

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ORALEN DARREICHUNGSFORMEN VON ARZNEIMITTELN, DIE MOXIFLOXACIN ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Moxifloxacin ist ein Fluorchinolon-Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum und bakterizider Wirkung. In der Europäischen Union (EU) sind Moxifloxacin Filmtabletten für die Behandlung der akuten bakteriellen Sinusitis (ABS), der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis (AECB) und der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) mit Ausnahme von schweren Fällen in der Dosis von 400 mg täglich für 7 Tage bei ABS, 5-10 Tage bei AECB und 10 Tage bei CAP angezeigt. Moxifloxacin ist in der EU in allen Mitgliedstaaten gemäß dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder durch nationales Verfahren zugelassen.

Erhebliche Risiken der Behandlung mit Moxifloxacin, die bereits in der Produktinformation (PI) beschrieben und streng überwacht werden, sind schwere Hepatotoxizität, kardiale Toxizität, einschließlich Verlängerung des QTc-Intervalls, schwere Hautreaktionen, *Clostridium-difficile*-assoziierte Kolitis, Sehnen- und Muskeltoxizität (einschließlich Rhabdomyolyse).

Im Oktober 2007 ergab die Bewertung des 15. und 16. PSUR für Moxifloxacin große Sicherheitsbedenken, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle von Hepatotoxizität. Es wurde eine Gesamtüberprüfung aller hepatischen Reaktionen (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) bis zum 30. September 2007 und eine allgemeine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Behandlung mit Moxifloxacin durchgeführt.

Acht von insgesamt 48 ermittelten Fällen von möglicherweise mit Moxifloxacin im Zusammenhang stehenden Lebererkrankungen mit tödlichem Ausgang beliebiger Ursache waren Verdachtsfälle für eine durch Moxifloxacin induzierte tödliche Hepatotoxizität. In 3 dieser Fälle wurde Moxifloxacin zur Behandlung weniger schwerer Indikationen (Sinusitis, Pharyngitis und akute Bronchitis) eingesetzt.

Diese Befunde und weitere verfügbare Daten (Beobachtungsstudie und klinische Prüfungen) deuteten darauf hin, dass schwerwiegende Leberschädigungen unter Moxifloxacin häufiger auftraten als unter Vergleichsmedikamenten.

Daraufhin gab das Vereinigte Königreich am 2. Juni 2008 eine Schnellwarnung heraus und informierte die Mitgliedstaaten, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung über seine Absicht, die Genehmigung für das Inverkehrbringen aller oralen Darreichungsformen von Arzneimitteln, die Moxifloxacin enthalten, zu ändern, um die Indikationen ABS und AECB zu streichen und die Indikation CAP einzuschränken.

Der CHMP prüfte sämtliche Informationen, die von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Bilanz der Vorteile und Risiken von oralem Moxifloxacin bei den oben genannten Indikationen vorgelegt wurden.

Moxifloxacin hat sich bei allen zugelassenen Indikationen als wirksam erwiesen. Ungeachtet dieser Tatsache ist das Sicherheitsprofil des Arzneimittels jedoch besorgniserregend.

Der CHMP stellte Folgendes fest:

ABS

Die ABS ist im Allgemeinen eine nicht schwerwiegende Infektion mit hohen Spontanheilungsraten (90 %). Ein wesentlicher Teil der Verordnungen wegen Sinusitis scheint in der klinischen Praxis auf empirischer Basis und ohne Bestätigung einer bakteriellen Ursache zu erfolgen. Moxifloxacin hat sich zwar als wirksam erwiesen, doch die verfügbaren Daten sind begrenzt, weil vor allem Studien mit Vergleichspräparaten durchgeführt wurden und die einzige placebokontrollierte Studie statistisch keine Überlegenheit gegenüber dem Placebo zeigte. Die höhere Inzidenz von schwerwiegenden und sogar lebensbedrohlichen Risiken bei der Behandlung einer Infektion, die ohne Antibiotikatherapie

eine hohe Spontanheilungsrate hat, wurde als besorgniserregend betrachtet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Moxifloxacin könnte jedoch günstig sein, wenn andere Antibiotikatherapien versagt haben oder nicht angewendet werden können.

AECB

Der Nutzen einer antibiotischen Behandlung der AECB wurde durch verschiedene Veröffentlichungen gestützt, u. a. eine Metaanalyse sowie eine kürzliche systematische Übersicht des Cochrane-Zentrums, die auf einen Mortalitätsvorteil der Anwendung von Antibiotika bei dieser Indikation im Vergleich zu Placebo sowie eine günstige Wirkung auf die Lungenfunktion hinweist. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass bis vor kurzem in Vergleichsstudien mit Antibiotika bei AECB, die eine Äquivalenz zwischen Arzneimitteln aufzeigen sollten, keine klinische Überlegenheit irgendeiner Klasse von Antibiotika gegenüber einer anderen belegt wurde. Außerdem verwendeten die meisten Phase-III-Studien, die für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Moxifloxacin konzipiert wurden, nicht das empfohlene Arzneimittel der Wahl. Deshalb muss das Sicherheitsprofil der verschiedenen Optionen von Antibiotikatherapien berücksichtigt werden, weil die Auswirkung der Wahl einer bestimmten antibiotischen Therapie gegen AECB auf das Behandlungsergebnis der Patienten nach wie vor unklar ist. In Übereinstimmung mit dem Sicherheitsprofil und in Anbetracht dessen, dass die AECB eine weniger schwere Infektion mit einer hohen Spontanheilungsrate sein kann, bei der nur in 50 % aller Exazerbationen Bakterien nachgewiesen werden können, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur dann als günstig angesehen werden, wenn Moxifloxacin nicht als Behandlung der ersten Wahl eingesetzt wird.

CAP

Klinische Studiendaten und andere veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Moxifloxacin im Allgemeinen einen Nutzen bei der Indikation CAP hat. Außerdem werden unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit anderer Antibiotika und bestehender Resistenzen mitunter Vorteile gegenüber anderen Therapien bei der Behandlung von leichten bis mittelschweren CAP beobachtet. In Anbetracht des Sicherheitsprofils mit einer beobachteten erhöhten Inzidenz von Risiken sollte Moxifloxacin jedoch nur angewendet werden, wenn die allgemein für die Erstbehandlung dieser Infektion empfohlenen Antibiotika als ungeeignet erachtet werden.

In Anbetracht der obigen Ausführungen empfahl der CHMP die Beschränkung auf die sekundäre Behandlung bei den Indikationen für Arzneimittel, die Moxifloxacin enthalten (orale Darreichungsform), und weitere Änderungen der PI, um die Fälle von tödlicher Hepatotoxizität, die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QTc-Intervalls aufzunehmen und die Warnhinweise auf *Clostridium-difficile*-assoziierte Kolitis und bullöse Hautreaktionen zu verschärfen.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung folgender Gründe:

Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für orale Darreichungsformen von Arzneimitteln, die Moxifloxacin enthalten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten gelangte das Gremium zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von oralen Darreichungsformen von Arzneimitteln, die Moxifloxacin enthalten, bei den überprüften zugelassenen Indikationen als Arzneimittel der zweiten Wahl günstig ist. Bei ABS und AECB sollte Moxifloxacin nur angewendet werden, wenn die allgemein für die Erstbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als ungeeignet erachtet werden oder wenn die Infektion mit diesen Arzneimitteln nicht abgeklungen ist. Bei CAP sollte es nur angewendet werden, wenn die allgemein für die Erstbehandlung dieser Infektion empfohlenen Antibiotika als ungeeignet erachtet werden.

In Anbetracht der verfügbaren Sicherheitsdaten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Fälle von tödlicher Hepatotoxizität und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QTc-Intervalls in die Produktinformation aufgenommen und die Warnhinweise auf *Clostridium-difficile*-assoziierte Kolitis und bullöse Hautreaktionen verschärft werden sollten.

Der CHMP empfahl infolgedessen Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage für die Arzneimittel, die Moxifloxacin enthalten (siehe Anhang III).