

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH MOKSYFLOKSACYNĘ W FORMIE DOUSTNEJ (zob. aneks I)

Moksyfloksacyna jest antybiotykiem fluorochinolonowym o szerokim spektrum aktywności bakteriobójczej. Na terenie Unii Europejskiej (UE) stosowanie powlekanych tabletek moksyfloksacyny wskazane jest w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc z wyjątkiem postaci ciężkich. Stosowane dawki to: 400 mg/d przez 7 dni w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok, 5-10 dni w zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz przez 10 dni w pozaszpitalnym zapaleniu płuc. W UE na terenie wszystkich państw członkowskich moksyfloksacyna posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie procedury wzajemnego uznania lub procedur krajowych.

Zidentyfikowane poważne zagrożenia związane ze stosowaniem moksyfloksacyny przedstawione zostały w informacji o produkcie i podlegają ścisłej obserwacji: poważne działanie hepatotoksyczne, kardiotoxyczność łącznie z wydłużeniem odstępu QTc, ciężkie reakcje skórne, zapalenie okrzężnicy związane z zakażeniem *Clostridium difficile* oraz toksyczność w stosunku do ścięgien i mięśni (również przypadki rhabdomyolizy).

Ocena 15. i 16. raportu PSUR przeprowadzona w październiku 2007 roku pozwoliła na zidentyfikowanie głównych zagrożeń związanych ze stosowaniem moksyfloksacyny z uwzględnieniem zagrażających życiu przypadków hepatotoksyczności. Przeprowadzono przegląd wszystkich reakcji ze strony wątroby (ciężkich i nie), które wystąpiły do 30 września 2007 roku oraz ogólną ocenę stosunku korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem moksyfloksacyny.

Spośród 48 rozpoznanych przypadków zaburzeń czynności wątroby potencjalnie związanych ze stosowaniem moksyfloksacyny zakończonych zgonem z jakiegokolwiek przyczyny w 8 przypadkach podejrzewano wystąpienie hepatotoksyczności wywoływanej przez moksyfloksacyne. W 3 przypadkach moksyfloksacyne stosowano z innymi niż poważne wskazania (np. zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie gardła oraz ostre zapalenie oskrzeli).

Wyniki te oraz dodatkowe dostępne dane (badania obserwacyjne oraz badania kliniczne) sugerowały częstsze występowanie poważnych uszkodzeń wątroby podczas leczenia moksyfloksacyną w porównaniu z innymi preparatami.

Na tej podstawie w dniu 2 czerwca 2008 roku Wielka Brytania wprowadziła szybką procedurę ostrzegawczą powiadamiając państwa członkowskie, Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Komisję Europejską zgodnie z art. 107 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami o zamiarze wprowadzenia zmian dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich preparatów leczniczych zawierających moksyfloksacyne stosowanych w formie doustnej w postaci usunięcia wskazań do stosowania w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok i zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz ograniczenia wskazań do stosowania w pozaszpitalnym zapaleniu płuc.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich informacji przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dotyczące stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem moksyfloksacyny z tych wskazań.

Moksyfloksacyna wykazała swoją skuteczność we wszystkich spośród omawianych wskazań. Niemniej jednak, profil bezpieczeństwa tego produktu jest niepokojący.

CHMP odnotował, co następuje:

Ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa

Ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa jest zazwyczaj łagodnym zakażeniem związanym z wysokim odsetkiem samoistnych wyleczeń (90%). Stosowanie moksyfloksacyny w praktyce

klinicznej podczas leczenia zapalenia zatok w większości przypadków może być empiryczne, bez potwierdzenia etiologii bakteryjnej. Pomimo że wykazano skuteczność moksyfloksacyny, dostępne dane ograniczone są do badań głównie porównujących ją z innymi lekami, a w jedynym badaniu porównawczym z użyciem placebo nie udało się wykazać statystycznie istotnej wyższości moksyfloksacyny w stosunku do placebo. Uznano za ważne uwzględnienie faktu dużej częstości występowania poważnych, a nawet zagrażających życiu powikłań związanych z leczeniem zakażeń wykazujących wysoki odsetek samoistnych wyleczeń bez stosowania antybiotyków. Jednakże w sytuacjach, gdy stosowanie innych antybiotyków zawiodło, bądź jest przeciwwskazane, stosunek korzyści do zagrożeń dla preparatów moksyfloksacyny jest pozytywny.

Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli

Korzyści wynikające ze stosowania antybiotykoterapii w przypadkach zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli potwierdzone są publikacjami obejmującymi również metaanalizy oraz ostatnio przeprowadzony przez Cochrane Centre przegląd systematyczny. Wskazują one na korzyści w zakresie śmiertelności związane ze stosowaniem antybiotyków w porównaniu z placebo oraz na pozytywny wpływ na czynność płuc. Zauważono jednak, że również ostatnio przeprowadzone badania porównujące różne sposoby antybiotykoterapii w leczeniu zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli zaprojektowane w celu wykazania równorzędności różnych produktów leczniczych nie wykazały klinicznej przewagi nad innymi żadnej z grup antybiotyków. Ponadto w większości badań III fazy zaprojektowanych tak, aby wykazywały porównywalność moksyfloksacyny z innymi lekami nie stosowano antybiotykoterapii stanowiącej leczenie z wyboru. Zatem, ze względu na to, że wpływ wyboru antybiotyku na wynik leczenia zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli pozostaje niejasny, podczas wyboru rodzaju leczenia należy uwzględnić profil bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych. Zgodnie z profilem bezpieczeństwa oraz uwzględniając fakt, że zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli może nie przebiegać w postaci ciężkiego zakażenia i wykazywać duży odsetek samoistnych wyleczeń charakteryzując się dodatnim wynikiem posiewu w kierunku bakterii jedynie w 50% przypadków, stosunek korzyści do zagrożeń można uznać za pozytywny, tylko gdy moksyfloksacynę stosuje się nie jako pierwszą linię leczenia.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Wyniki badań klinicznych oraz opublikowane dane wskazują, że stosowanie moksyfloksacyny jest ogólnie korzystne w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Biorąc również pod uwagę inne dostępne antybiotyki oraz oporność drobnoustrojów, w niektórych przypadkach leczenie moksyfloksacyną wykazuje przewagę w leczeniu łagodnych do umiarkowanych postaci pozaszpitalnego zapalenia płuc nad innymi sposobami terapii. Uwzględniając jednakże profil bezpieczeństwa oraz zaobserwowaną zwiększoną częstość występowania zagrożeń związanych ze stosowaniem moksyfloksacyny, lek ten powinien być używany jedynie w przypadkach, gdy zastosowanie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu zakażenia uważane jest za nieodpowiednie.

W świetle powyższych rozważań CHMP zalecił ograniczenie wskazań do stosowania moksyfloksacyny do 2-iej linii leczenia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających moksyfloksacynę (w postaci doustnej) oraz wprowadzenie odpowiednich zmian w ulotce dla pacjenta. Powinny one uwzględniać przypadki hepatotoksyczności prowadzącej do zgonu, czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc oraz podkreślać ostrzeżenia dotyczące rozwoju zapalenia okrężnicy związanego z zakażeniem *Clostridium difficile* i pęcherzowych reakcji skórnych.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

Komitety uwzględnił procedurę określoną na mocy art. 107 dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami, dotyczącą produktów leczniczych zawierających moksyflokscynę w postaci doustnej.

W świetle dostępnych danych Komitet podsumował, że stosunek korzyści do ryzyka dotyczący stosowania produktów leczniczych zawierających moksyflokscynę w postaci doustnej w analizowanych wskazaniach jest pozytywny, jeśli zaleca się moksyflokscynę jako leczenie drugiej linii. W przypadku ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych oraz zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli produkty lecznicze zawierające moksyflokscynę należy stosować jedynie w przypadkach, gdy zastosowanie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu zakażeń uważane jest za nieodpowiednie lub gdy terapia ta zastosowana była bez powodzenia w wyleczeniu zakażenia. W odniesieniu do pozaszpitalnego zapalenia płuc produkty lecznicze zawierające moksyflokscynę należy stosować jedynie w przypadkach, gdy zastosowanie innych środków przeciwbakteryjnych zazwyczaj zalecanych w początkowym leczeniu tego typu zakażenia uważane jest za nieodpowiednie.

W świetle dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa Komitet stwierdził, że w informacji o produkcie należy uwzględnić występowanie zakończonych zgonem przypadków hepatotoksyczności, czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc oraz podkreślić ostrzeżenia dotyczące zapalenia okrężnicy związanego z zakażeniem *Clostridium difficile* i pęcherzowych reakcji skórnych.

CHMP zalecił wprowadzenie zmian do odnośnych punktów charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta, dotyczących produktów leczniczych zawierających moksyflokscynę (zob. aneks III).