

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIA ZMIEN A DOPLNENÍ SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PERORÁLNYCH FORIEM LIEKOV OBSAHUJÚCICH MOXIFLOXACÍN (pozri Prílohu I)

Moxifloxacín je fluorochinolónové antibiotikum so širokým spektrom aktivity a baktericídny pôsobením. Moxifloxacín, filmom obalené tablety, sú v Európskej únii (EÚ) indikované na liečbu akútnej bakteriálnej sínusitídy (ABS), akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy (AECB) a komunitne získanej pneumónie (CAP) (okrem ťažkých prípadov), v dávke 400 mg denne počas 7 dní pre ABS, 5 – 10 dní pre AECB a počas 10 dní pre CAP. V EÚ je moxifloxacín schválený vo všetkých členských štátoch prostredníctvom vzájomného uznávania alebo národného postupu.

Ťažká hepatotoxicita, kardiálna toxicita vrátane predĺženia intervalu QTc, vážne kožné reakcie, kolitída spojená s mikroorganizmom *Clostridium difficile*, toxicita šliach a svalov (vrátane rabdomyolýzy) sú vážne identifikované riziká liečby moxifloxacínom, ktoré už boli opísané v informácii o lieku (PI) a v rámci dôkladného sledovania.

Hodnotenie 15. a 16. PSUR (periodický rozbor bezpečnosti lieku) v októbri 2007 identifikovalo dôležité bezpečnostné výhrady k moxifloxacínu vrátane život ohrozujúcich prípadov hepatotoxicity. Bolo vykonané kumulatívne posúdenie všetkých prípadov reakcií pečene (vážnych aj nie vážnych) do 30. septembra 2007 a celkové hodnotenie pomeru prínosu a rizík liečby moxifloxacínom.

Z celkového počtu 48 identifikovaných prípadov porúch pečene, ktoré možno súviseli s moxifloxacínom a ktoré mali fatálny následok z akejkoľvek príčiny, bolo 8 podozrivých prípadov fatálnej hepatotoxicity vyvolanej moxifloxacínom. V 3 z týchto prípadov bol moxifloxacín použitý na liečbu menej závažných indikácií (sínusitída, faryngitída a akútna bronchitída).

Tieto nálezy a ďalšie dostupné údaje (pozorovania štúdiá a klinické skúšania) naznačovali, že závažné poškodenia pečene sa častejšie vyskytli pri moxifloxacíne ako pri komparátoroch.

Na základe uvedených skutočností Veľká Británia vydala 2. júna 2008 rýchle varovanie informujúce členské štáty, Európsku agentúru pre lieky (EMA) a Európsku komisiu (EK) v súlade s článkom 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, o svojom zámere zmeniť povolenie na uvedenie na trh pre všetky perorálne formy liekov s obsahom moxifloxacínu tak, aby boli vyňaté indikácie ABS a AECB a aby bola obmedzená indikácia CAP.

Výbor CHMP posúdil všetky informácie, ktoré boli dodané držiteľmi povolení na uvedenie na trh, o pomere prínosu a rizík perorálneho moxifloxacínu pri vymenovaných indikáciách.

Moxifloxacín preukázal účinnosť u všetkých schválených indikácií. Bez ohľadu na túto skutočnosť s bezpečnostným profilom lieku sú spojené obavy.

Výbor CHMP poznamenal:

ABS

ABS je vo všeobecnosti nezávažná infekcia spojená s vysokou mierou spontánneho vyliečenia (90 %). Veľký podiel predpisov na sínusitídu v klinickej praxi môže byť empirický a bez potvrdenia o bakteriálnom pôvode. Hoci sa ukázalo, že moxifloxacín je účinný, dostupné údaje sú obmedzené, keďže štúdie boli vykonané najmä proti komparátorom a jediná štúdia kontrolovaná voči placebo nebola úspešná pri dokazovaní štatistickej superiority oproti placebo. Ak sa zvažil vyšší výskyt vážnych a život ohrozujúcich rizík pri liečbe infekcie, ktorá má vysokú mieru spontánneho vyliečenia bez antibiotík, obavy boli na mieste. Pomer prínosu a rizika moxifloxacínu však môže byť priaznivý, ak zlyhá iná liečba antibiotikami, alebo sa táto nedá použiť.

AECB

Prínos antibiotickej liečby AECEB bol podporený niekoľkými publikáciami vrátane metaanalýzy a nedávnym systematickým hodnotením z Cochrane Centre, ktoré naznačuje priaznivý pomer mortality pri použití antibiotík v tejto indikácii v porovnaní s placebom a priaznivý účinok na funkciu pľúc. Bolo však poznamenané, že až donedávna komparatívne skúšania antibiotík pri AECEB určené na preukázanie ekvivalencie medzi liekmi neukázali klinickú nadradenosť žiadnej skupiny antibiotík nad inou. Navyše, väčšina štúdií vo fáze III určených na preukázanie, že moxifloxacin nie je menejcenný, nepoužila odporúčanú zvolenú látku. Preto, keďže vplyv výberu antibiotickej terapie pri AECEB na výsledok pre pacientov zostáva nejasný, bezpečnostný profil rôznych antibiotických možností sa musí zvažovať. Zhodne s bezpečnostným profilom a uvažovaním, že AECEB môže byť menej závažnou infekciou s vysokou mierou spontánneho vyliečenia, pre ktorú sa baktérie dajú nájsť len v 50 % všetkých exacerbácií, pomer prínosu a rizík sa dá považovať za priaznivý len vtedy, ak sa moxifloxacin nepoužíva ako liečba prvej línie.

CAP

Klinické skúšanie a publikované údaje naznačujú, že moxifloxacin je všeobecne v indikácii CAP prínosom. Ďalej, ak sa berie do úvahy iná liečba antibiotikami, ktorá je dostupná, a rezistencia, niekedy sú pozorované výhody nad inými terapiami v liečbe CAP miernej až strednej závažnosti. No pri zvážení bezpečnostného profilu s pozorovaným zvýšeným výskytom rizík, moxifloxacin by sa mal použiť len vtedy, ak sa považuje za neprimerané použiť antibakteriálne látky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu tejto infekcie.

Z hľadiska uvedených faktov výbor CHMP odporučil obmedzenie pre lieky (perorálna forma) s obsahom moxifloxacinu na liečbu 2. línie v indikáciách a ďalšie úpravy do PI tak, aby zahŕňali prípady fatálnej hepatotoxicity, rizikové faktory pre predĺženie intervalu QTc a sprísnenie upozornení o kolitíde spojenjej s mikroorganizmom *Clostridium difficile* a kožných reakcií so vznikom pľuzgierov.

ODÔVODNENIA ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

Výbor posúdil postup vykonaný podľa článku 107 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky s obsahom moxifloxacinu v perorálnych formách.

Na základe dostupných údajov výbor usúdil, že pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich moxifloxacin v perorálnych formách pri schválených indikáciách, ktoré boli posudzované, je priaznivý ako indikácia druhej línie. Pri ABS a AECEB sa moxifloxacin má použiť len vtedy, ak sa považuje za nevhodné použiť antibiotické látky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií, alebo ak zlyhala liečba tejto infekcie týmito antibiotikami. Pri CAP sa má používať len vtedy, ak sa považuje za nevhodné použiť antibiotické látky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu tejto infekcie.

Výbor na základe dostupných bezpečnostných údajov usúdil, že prípady fatálnej hepatotoxicity, rizikové faktory pre predĺženie intervalu QTc sa majú odraziť v informácii o lieku a že majú byť sprísnené upozornenia o kolitíde spojenjej s mikroorganizmom *Clostridium difficile* a kožných reakciách so vznikom pľuzgierov.

Výbor CHMP ako dôsledok toho odporučil zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov pre lieky obsahujúce moxifloxacin (pozri prílohu III).