecībā uz drošumu, tai skaitā dzīvību apdraudoši hepatotoksicitātes gadījumi. Tika izvērtētas visas līdz 2007. gada 30. septembrim konstatētās hepatiskās reakcijas (smagas un tādas, kas nav uzskatāmas par smagām), kā arī vispārējā moksifloksacīna terapijas ieguvuma/riska attiecība.

No 48 konstatētajiem iespējams ar moksifloksacīnu saistītajiem aknu darbības traucējumu gadījumiem, kas beidzās ar pacienta nāvi dažādu iemeslu dēļ, astoņi tika atzīti par iespējams moksifloksacīna izraisītiem letāliem hepatotoksicitātes gadījumiem. Trijos no tiem moksifloksacīnu lietoja, lai ārstētu mazāk smagas slimības (sinusītu, faringītu un akūtu bronhītu).

Šie konstatējumi un jauniegūtie dati (novērojumu un klīnisko pētījumu dati) ļāva secināt, ka smagi aknu bojājumi, lietojot moksifloksacīnu, rodas biežāk nekā lietojot salīdzināšanai lietotās zāles.

Ņemot vērā iepriekš minēto, 2008. gada 2. jūnijā Apvienotā Karaliste izsūtīja steidzamu brīdinājumu, kurā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu informēja dalībvalstis, Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) un Eiropas Komisiju (*EK*) par savu nodomu grozīt visus iekšķīgi lietojamu moksifloksacīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības, svītrojot tajās indikācijas attiecībā uz ABS un *AECB* un ierobežojot indikāciju attiecībā uz *CAP*.

CHMP izskatīja visu reģistrācijas apliecību īpašnieku (*RAĪ*) iesniegto informāciju par iekšķīgi lietojama moksifloksacīna ieguvuma riska attiecību visās minētajās indikācijās.

Moksifloksacīns ir izrādījies efektīvs visās apstiprinātajās indikācijās. Tomēr, neskatoties uz šo faktu, bažas rada zāļu drošuma profils.

CHMP atzīmēja:.

ABS

Akūts bakteriāls sinusīts (ABS) visumā nav smaga infekcija, un ir saistīta ar augstu spontānas izbeigšanās īpatsvaru (90%). Būtiska daļa klīniskajā praksē izmantoto zāļu tika izrakstītas empīriski un nepārliecinoties par bakteriālo izcelsmi. Lai gan moksifloksacīns ir izrādījies efektīvs, pieejamie dati ir ierobežoti, jo pētījumi, galvenokārt, tika veikti salīdzinot šī līdzekļa iedarbību ar citu līdzekļu iedarbību, un vienīgais placebo kontrolētais pētījums nespēja apliecināt statistisko pārkāpumu pār placebo. Bažas radīja tas, ka, ārstējot infekciju ar augstu spontānas izbeigšanās (nelietojot antibiotikas) īpatsvaru, pieaug smaga un pat dzīvību apdraudoša riska iespēja. Tomēr moksifloksacīna ieguvumu/riska attiecība var būt labvēlīga, ja citu antibiotiku lietošana ir izrādījies neveiksmīga vai šīs antibiotikas izmantot nav iespējams.

AECB

Antibiotiku terapijas lietderību, ārstējot hroniska bronhīta akūtus saasinājumus (*acute exacerbation of chronic bronchitis-AECB*) apstiprināja vairākas publikācijas, tai skaitā metaanalīze, kā arī nesen veiktais sistemātiskais pārskats, ko izstrādāja *Cochrane* centrs. Tas ļauj secināt, ka antibiotikas,

salīdzinot ar placebo, samazina mirstību, kā arī labvēlīgi ietekmē plaušu funkcijas. Tomēr tika atzīmēts, ka vēl nesēn *AECB* dēļ veiktie salīdzinošie pētījumi, kuru mērķis bija apliecināt zāļu līdzvērtību, neuzrādīja kādas antibiotiku klases pārākumu pāri citām klasēm. Turklāt lielākajā daļā III fāzes pētījumu, kas tika izstrādāti, lai parādītu, ka moksifloksacīns nav sliktāks par citām zālēm, netika izmantots ieteiktais izvēles līdzeklis. Līdz ar to, tā kā nav skaidrs, kā antibiotiku izvēle pie *AECB* ietekmē ārstēšanas iznākumu, uzmanība ir jāpievērš dažādu antibiotiku lietošanas drošuma profiliem. Ņemot vērā drošuma profilu, kā arī to, ka *AECB* var izrādīties mazāk smaga infekcija ar augstu spontānas izbeigšanās īpatsvaru un baktēriju klātbūtni tikai 50% saasinājumu gadījumos, ieguvuma un riska attiecība ir uzskatāma par labvēlīgu tikai tad, ja moksifloksacīns netiek izmantots kā pirmās kārtas līdzeklis.

CAP

Klīniskais pētījums un publikāciju dati apliecina, ka moksifloksacīns *CAP* gadījumos kopumā ir nodrošināts. Turklāt, ņemot vērā to, kādas vēl antibiotikas ir iespējams lietot, kā arī izraisītāja rezistenci, dažreiz ārstējot vieglu vai mērenu *CAP* tika konstatēts moksifloksacīna pārākums pār citiem līdzekļiem. Tomēr, ņemot vērā drošuma profilu ar lielāku apdraudējuma iespēju, moksifloksacīns būtu jālieto tikai tad, ja nav iespējams izmantot antibakteriālus līdzekļus, ar kuriem parasti iesaka sākt ārstēt šo infekciju.

Ņemot vērā iepriekšminēto, *CHMP* ieteica moksifloksacīnu saturošu zāļu (iekšķīgi lietojami preparāti) indikācijas ierobežot līdz otrās kārtas terapijai, kā arī veikt izmaiņas zāļu informācijā, iekļaujot norādi par letāliem hepatotoksicitātes gadījumiem, *QTc* intervāla pagarināšanās riska faktoriem, kā arī pastiprinot brīdinājumus par *Clostridium difficile* izraisītu kolītu un pūšļu veidošanos uz ādas.

PAMATOJUMS IZMAIŅĀM ZĀĻU APRAKSTOS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀS

Tā kā,

Komiteja ņēma vērā īstenoto procedūru atbilstoši grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu attiecībā uz iekšķīgi lietojamām moksifloksacīnu saturošām zālēm.

Ņemot vērā pieejamos datus, komiteja secināja, ka iekšķīgi lietojamu moksifloksacīnu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība apstiprinātājās un izskatīšanai pakļautajās indikācijās ir labvēlīga, ja to lieto kā otrās kārtas līdzekli. *ABS* un *AECB* gadījumos moksifloksacīns jālieto tikai tad, ja antibakteriālos līdzekļus, ar kuriem parasti iesaka sākt ārstēt šo slimību, izmantot nav iespējams vai arī, ja ar šiem līdzekļiem nevarēja izārstēt infekciju. *CAP* gadījumos šīs zāles jālieto tikai tad, ja nav iespējams izmantot antibakteriālos līdzekļus, ar kuriem parasti iesaka sākt šīs slimības ārstēšanu.

Ņemot vērā pieejamos datus par drošumu, komiteja secināja, ka zāļu informācijā ir jāmin letāli hepatotoksicitātes gadījumi, *QTc* intervāla pagarināšanās riska faktori, un ir jāpastiprina brīdinājumi par *Clostridium difficile* izraisītu kolītu un pūšļu veidošanos uz ādas.

Līdz ar to *CHMP* ieteica veikt izmaiņas moksifloksacīnu saturošu zāļu attiecīgajos zāļu aprakstu un lietošanas pamācību apakšpunktos (skatīt III pielikumu).