

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ORALE TOEPASSINGEN VAN MOXIFLOXACINE BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (zie bijlage I)

Moxifloxacin is een antibioticum dat behoort tot de fluorochinolonen. Het werkt bacteriedodend en heeft een breed werkingsspectrum. In de Europese Unie (EU) zijn filmomhulde moxifloxacinetabletten geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële sinusitis (ABS), acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB) en buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (CAP), uitgezonderd ernstige gevallen, in een dosering van 400 mg per dag gedurende zeven dagen voor ABS, vijf tot tien dagen voor AECB en tien dagen voor CAP. In de EU is moxifloxacin in alle lidstaten toegelaten via nationale of wederzijdse-erkenningprocedures.

Belangrijke vastgestelde bijwerkingen van de behandeling met moxifloxacin zijn ernstige hepatotoxiciteit, cardiale toxiciteit met inbegrip van QTc-intervalverlenging, ernstige huidreacties, met *Clostridium difficile* verband houdende colitis en pees- en spiertoxiciteit (met inbegrip van rabdomyolyse). Deze bijwerkingen zijn al beschreven in de productinformatie (PI) en er wordt nauwlettend op gecontroleerd.

In oktober 2007 zijn in het vijftiende en zestiende periodieke rapport met betrekking tot de veiligheid (PSUR) van moxifloxacin belangrijke punten van zorg vastgesteld, waaronder gevallen van levensbedreigende hepatotoxiciteit. Er is tot en met 30 september 2007 een cumulatieve analyse uitgevoerd van alle (ernstige en niet-ernstige) hepatische reacties, alsook een algehele beoordeling van de baten-risicoverhouding van de behandeling met moxifloxacin.

Bij 8 van de in totaal 48 geïdentificeerde gevallen van leveraandoeningen met een fatale afloop, door welke oorzaak ook, die mogelijk verband hielden met het gebruik van moxifloxacin, bestond het vermoeden dat er sprake was van fatale hepatotoxiciteit als gevolg van het gebruik van moxifloxacin. In drie van deze gevallen werd moxifloxacin gebruikt om minder ernstige indicaties te behandelen (sinusitis, faryngitis en acute bronchitis).

Uit deze bevindingen en uit aanvullende beschikbare gegevens (van observatieonderzoek en klinische onderzoeken) is gebleken dat ernstige schade aan de lever zich vaker voordoet bij gebruik van moxifloxacin dan bij gebruik van de middelen waarmee moxifloxacin werd vergeleken.

Op basis van het bovenstaande deed het Verenigd Koninkrijk op 2 juni 2008 een snelle waarschuwing uitgaan waarin het de lidstaten, het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Europese Commissie (EC) overeenkomstig artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, in kennis heeft gesteld van zijn voornemen de vergunning voor het in de handel brengen van alle orale toepassingen van moxifloxacin bevattende geneesmiddelen te wijzigen, teneinde de indicaties voor ABS en AECB te schrappen en de indicatie voor CAP te beperken.

Het CHMP heeft alle door de vergunninghouders beschikbaar gestelde informatie over de baten-risicoverhouding van orale toepassingen van moxifloxacin bij de bovengenoemde indicaties beoordeeld.

Moxifloxacin blijkt werkzaam te zijn bij alle goedgekeurde indicaties. Desondanks is het veiligheidsprofiel van het product een punt van zorg.

Het CHMP heeft het volgende geconstateerd:

ABS

ABS is doorgaans een niet-ernstige infectie met hoge spontane genezingspercentages (90 %). Waarschijnlijk wordt een aanzienlijk deel van de recepten voor sinusitis in de klinische praktijk uitgeschreven op basis van ervaring, zonder dat een bacteriële oorzaak wordt bevestigd. Alhoewel is

gebleken dat moxifloxacin werkzaam is, zijn de beschikbare gegevens beperkt, omdat moxifloxacin in de onderzoeken hoofdzakelijk is vergeleken met andere middelen en het enige placebogecontroleerde onderzoek niet heeft aangetoond dat moxifloxacin statistisch superieur is aan placebo. De hogere incidentie van ernstige en zelfs levensbedreigende bijwerkingen bij de behandeling van een infectie die een hoog spontaan genezingspercentage heeft zonder antibiotica, is zorgwekkend. De baten-risicoverhouding van moxifloxacin kan desondanks gunstig zijn als een andere antibioticatherapie niet blijkt te werken of niet kan worden toegepast.

AECB

De gunstige werking van een antibioticumbehandeling van AECB is gerapporteerd in meerdere publicaties, waaronder een meta-analyse, en in een recente systematische review door het Cochrane Centre. Deze liet een lagere mortaliteit bij gebruik van antibiotica bij deze indicatie zien dan placebo, alsmede een gunstige invloed op de longfunctie. Er werd evenwel opgemerkt dat onderzoeken die de werking van antibiotica bij AECB vergeleken en die waren opgezet om de gelijkwaardigheid tussen geneesmiddelen aan te tonen, tot voor kort niet aantoonde dat een bepaalde klasse antibiotica klinisch superieur was aan een andere klasse. De meeste fase III-onderzoeken die werden opgezet om de non-inferioriteit van moxifloxacin aan te tonen, maakten bovendien geen gebruik van het aanbevolen agens. Aangezien onduidelijk blijft welke invloed de keuze voor een bepaalde antibioticatherapie voor AECB heeft op het resultaat bij patiënten, moet rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel van de verschillende antibioticatherapieën. Conform het veiligheidsprofiel en rekening houdende met het feit dat AECB een infectie van minder ernstige aard kan zijn, waarvoor een hoog spontaan genezingspercentage geldt en waarbij slechts in 50 % van alle exacerbaties bacteriën worden gevonden, kan de baten-risicoverhouding alleen gunstig worden genoemd als moxifloxacin niet als eerstelijnsbehandeling wordt gebruikt.

CAP

Gegevens van klinische onderzoeken en gepubliceerde gegevens laten zien dat moxifloxacin doorgaans voordelen heeft voor de indicatie CAP. Wanneer voorts wordt gekeken naar andere beschikbare antibioticatherapieën en resistentie, worden bij de behandeling van lichte tot matige CAP enige tijdsvoordelen waargenomen ten opzichte van andere therapieën. Gelet op het veiligheidsprofiel met de hogere waargenomen incidentie van bijwerkingen, mag moxifloxacin echter uitsluitend worden gebruikt wanneer het gebruik van de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infectie, niet passend wordt geacht.

Gelet op het bovenstaande heeft het CHMP geadviseerd de indicaties voor moxifloxacin bevattende geneesmiddelen (orale toepassing) te beperken tot tweedelijnsbehandeling en tevens verdere wijzigingen in de PI aan te brengen, teneinde daarin de gevallen van fatale hepatotoxiciteit en de risicofactoren voor QTc-intervalverlenging te vermelden en krachtiger te waarschuwen voor met *Clostridium difficile* verband houdende colitis en bulleuze huidreacties.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS

Overwegende dat,

- het CHMP voor orale toepassingen van moxifloxacin bevattende geneesmiddelen rekening heeft gehouden met de procedure volgens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd;
- het CHMP op grond van de beschikbare gegevens heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de orale toepassingen van moxifloxacin bevattende geneesmiddelen bij de goedgekeurde indicaties die thans worden beoordeeld, gunstig is als tweedelijnsindicatie; moxifloxacin bij ABS en AECB alleen mag worden gebruikt wanneer gebruik van de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet passend wordt geacht of wanneer het niet is gelukt de infectie met deze antibacteriële middelen te bestrijden; moxifloxacin bij CAP uitsluitend mag worden gebruikt

wanneer gebruik van de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infectie, niet passend wordt geacht;

- het CHMP op basis van de beschikbare veiligheidsgegevens heeft geconcludeerd dat gevallen van fatale hepatotoxiciteit en risicofactoren voor QTc-intervalverlenging moeten worden vermeld in de productinformatie en dat de waarschuwingen inzake met *Clostridium difficile* samenhangende colitis en bulleuze huidreacties moeten worden versterkt,

adviseert het CHMP de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor moxifloxacin bevattende geneesmiddelen te wijzigen (zie bijlage III).