

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGGSSEDLEN FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ORALE FORMULERINGER AF MOXIFLOXACIN-HOLDIGE LÆGEMIDLER (se bilag I)

Moxifloxacin er et fluoroquinolont antibiotikum med bredspektret aktivitet og baktericid virkning. I Den Europæiske Union (EU) er filmovertrukne moxifloxacin-tabletter indiceret til behandling af akut bakteriel bihulebetændelse (ABS), akut forværret kronisk bronkitis (AECB) og lungebetændelse erhvervet uden for hospital (CAP) – med undtagelse af svære tilfælde – med en dosis på 400 mg dagligt i 7 dage mod ABS, 5-10 dage mod AECB og 10 dage mod CAP. I EU er moxifloxacin godkendt i alle medlemsstater via proceduren for gensidig anerkendelse eller nationale procedurer.

Alvorlig hepatoksicitet, kardiotoxicitet, herunder forlænget QTc-interval, alvorlige hudreaktioner, *Clostridium difficile*-associeret kolitis, sene- og muskeltoksicitet (herunder rhabdomyolyse) er vigtige identificerede risici ved behandling med moxifloxacin, som allerede er beskrevet i produktoplysningerne, og som overvåges nøje.

I oktober 2007 blev der ved vurderingen af den 15. og 16. PSUR for moxifloxacin identificeret store sikkerhedsproblemer, herunder livstruende tilfælde af hepatotoksicitet. Der blev udført en samlet evaluering frem til 30. september 2007 af alle hepatiske bivirkninger (alvorlige og ikke-alvorlige) og en samlet vurdering af benefit/risk-forholdet for moxifloxacin-behandling.

Ud af et samlet antal på 48 identificerede tilfælde af mulige moxifloxacin-relaterede leverlidelser med dødelig udgang uanset årsag, blev 8 tilfælde mistænkt for at være moxifloxacin-induceret fatal hepatotoksicitet. I tre af disse tilfælde blev moxifloxacin benyttet til behandling af mindre alvorlige indikationer (bihulebetændelse, faryngitis og akut bronkitis).

Disse fund og yderligere tilgængelige data (observationelle undersøgelser og kliniske undersøgelser) tydede på, at alvorlige leverskader forekom hyppigere med moxifloxacin end med komparatorerne.

På baggrund af ovenstående udsendte Det Forenede Kongerige en varslingsmeddelelse, som i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, informerede medlemsstaterne, Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Kommissionen om dets beslutning om at ændre markedsføringstilladelserne for alle orale formuleringer af moxifloxacin-holdige lægemidler for at fjerne indikationen til behandling af ABS og AECB og begrænse indikationen til behandling af CAP.

CHMP gennemgik alle de oplysninger, som indehaverne af markedsføringstilladelserne havde indsendt om benefit/risk-forholdet for oral moxifloxacin til de ovenstående indikationer.

Det har vist sig, at moxifloxacin har en effekt til alle de godkendte indikationer. På trods af dette giver produktets sikkerhedsprofil anledning til bekymring.

CHMP bemærkede:

ABS

ABS er generelt en ikke-alvorlig infektion, der forbindes med en høj grad af spontan helbredelse (90 %). En væsentlig andel af recepterne ved bihulebetændelse i klinisk praksis kan være empirisk og uden bekræftelse af bakteriel oprindelse. Selv om moxifloxacin har vist sig at have en effekt, er mængden af tilgængelige data begrænset, da der hovedsagligt er udført undersøgelser imod komparatorer, og det lykkedes ikke ved den eneste placebo-kontrollerede undersøgelse at påvise statistisk overlegenhed i forhold til placebo. Den højere forekomst af alvorlige og sågar livstruende risici ved behandling af en infektion, som har en høj forekomst af spontan helbredelse uden antibiotika, blev anset for at give anledning til bekymring. Benefit/risk-forholdet for moxifloxacin kan dog være positivt, hvis anden antibiotikabehandling ikke har vist resultat eller ikke kan anvendes.

AECB

Fordelen ved antibiotisk behandling af AECB blev understøttet af adskillige publikationer, herunder en metaanalyse, og af en nylig systematisk gennemgang fra Cochrane Centre, som antyder nedsat

dødelighed ved brug af antibiotika til denne indikation sammenlignet med placebo og en gavnlig virkning for lungefunktionen. Det blev dog bemærket, at der ved sammenlignende undersøgelser af anvendt antibiotika foretaget af AECS, der er designet til at vise ækvivalensen mellem lægemidler, indtil for nylig ikke er påvist klinisk overlegenhed i nogen klasse af antibiotika i forhold til de øvrige. Ydermere benyttede de fleste af de fase III-undersøgelser, som var designet til at påvise, at moxifloxacin ikke vare ringere, ikke det anbefalede foretrukne stof. Eftersom virkningen på patienterne af valget af en behandling med antibiotika mod AECS fortsat er uklar, skal sikkerhedsprofilen for de forskellige valgmuligheder for antibiotikabehandling tages i betragtning. I overensstemmelse med sikkerhedsprofilen og i betragtning af, at AECS kan være en mindre alvorlig infektion med en høj grad af spontan helbredelse, og for hvilken der kun i 50 % af tilfældene kan findes bakterier, kan benefit/risk-forholdet kun være positivt, hvis moxifloxacin ikke er den behandlingsmulighed, der vælges først.

CAP

De kliniske undersøgelser og publicerede data tyder på, at moxifloxacin generelt har fordele ved indikationen CAP. Hvis andre antibiotiske behandlinger og resistens tages i betragtning, er der i nogle tilfælde desuden observeret fordele i forhold til andre behandlinger i behandlingen af CAP-tilfælde af lav til moderat sværhed. Hvis man tager sikkerhedsprofilen for den observerede øgede risikoforøkomst i betragtning, bør moxifloxacin dog kun benyttes, hvis det vurderes uhensigtsmæssigt at benytte de antibakterielle stoffer, der almindeligvis anbefales til indledende behandling af denne infektion.

På baggrund af ovenstående oplysninger anbefalede CHMP begrænsning af andetvalgsbehandling ved indikationer for moxifloxacin-holdige lægemidler (oral formulering) og yderligere ændringer i produktoplysningerne, sådan at den også omfatter tilfælde af hepatotoksicitet, risikofaktorer for forlænget QTc-interval, og styrkelse af advarslerne mod *Clostridium difficile*-associeret kolitis og bulløse hudreaktioner.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE OG INDLÆGSSEDLERNE

Ud fra følgende betragtninger:

Udvalget fulgte proceduren i artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler, der indeholder moxifloxacin i orale formuleringer.

På basis af de tilgængelige oplysninger konkluderede udvalget, at det foreliggende benefit/risk-forhold for moxifloxacin-holdige lægemidler i orale formuleringer til de pågældende godkendte indikationer er tilfredsstillende som andetvalgsindikationer. Ved ABS og AECS bør moxifloxacin kun benyttes, hvis det vurderes uhensigtsmæssigt at benytte antibakterielle stoffer, der almindeligvis anbefales til indledende behandling af disse infektioner, eller hvis disse ikke har afhjulpet infektionen. Ved CAP bør det kun benyttes, hvis det vurderes uhensigtsmæssigt at benytte antibakterielle stoffer, der almindeligvis anbefales til indledende behandling af denne infektion.

På baggrund af de tilgængelige sikkerhedsdata konkluderede udvalget, at tilfælde af fatal hepatotoksicitet, risikofaktorer for forlænget QTc-interval skal afspejles i produktoplysningerne, og at advarslerne om *Clostridium difficile*-associeret kolitis og bulløse hudreaktioner skal styrkes.

CHMP anbefalede derfor, at der blev foretaget ændringer i de relevante afsnit af produktresuméerne og indlægssedlerne for de lægemidler, der indeholder moxifloxacin (se bilag III).