

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHAL EMENDI TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TAL-FORMULAZZJONIJIET ORALI TA' PRODOTTI MEDIČINALI LI FIHOM MOXIFLOXACIN (ara l-Anness I)

Moxifloxacin huwa antibijotiku tal-kategorija tal-fluworokinoloni (*fluoroquinolones*) bi spettru wiesa' u b'azzjoni batteriċida. Fl-Unjoni Ewropea (UE), il-pilloli ta' moxifloxacin miksijin b'rita huma indikati għat-trattament tas-sinużite akuta ta' oriġini batterika (*acute bacterial sinusitis*, ABS), tat-tahrix akut tal-bronkite kronika (AECB) u pulmonite akkwizita f'komunità (CAP) għajr għal każijiet gravi, f'doża ta' 400 mg kuljum għal 7 ijiem għal ABS, 5-10 ijiem għal AECB u għal 10 ijiem għal CAP. Fl-UE, moxifloxacin huwa awtorizzat fl-Istati Membri kollha, permezz tar-Rikonoxximent Reċiproku jew Proċedura Nazzjonali.

Epatotossicità serja, tossicità kardijaka inkluż prolungament tal-intervall QTc, reazzjonijiet gravi tal-gilda, kolite assoċjata ma' *Clostridium difficile*, tossicità fit-tendini u muscolari (inkluż rabdomjoliżi) jikkostitwixxu riskji identifikati importanti tat-trattament b'moxifloxacin li huma diġà deskritti fit-tagħrif dwar il-prodott (PI) u taħt monitoraġġ mill-qrib.

F'Ottubru 2007, il-valutazzjoni tal-15 u s-16-il PSUR għal moxifloxacin identifikat thassib maġġuri għas-sigurtà, fosthom każijiet ta' epatotossicità potenzjalment fatali. Sar eżami kumulattiv mill-ġdid tar-reazzjonijiet epatiċi kollha (gravi u mhux gravi) sad-data tat-30 ta' Settembru 2007 u valutazzjoni ġenerali tar-relazzjoni benefiċċju/riskju tat-trattament b'moxifloxacin.

Minn total ta' 48 każ identifikat ta' disturbi epatiċi possibbilment relatati ma' moxifloxacin b'eżitu fatali ta' kwalunkwe kawża, 8 kienu każijiet suspettati ta' epatotossicità fatali indotta minn moxifloxacin. Fi 3 minn dawn, moxifloxacin intuża għat-trattament ta' indikazzjonijiet inqas severi (sinużite, faringite u bronkite akuta).

Dan ir-riżultat flimkien ma' tagħrif disponibbli addizzjonali (studju ta' osservazzjoni u provi kliniċi) jissuggerixxu li leżjonijiet epatiċi gravi sehhew b'mod aktar frekwenti b'moxifloxacin milli bil-mediċini tat-tqabbil (*comparators*).

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, fit-2 ta' Ġunju 2008, ir-Renju Unit hareġ Twissija Rapida li fiha informa lill-Istati Membri, lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) u lill-Kummissjoni Ewropea (KE) skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, bl-intenzjoni tiegħu li jbidde l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-formulazzjonijiet orali kollha ta' prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin sabiex jitnehhew l-indikazzjonijiet fl-ABS u AECB u sabiex tiġi ristretta l-indikazzjoni għall-CAP.

Is-CHMP studja t-tagħrif kollu għad-dispożizzjoni tad-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) dwar ir-relazzjoni bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' moxifloxacin orali fl-indikazzjonijiet ta' hawn fuq.

Moxifloxacin wera effikaċja fl-indikazzjonijiet approvati kollha. Minkejja dan il-fatt, il-profil tas-sigurtà tal-prodott iqajjem thassib.

Is-CHMP innota:

ABS

Normalment, ABS hija infezzjoni mhux severa assoċjata ma' rati għoljin ta' kura spontanja (90%). Fil-prattika klinika, huwa possibbli li proporzjon sostanzjali tal-preskrizzjonijiet għal sinużite jsiru fuq bazi empirika u mingħajr konferma tal-oriġini batterika. Ghalkemm moxifloxacin wera li huwa effikaċi, it-tagħrif disponibbli huwa limitat minhabba li l-istudji prinċipalment saru fil-konfront tal-*comparators* u l-uniku studju kkontrollat kontra placebo naqas milli juri s-superjorità statistika meta mqabbel mal-placebo. L-inċidenza oġġla ta' riskji serji u potenzjalment fatali fit-trattament ta' infezzjoni b'rata ta' riżoluzzjoni spontanja għolja hafna mingħajr antibijotiċi tat lok għal thassib.

Madankollu, ir-relazzjoni bejn ir-riskju u l-benefiċċju ta' moxifloxacin tista' tkun favorevoli fil-kazijiet li fihom terapija antibijotiċi oħra ma jkunux haċmu jew ma jkunux jistgħu jintużaw.

AECB

Il-benefiċċju tat-trattament antibijotiku tal-AECB għe appoġġjat minn bosta pubblikazzjonijiet inkluż minn metanalizi u minn revizzjoni sistematika reċenti mwettqa minn Cochrane Centre li tissuggerixxi benefiċċju meta mqabbla ma' placebo, f'termini ta' mortalità, bl-użu ta' antibijotiċi f'din l-indikazzjoni u effett pożittiv fuq il-funzjoni tal-pulmun. Madankollu, għe nnotat li sa f'tit taż-żmien ilu, provi komparattivi antibijotiċi għal AECB imfassla sabiex juru l-ekwivalenza bejn il-prodotti mediċinali ma wrewx superjorità klinika fuq klassijiet ta' antibijotiċi oħrajn. Barra minn hekk, bosta mill-istudji tal-fażi III mfassla għal nuqqas ta' inferjorità għal moxifloxacin ma użawx is-sustanza rakkomandata tal-ghazla. Għaldaqstant, minhabba li l-impatt tal-ghazla ta' terapija antibijotika għall-AECB fuq ir-riżultat tal-pazjenti jibqa' mhux ċar, għandu jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà tal-alternattivi differenti ta' antibijoterapija. B'konformità mal-profil tas-sigurtà, u filwaqt li jiġi kkunsidrat li AECB tista' tikkostitwixxi infezzjoni inqas severa, b'rata ta' riżoluzzjoni spontanja għolja bi preżenza batterika tal-50% biss tat-tahrixiet kollha, ir-relazzjoni bejn ir-riskju u l-benefiċċju jista' jitqies favorevoli biss jekk moxifloxacin ma jintużax bħala l-ghazla ta' trattament tal-ewwel linja.

CAP

Prova klinika u tagħrif ippubblikat jindikaw li b'mod ġenerali, moxifloxacin għandu benefiċċji fl-indikazzjoni CAP. Barra minn hekk, meta tiġi kkunsidrata d-disponibbiltà ta' terapiji antiobijotiċi oħra u r-reżistenza, xi kultant jiġu osservati vantaġġi meta mqabbla ma' terapiji oħrajn fit-trattament tal-CAP ta' serjetà hafifa għal moderata. Madankollu, meta jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà b'inċidenza mizjuda tar-riskji osservati, moxifloxacin għandu jintuża biss meta l-użu ta' aġenti antibatterici li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali ta' din l-infezzjoni jkun ikkunsidrat mhux xieraq.

Minhabba dan li għandu kif intqal hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda r-restrizzjoni għat-trattament tat-tieni linja fl-indikazzjonijiet għal prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin (formulazzjoni orali) u emendi oħra għall-PI, sabiex jinkludi kazijiet ta' epatotossicità fatali u fatturi ta' riskju għall-prolungament tal-intervall QTc, u li jsiru iktar inċizivi t-twissijiet dwar kolite assoċjata ma' *Clostridium difficile* u reazzjonijiet tal-ġilda bl-infafet (*bullous*).

RAĠUNIJET GHAL EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U FULJETTI TA' TAGHRIF

Billi,

Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għal prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin f'formulazzjonijiet orali.

Minhabba t-tagħrif disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin f'formulazzjonijiet orali fl-indikazzjonijiet approvati studjati huwa wiehed favorevoli daqs dak ta' indikazzjonijiet tat-tieni linja. Fl-ABS u AECB, moxifloxacin għandu jintuża biss fil-kazijiet li fihom jitqies mhux xieraq l-użu ta' sustanzi antibatterici li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet jew meta dawn ikunu naqsu milli jirrisolvu l-infezzjoni. Fil-CAP, għandu jintuża biss fil-kazijiet li fihom jitqies mhux xieraq l-użu ta' sustanzi antibatterici li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.

Minhabba d-dejta disponibbli dwar is-sigurtà, il-Kumitat ikkonkluda fit-tagħrif dwar il-prodott għandhom jissemmgħu l-kazijiet ta' epatotossicità fatali u l-fatturi ta' riskju għall-prolungament tal-intervall QTc għandhom ikunu riflessi, u li t-twissijiet dwar kolite assoċjata ma' *Clostridium difficile* u reazzjonijiet tal-ġilda bl-infafet (*bullous*) isiru iktar inċizivi.

Bhala konsegwenza, is-CHMP irrakkomanda emendi għas-sezzjonijiet rilevanti fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuljett ta' tagħrif għall-prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin (ara l-Anness III).