

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LE MODIFICHE AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DELLE FORMULAZIONI ORALI DEI PRODOTTI MEDICINALI CONTENENTI MOXIFLOXACINA (vedi allegato I)

La moxifloxacin   un antibiotico della categoria dei fluorochinoloni ad ampio spettro e ad azione battericida. Nell'Unione europea (UE) le compresse di moxifloxacin   rivestite con film sono indicate per il trattamento della sinusite acuta di origine batterica (ABS), dell'esacerbazione acuta della bronchite cronica (AECB) e della polmonite nosocomiale (CAP), esclusi i casi gravi, alla dose di 400 mg/die rispettivamente per 7 giorni (ABS), 5-10 giorni (AECB) e 10 giorni (CAP). Nell'UE la moxifloxacin      autorizzata in tutti gli Stati membri, tramite procedura di mutuo riconoscimento o procedura nazionale.

Epatotossicit   grave, tossicit   cardiaca comprendente prolungamento dell'intervallo QTc, gravi reazioni cutanee, colite associata a *Clostridium difficile*, tossicit   tendinea e miotossicit   (compresa rabdomiolisi) costituiscono importanti rischi identificati del trattamento con moxifloxacin  , gi   descritti nelle informazioni sul prodotto (IP) e oggetto di monitoraggio stretto.

Nell'ottobre 2007 la valutazione del 15   e del 16   PSUR della moxifloxacin   ha evidenziato dei rischi importanti per la sicurezza, tra cui casi di epatotossicit   potenzialmente fatale. Sono stati effettuati un riesame cumulativo di tutte le reazioni epatiche (severe e non severe) alla data del 30 settembre 2007 e una valutazione complessiva del rapporto rischi/benefici del trattamento con moxifloxacin  .

Su un totale di 48 casi identificati di disturbi epatici possibilmente legati alla moxifloxacin   con esito fatale, indipendentemente dalla causa, vi era il sospetto che 8 casi di epatotossicit   fatale fossero stati indotti dalla moxifloxacin  . In 3 di questi, la moxifloxacin   era stata usata per trattare indicazioni meno severe (sinusite, faringite e bronchite acuta).

Tali risultanze unitamente agli ulteriori dati a disposizione (uno studio osservazionale e studi clinici) hanno suggerito che lesioni epatiche severe si verificano pi   frequentemente con la moxifloxacin   che non con i medicinali di confronto (*comparator*).

In base a quanto sopra, il 2 giugno 2008 il Regno Unito ha diramato un allarme rapido con cui notificava agli Stati membri, all'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e alla Commissione europea (CE), ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, l'intenzione di modificare l'autorizzazione all'immissione in commercio per tutte le formulazioni orali dei prodotti a base di moxifloxacin   rimuovendo le indicazioni per ABS e AECB e restringendo l'indicazione per CAP.

Il CHMP ha esaminato tutte le informazioni messe a disposizione dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) riguardanti il rapporto rischi/benefici della moxifloxacin   orale per le indicazioni di cui sopra.

La moxifloxacin   si    dimostrata efficace in tutte le indicazioni approvate. Nonostante questo, desta perplessit   il profilo di sicurezza del prodotto.

Il CHMP ha osservato quanto riportato in appresso.

ABS

In genere l'ABS    un'infezione non severa associata a tassi elevati di risoluzione spontanea (90%). Nella pratica clinica,    possibile che una quota consistente delle prescrizioni per la sinusite sia fatta su base empirica e in assenza di una conferma dell'origine batterica. Sebbene la moxifloxacin   si sia dimostrata efficace, i dati a disposizione sono limitati dato che gli studi sono stati condotti principalmente in confronto ai *comparator* e che l'unico studio controllato contro placebo non    riuscito a dimostrare la superiorit   statistica rispetto al placebo. La maggiore incidenza di rischi severi e addirittura potenzialmente fatali nel trattamento di un'infezione con un tasso elevato di risoluzione spontanea senza antibiotici    stata ritenuta motivo di preoccupazione. Tuttavia, il rapporto rischi/benefici della moxifloxacin   pu   essere favorevole nei casi in cui altre terapie antibiotiche non abbiano avuto successo o siano impraticabili.

AECB

Il vantaggio del trattamento antibiotico dell'AECB è suffragato da varie pubblicazioni, tra cui una metanalisi, e da una recente revisione sistematica condotta dal Cochrane Centre che depone per un vantaggio rispetto al placebo, in termini di mortalità, associato all'uso di antibiotici per tale indicazione e per un effetto positivo sulla funzione polmonare. È stato tuttavia osservato che, fino a tempo recenti, i trial di confronto tra antibiotici per AECB disegnati per evidenziare l'equivalenza tra medicinali non avevano individuato alcuna classe di antibiotici di cui fosse dimostrata la superiorità clinica sulle altre classi. Inoltre nella maggior parte degli studi di fase III disegnati per dimostrare la non inferiorità di moxifloxacina non veniva impiegata la sostanza di elezione raccomandata. Pertanto, permanendo non chiaro l'impatto della scelta di una terapia antibiotica per l'AECB sugli esiti dei pazienti, va considerato il profilo di sicurezza delle varie opzioni di terapia antibiotica. In linea con il profilo di sicurezza, e tenendo presente che l'AECB può costituire un'infezione meno severa, con elevato tasso di risoluzione spontanea e con presenza batterica solo nel 50% di tutte le esacerbazioni, il rapporto rischi/benefici può ritenersi favorevole solo se la moxifloxacina non viene usata come opzione di trattamento di prima linea.

CAP

I dati dei trial clinici e di letteratura indicano che nell'indicazione CAP la moxifloxacina produce, in genere, effetti benefici. Inoltre, se si prendono in considerazione la disponibilità di altre terapie antibiotiche e la resistenza, si osservano talvolta dei vantaggi rispetto ad altre terapie nel trattamento della CAP di livello da lieve a moderato. Tuttavia, considerando il profilo di sicurezza e la maggiore incidenza osservata dei rischi, la moxifloxacina va usata solo qualora non sia considerato opportuno l'impiego degli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale dell'infezione.

In considerazione di quanto sopra, il CHMP ha raccomandato di inserire la limitazione al trattamento di 2a linea nelle indicazioni per i medicinali contenenti moxifloxacina (formulazione orale) e altre modifiche delle IP con l'inserimento della possibilità di epatotossicità fatale e dei fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc, e di rendere più incisive le avvertenze sulla colite associata a *Clostridium difficile* e su reazioni cutanee bollose.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

Considerato che,

il Comitato ha esaminato la procedura presentata ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, per i prodotti medicinali contenenti moxifloxacina in formulazione orale.

In considerazione dei dati a disposizione, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti moxifloxacina in formulazione orale per le indicazioni approvate in oggetto è favorevole per le indicazioni di seconda linea. Per ABS e AECB, la moxifloxacina va usata solamente nei casi in cui non sia considerato opportuno il ricorso agli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni o qualora questi non siano riusciti a debellare l'infezione. Per CAP, il medicinale va usato solo nei casi in cui non sia considerato opportuno il ricorso agli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale dell'infezione.

In considerazione dei dati a disposizione sulla sicurezza, il comitato ha concluso che nelle informazioni sul prodotto vanno menzionati i casi di epatotossicità fatale e i fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc, e che siano rese più incisive le avvertenze sulla colite associata a *Clostridium difficile* e le reazioni cutanee bollose.

Pertanto il CHMP ha raccomandato una serie di modifiche ai pertinenti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio informativo dei medicinali contenenti moxifloxacina (si veda l'allegato III).