

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA PERORALNIH ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO UČINKOVINO MOKSIFLOKSACIN (glejte Dodatek I)

Moksifloksacin je fluorokinolonski antibiotik širokega spektra delovanja in protibakterijskim učinkovanjem. V Evropski uniji (EU) so filmsko obložene tablete, ki vsebujejo moksifloksacin, indicirane za zdravljenje akutnega bakterijskega vnetja obnosnih votlin (sinuzitis, vnetje paranazalnih sinusov) (ABS), akutne eksacerbacije (nenadnega poslabšanja) kroničnega bronhitisa in pljučnice, pridobljene v domačem okolju, razen hudih oblik, z odmerkom 400 mg na dan 7 dni za zdravljenje akutnega bakterijskega vnetja obnosnih votlin, 5–10 dni za zdravljenje akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa in 10 dni za zdravljenje pljučnice, pridobljene v domačem okolju. Moksifloksacin je s postopkom medsebojnega priznavanja ali nacionalnim postopki pridobil dovoljenje za promet v vseh državah članicah Evropske unije.

Med najpomembnejša ugotovljena tveganja, povezana z zdravljenjem z moksifloksacinom, ki so že opisana in navedena v navodilu za uporabo ter so pozorno nadzorovana, spadajo hude oblike hepatotoksičnosti, srčna toksičnost, vključno s podaljšanim intervalom QTc (specifična nenormalnost v EKG-ju), hude kožne reakcije, kolitis (vnetje sluznice debelega črevesja), povezan s *Clostridium difficile*, in toksičnost kit in mišic (vključno z rabdomiolizo).

V oktobru 2007 je potekalo ocenjevanje 15. in 16. poročila o varnosti zdravil z moksifloksacinom, ki je razkrilo velike zadržke glede varnosti uporabe moksifloksacina, vključno z življenjsko nevarnimi primeri hepatotoksičnosti. Izveden je bil celovit pregled vseh reakcij jeter (hudih in manj hudih) do 30. septembra 2007 ter splošna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri zdravljenju z moksifloksacinom.

Skupaj je bilo ugotovljenih 48 primerov motenj delovanja jeter s smrtnim izidom, pri katerih obstaja možnost, da so povezani z uporabo moksifloksacina, za 8 primerov pa obstaja možnost, da je moksifloksacin povzročil smrtno hepatotoksičnost. Pri treh izmed teh primerov je bil moksifloksacin uporabljen za zdravljenje manj hudih indikacij (sinuzitisa, faringitisa in akutnega bronhitisa).

Te ugotovitve in dodatni razpoložljivi podatki (opazovalne študije in klinični preskusi) kažejo, da se hude poškodbe jeter pojavljajo pogosteje pri zdravljenju z moksifloksacinom kot pri drugih primerjalnih zdravilih.

Na podlagi navedenega je Velika Britanija dne 2. junija 2008 izdala nujno opozorilo, s katerim je druge države članice, Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Evropsko komisijo (EK) v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, obvestila, da namerava spremeniti dovoljenje za promet za vse peroralne pripravke za zdravila, ki vsebujejo moksifloksacin, in sicer izbris indikacij akutnega bakterijskega vnetja obnosnih votlin, akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa ter omejitev indikacije za pljučnico, pridobljeno v domačem okolju.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je preučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, o razmerju med koristmi in tveganji pri peroralnem moksifloksacinom pri zgoraj navedenih indikacijah.

Moksifloksacin je pokazal učinkovitost pri zdravljenju vseh potrjenih indikacij. Kljub temu pa pri varnostnem profilu tega zdravila obstajajo zadržki.

CHMP je menil:

Akutno bakterijsko vnetje obnosnih votlin

Akutno bakterijsko vnetje obnosnih votlin ni huda okužba in je povezana z visoko stopnjo spontanega okrevanja (90 %). Velik delež predpisanih receptov za sinuzitis v klinični praksi je lahko empiričen in brez potrditve bakterijskega izvora. Čeprav se je moksifloksacin izkazal kot učinkovit, so razpoložljivi podatki omejeni, saj so bile študije predvsem izvedene v primerjavi z drugimi primerjalnimi zdravili, edina študija s placebo kontrolnimi skupinami pa ni uspela dokazati statistično boljših rezultatov v

primerjavi s placebom. Glede na visoko pojavnost resnih in celo življenjsko nevarnih tveganj pri zdravljenju okužb, za katere je značilna visoka stopnja spontanega okrevanja brez uporabe antibiotikov, je zaskrbljujoča. Kljub temu pa je razmerje med koristmi in tveganji uporabe moksifloksacina lahko pozitivno, kadar ni mogoče uporabiti druge terapije z antibiotiki ali pa so druge terapije neuspešne.

Akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa

Korist antibiotičnega zdravljenja akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa je bila podprta v več publikacijah, vključno z meta analizo, in z nedavno objavljenim sistematskim poročilom centra Cochrane Centre, ki nakazuje korist glede smrtnosti pri uporabi antibiotikov za navedene indikacije v primerjavi s placebom in ugoden učinek na delovanje pljuč. Kljub temu pa je treba opozoriti, da do nedavnega nobene primerjalne študije v zvezi z akutno eksacerbacijo kroničnega bronhitisa, zasnovane za potrditev enakovrednosti zdravil, niso pokazale klinične superiornosti katere koli skupine antibiotikov nad drugimi. Poleg tega pa pri večini študij faze III, zasnovanih za enakovrednost moksifloksacina, ni bila uporabljena priporočena izbirna učinkovina. Ker vpliv izbire antibiotične terapije pri zdravljenju akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa na bolnika ni povsem jasen, je treba preučiti varnostni profil različnih antibiotičnih terapij. V skladu z varnostnim profilom in glede na to, da je lahko akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa manj huda okužba, z visoko stopnjo spontanega okrevanja, pri kateri so bakterije prisotne v 50 % primerov vseh eksacerbacij, je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi moksifloksacina pozitivno le v primeru, kadar ni uporabljeno kot primarna izbira zdravljenja.

Pljučnica, pridobljena v domačem okolju

Klinični preskusi in objavljeni podatki kažejo, da je moksifloksacin pri zdravljenju pljučnice, pridobljene v domačem okolju, na splošno koristen. Poleg tega se ob upoštevanju druge razpoložljive antibiotične terapije in odpornosti občasno pri zdravljenju blagih ali zmernih pljučnic, pridobljenih v domačem okolju, kažejo jasne prednosti pri uporabi moksifloksacina v primerjavi z drugimi zdravili. Vendar pa bi se moksifloksacin moral glede na varnostni profil z opaženo večjo pojavnostjo tveganja uporabljati le v primerih, kadar uporaba drugih protibakterijskih učinkovin, ki se običajno priporočajo za osnovno zdravljenje takšnih infekcij, ni ustrezna.

CHMP je v skladu z zgoraj navedenim priporočil omejitev na sekundarno zdravljenje z zdravili (peroralnimi pripravki), ki vsebujejo moksifloksacin, in dodatna dopolnila navodila za uporabo, ki naj vključujejo smrtne primere hepatotoksičnosti, dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc in močnejša opozorila za uporabo pri zdravljenju kolitisa, povezanega s *Clostridium difficile*, in buloznih kožnih reakcij.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor je preučil napotitev v skladu s členom 107 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila s peroralnimi pripravki, ki vsebujejo moksifloksacin.

Na podlagi razpoložljivih podatkov je Odbor zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravil s peroralnimi pripravki, ki vsebujejo moksifloksacin, pri odobrenih indikacijah, ki so predmet revizije, pozitivno pri sekundarnem indiciranju. Pri akutnem bakterijskem vnetju obnosnih votlin in akutni eksacerbaciji kroničnega bronhitisa se moksifloksacin uporablja le, kadar je uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo pri začetnem zdravljenju teh okužb, neustrezna ali kadar ta niso uspešno pozdravila okužbe. Pri pljučnici, pridobljeni v domačem okolju, se moksifloksacin uporablja le v primerih, kadar uporaba drugih protibakterijskih učinkovin, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje takšnih okužb, ni ustrezna.

Glede na razpoložljive podatke o varnosti je Odbor zaključil, da je treba smrtne primere hepatotoksičnosti in dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QTc vključiti v navodilo za uporabo ter da je treba povečati opozorila za uporabo pri zdravljenju kolitisa, povezanega s *Clostridium difficile*, in buloznih kožnih reakcij.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je posledično priporočil dopolnitev ustreznih poglavij povzetka o glavnih značilnostih zdravila in navodila za uporabo za zdravila, ki vsebujejo moksifloksacin (glejte Dodatek III).