

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES  
DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DES FORMULATIONS ORALES DES MEDICAMENTS CONTENANT DE LA MOXIFLOXACINE (voir annexe I)

La moxifloxacin est un antibiotique à large spectre d'activité et action bactéricide de la famille des fluoroquinolones. Dans l'Union européenne (UE), les comprimés pelliculés de moxifloxacin sont indiqués pour le traitement de la sinusite bactérienne aiguë (SBA), l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC) et la pneumonie communautaire acquise (PCA) à l'exception des cas sévères, à la dose de 400 mg par jour pendant 7 jours pour la SBA, 5 à 10 jours pour l'EABC et 10 jours pour la PCA. La moxifloxacin a été autorisée dans tous les États membres de l'UE par la procédure de reconnaissance mutuelle ou par une procédure nationale.

Une hépatotoxicité sévère, une toxicité cardiaque avec allongement de l'intervalle QTc, de graves réactions cutanées, une colite associée au *Clostridium difficile*, une toxicité tendineuse et musculaire (y compris une rhabdomyolyse) sont des risques importants identifiés pour le traitement par la moxifloxacin, qui sont déjà décrits dans les informations sur le produit (IP) et étroitement surveillés.

En octobre 2007, l'évaluation des 15<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de la moxifloxacin a identifié des inquiétudes majeures quant à la sécurité, notamment des cas d'hépatotoxicité mettant en jeu le pronostic vital. Un examen de toutes les réactions hépatiques cumulées jusqu'au 30 septembre 2007 (graves et moins graves) et une évaluation globale du rapport bénéfice/risque du traitement par la moxifloxacin ont été réalisés.

Sur 48 cas de troubles hépatiques identifiés au total avec une relation possible avec la moxifloxacin et ayant eu une issue fatale toutes causes confondues, 8 ont été suspectés d'être des cas d'hépatotoxicité fatale induite par la moxifloxacin. Dans 3 de ces cas, la moxifloxacin a été utilisée pour le traitement d'indications moins sévères (sinusite, pharyngite et bronchite aiguë).

Ces résultats et des données complémentaires disponibles (étude observationnelle et essais cliniques) ont suggéré que de graves atteintes hépatiques survenaient plus fréquemment avec la moxifloxacin qu'avec les médicaments de comparaison.

Sur la base des informations susmentionnées, le Royaume-Uni a émis le 2 juin 2008, une notification d'alerte rapide informant les États membres, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission européenne (CE), conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de son intention de modifier l'autorisation de mise sur le marché des formulations orales des médicaments contenant de la moxifloxacin, pour supprimer les indications de SBA et d'EABC et de restreindre l'indication de PCA.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné toutes les informations mises à disposition par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernant le rapport bénéfice/risque de la moxifloxacin par voie orale dans les indications mentionnées ci-dessus.

La moxifloxacin s'est avérée efficace dans toutes les indications approuvées. En dépit de ce fait, le profil de sécurité du produit soulève des inquiétudes.

Le CHMP a constaté:

#### **SBA**

La SBA est généralement une infection non sévère, associée à des taux élevés de guérison spontanée (90%). Une proportion substantielle de prescriptions pour des sinusites en clinique pratique peut être empirique et sans confirmation de l'origine bactérienne. Bien que la moxifloxacin se soit avérée efficace, les données disponibles sont limitées, du fait que les études ont été réalisées principalement contre des médicaments de comparaison et que la seule étude contrôlée contre placebo n'a pas réussi à démontrer une supériorité statistique par rapport au placebo. L'incidence plus élevée de risques graves et mettant même le pronostic vital en jeu dans le traitement d'une infection qui présente des taux élevés de résolution spontanée sans antibiotiques a été considérée comme inquiétante. Cependant, le rapport bénéfice/risque de la moxifloxacin peut être favorable lorsque d'autres antibiothérapies ont échoué ou ne peuvent être utilisées.

## **EABC**

Le bénéfice du traitement antibiotique de l'EABC a été étayé par plusieurs publications, y compris une méta-analyse, et par une récente revue systématique du Centre Cochrane suggérant un bénéfice en termes de mortalité pour l'utilisation d'antibiotiques pour cette indication par comparaison avec le placebo et un effet bénéfique sur la fonction pulmonaire. Toutefois, il a été constaté que jusqu'à récemment les essais comparatifs menés sur des antibiotiques pour le traitement de l'EABC, conçus pour montrer une équivalence entre les médicaments, n'ont pas démontré de supériorité clinique d'une classe d'antibiotiques sur une autre. De plus, la plupart des études de phase III conçues pour montrer la non infériorité de la moxifloxacine n'ont pas utilisé l'agent de choix recommandé. Par conséquent, comme l'impact du choix d'une antibiothérapie pour l'EABC sur les résultats obtenus chez les patients reste imprécis, le profil de sécurité des diverses options d'antibiothérapie doit être examiné. Conformément au profil de sécurité et en prenant en considération le fait que l'EABC peut être une infection moins grave, avec des taux élevés de résolution spontanée, pour laquelle des bactéries ne peuvent être trouvées que dans 50 % de toutes les exacerbations, le rapport bénéfice/risque ne peut être considéré comme favorable que si la moxifloxacine n'est pas utilisée comme option de traitement de première intention.

## **PCA**

Les essais cliniques et des données publiées indiquent que la moxifloxacine présente généralement des bénéfices pour l'indication de PCA. De plus, après prise en compte des autres antibiothérapies disponibles et des résistances, certains avantages sont parfois observés par rapport à d'autres thérapies dans le traitement de la PCA de gravité légère à modérée. Cependant, vu le profil de sécurité avec une incidence croissante des risques observés, la moxifloxacine ne doit être utilisée que s'il est jugé inapproprié d'utiliser les agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement initial de cette infection.

Au vu des éléments ci-dessus, le CHMP a recommandé de restreindre l'utilisation des médicaments contenant de la moxifloxacine (formulations orales) au traitement de seconde intention pour ces indications et d'apporter des modifications supplémentaires aux IP, pour y inclure les cas d'hépatotoxicité fatale, les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et pour renforcer les mises en garde concernant la colite associée au *Clostridium difficile* et les réactions cutanées bulleuses.

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES**

Considérant que

- le comité a instruit la procédure lancée au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les formulations orales des médicaments contenant de la moxifloxacine;
- au vu des données disponibles, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations orales des médicaments contenant de la moxifloxacine dans les indications approuvées examinées est favorable pour les traitements de seconde intention. Pour la SBA et l'EABC, la moxifloxacine ne doit être utilisée que s'il est jugé inapproprié d'utiliser les agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections ou quand ces derniers n'ont pas permis de résoudre l'infection. Pour la PCA, elle ne doit être utilisée que s'il est jugé inapproprié d'utiliser les agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement initial de cette infection;
- eu égard aux données de sécurité disponibles, le comité a conclu que les cas d'hépatotoxicité fatale et les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc doivent être indiqués dans les informations sur le produit et que les mises en garde concernant la colite associée au *Clostridium difficile* et les réactions cutanées bulleuses doivent être renforcées,

le CHMP, a recommandé en conséquence d'apporter des modifications aux rubriques correspondantes des résumés des caractéristiques du produit et des notices des médicaments contenant de la moxifloxacine (voir annexe III).