

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA MODIFICAR EL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LAS FORMULACIONES ORALES DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN MOXIFLOXACINA (véase el Anexo I)

La moxifloxacina es un antibiótico de amplio espectro y bactericida del grupo de las fluoroquinolonas. En la Unión Europea (UE), los comprimidos recubiertos de moxifloxacina están indicados para tratar la sinusitis bacteriana aguda (SBA), las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC) y la neumonía extrahospitalaria (NEH), excepto los casos graves, en dosis de 400 mg al día durante 7 días la SBA, 5-10 días las EABC y 10 días las NEH. En la UE, la moxifloxacina está autorizada en todos los Estados miembros por la vía del reconocimiento mutuo o del procedimiento nacional.

La hepatotoxicidad grave, la toxicidad cardíaca —incluida la prolongación del intervalo QTc—, las reacciones cutáneas graves, la colitis asociada por *Clostridium difficile* y la toxicidad tendinosa y muscular (incluida la rabdomiólisis) son riesgos conocidos importantes del tratamiento con moxifloxacina que ya están descritos en la ficha técnica (FT) y bajo atenta vigilancia.

En octubre de 2007, la valoración de los 15º y 16º Informes Periódicos sobre Seguridad de la moxifloxacina identificó importantes problemas de seguridad, incluidos casos de hepatotoxicidad potencialmente mortales. Se realizaron una revisión de todas las reacciones hepáticas (graves o no) hasta el 30 de septiembre de 2007 y una valoración global de la relación entre beneficio y riesgo de la moxifloxacina.

De un total de 48 casos identificados de trastornos hepáticos posiblemente relacionados con la moxifloxacina y muerte por cualquier causa, 8 eran sospechosos de hepatotoxicidad mortal inducida por la moxifloxacina. En 3 de ellos, la moxifloxacina se había utilizado para tratar indicaciones de escasa gravedad (sinusitis, faringitis y bronquitis aguda).

Estos hallazgos y otros datos disponibles (estudio observacional y ensayos clínicos) indicaron que las lesiones hepáticas graves eran más frecuentes con la moxifloxacina que con los fármacos comparados con ella.

Basándose en lo anterior, el 2 de junio de 2008, Reino Unido emitió una Alerta Rápida para informar a los Estados miembros, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Comisión Europea (CE), de conformidad con el Artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones, de su intención de variar la autorización de comercialización de todas las formulaciones orales de los medicamentos que contienen moxifloxacina con el fin de retirar las indicaciones de la SBA y la EABC y de limitar la indicación de la NEH.

El CHMP revisó toda la información que le hicieron llegar los titulares de la autorización de comercialización (TAC) sobre la relación entre beneficio y riesgo de la moxifloxacina oral en las indicaciones citadas.

La moxifloxacina ha demostrado su eficacia en todas las indicaciones aprobadas. No obstante, el perfil de seguridad de este medicamento plantea dudas.

El CHMP observó:

SBA

La SBA no suele ser una infección grave y se acompaña de elevadas tasas de curación espontánea (90%). En la clínica, una proporción considerable de las prescripciones por sinusitis pueden ser empíricas, sin confirmar el origen bacteriano. Aunque se ha observado que la moxifloxacina es eficaz, los datos existentes son limitados, pues los estudios se han llevado a cabo principalmente frente a otros fármacos de comparación y el único estudio controlado con placebo no logró demostrar ninguna superioridad estadística frente al mismo. La mayor incidencia de riesgos graves e incluso

potencialmente mortales en el tratamiento de una infección que posee una elevada tasa de resoluciones espontáneas sin antibióticos se consideró preocupante. Sin embargo, la relación entre beneficio y riesgo de la moxifloxacina podría ser favorable en caso de fracasar o no poder emplearse otros antibióticos.

EABC

El beneficio del tratamiento antibiótico de las EABC está avalado por varias publicaciones, incluidos un metaanálisis y una reciente revisión sistemática del Centro Cochrane que indica que el uso de antibióticos en esta indicación posee efectos beneficiosos sobre la mortalidad en comparación con un placebo y sobre la función pulmonar. Sin embargo, se hizo notar que, hasta hace poco, los ensayos que habían comparado antibióticos en la EABC y se habían diseñado para demostrar la equivalencia entre medicamentos no demostraron la superioridad de ninguno de los grupos sobre los demás. Además, la mayoría de los estudios en fase III diseñados para demostrar la no inferioridad de la moxifloxacina no emplearon el fármaco de elección recomendado. Por tanto, como la repercusión que tiene la elección de un tratamiento antibiótico para la EABC sobre la evolución del paciente sigue sin estar clara, deberá tenerse en cuenta el perfil de seguridad de las distintas opciones de antibioterapia. De acuerdo con el perfil de seguridad, y considerando que la EABC puede ser una infección de gravedad menor, con elevadas tasas de resolución espontánea y en la que sólo se encuentran bacterias en el 50% de los casos, la relación entre beneficio y riesgo sólo podrá considerarse favorable si la moxifloxacina no se usa como opción de primera línea.

NEH

El ensayo clínico y los datos publicados indican que la moxifloxacina produce normalmente beneficios en la indicación de la NEH. Además, si se tienen en cuenta los demás antibióticos que existen y las resistencias, a veces se observan ventajas sobre los otros tratamientos de la NEH de gravedad leve a moderada. Sin embargo, considerando el perfil de seguridad, con la mayor incidencia de riesgos observada, la moxifloxacina debería usarse únicamente cuando se estime incorrecto el empleo de los antibacterianos que normalmente se recomiendan para el tratamiento inicial de esta infección.

En vista de lo anterior, el CHMP recomendó limitar las indicaciones de los medicamentos que contienen moxifloxacina (formulación oral) a la segunda línea de tratamiento y modificar la ficha técnica para incluir los casos de hepatotoxicidad mortal y los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc, así como reforzar las advertencias en cuanto a la colitis por *Clostridium difficile* y las reacciones cutáneas ampollosas.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y LOS PROSPECTOS

Considerando

que el Comité ha examinado el procedimiento de conformidad con el artículo 107 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones respecto a los medicamentos que contienen moxifloxacina en formulación oral;

que, en vista de los datos existentes, el Comité ha concluido que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen moxifloxacina en formulación oral para las indicaciones aprobadas y objeto de revisión es favorable en la segunda línea de tratamiento. En la SBA y la EABC, la moxifloxacina sólo debe usarse cuando se estime incorrecto el uso de los antibacterianos que normalmente se recomiendan como tratamiento inicial de estas infecciones o cuando éstos no hayan logrado resolver la infección. En la NEH, deberá usarse únicamente cuando se estime incorrecto el uso de los antibacterianos que normalmente se recomiendan como tratamiento inicial de esta infección;

que, en vista de los datos de seguridad disponibles, el Comité ha concluido que los casos de hepatotoxicidad mortal y los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc deben reflejarse en

la ficha técnica del producto, y que las advertencias sobre la colitis por *Clostridium difficile* y sobre las reacciones cutáneas ampollosas deben reforzarse:

El CHMP recomendó, en consecuencia, modificar las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto de los medicamentos que contienen moxifloxacina (véase el Anexo III).