

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU MEDICAMENTELE ORALE CARE CONȚIN MOXIFLOXACIN (vezi anexa I)

Moxifloxacin e un antibiotic din clasa fluorochinolonei, cu spectru larg și acțiune bactericidă. În Uniunea Europeană (UE), comprimatele filmate de Moxifloxacin sunt indicate în tratamentul sinuzitei bacteriene acute, episoadelor de exacerbare a bronșitei cronice și în pneumonia comunitară cu excepția cazurilor grave, în doze de 400 mg/zi timp de 7 zile în sinuzita bacteriană acută, 5-10 zile în bronșita cronică acutizată și 10 zile în pneumonia comunitară. În UE, moxifloxacin este autorizat în toate statele membre prin procedura de recunoaștere reciprocă sau prin proceduri naționale.

Există riscuri importante asociate tratamentului cu moxifloxacin: hepatotoxicitate severă; toxicitate cardiacă, inclusiv prelungirea intervalului QTc; reacții cutanate severe; colita cu *Clostridium difficile*; toxicitate musculară și tendinoasă, inclusiv rabdomioliză. Toate acestea sunt descrise în informațiile referitoare la produs și se află sub atentă monitorizare.

În octombrie 2007, evaluarea celui de-al 15-lea și a celui de-al 16-lea raport periodic actualizat privind siguranța pentru moxifloxacin a identificat îngrijorări majore privind siguranța, inclusiv cazuri severe de hepatotoxicitate, care pun viața în pericol. S-a făcut o recapitulare globală a tuturor reacțiilor hepatice raportate până în 30 septembrie 2007 (moderate sau severe) și o evaluare generală a raportului risc/beneficiu în cazul tratamentului cu moxifloxacin.

Au fost identificate 48 de cazuri de afectare hepatică posibil legată de moxifloxacin, cu deces din multiple cauze. Din acestea, în 8 cazuri s-a suspectat că moxifloxacinul a indus hepatotoxicitate fatală. În 3 cazuri, moxifloxacinul fusese utilizat pentru tratamentul unor afecțiuni mai puțin severe (sinuzită, faringită și bronșită acută).

Aceste descoperiri, împreună cu datele adiționale disponibile (din studii observaționale și studii clinice), au sugerat că moxifloxacinul induce leziuni hepatice mai frecvent decât medicamentele cu care a fost comparat.

Pe baza celor de mai sus, la 2 iunie 2008, Regatul Unit a emis o alertă rapidă informând statele membre, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Comisia Europeană (CE), în conformitate cu prevederile articolului 107 al Directivei 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, anunțându-și intenția de a modifica autorizația de introducere pe piață pentru toate preparatele orale care conțin moxifloxacin, în sensul renunțării la indicațiile de sinuzită bacteriană acută și bronșită cronică acutizată și al restricționării indicațiilor la pneumonia comunitară.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a analizat toate informațiile oferite de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în ceea ce privește raportul beneficiu-risc al preparatelor orale de moxifloxacin în indicațiile de mai sus.

Moxifloxacin s-a dovedit eficient în toate indicațiile aprobate. În ciuda acestui fapt, profilul său de siguranță a provocat îngrijorări.

CHMP a observat:

Sinuzita bacteriană acută

Sinuzita bacteriană acută este o infecție moderată, asociată cu rate mari (90%) de vindecare spontană. Un procent mare din rețetele medicale pentru sinuzită sunt empirice în practica curentă, fără confirmarea etiologiei bacteriene. Deși moxifloxacinul s-a dovedit eficient, datele disponibile sunt limitate, deoarece studiile au fost efectuate mai ales comparativ cu alte medicamente, iar unicul studiu versus placebo nu a reușit să demonstreze statistic superioritatea medicamentului față de placebo. Luând în considerare riscurile mari, chiar mortale, ale tratamentului într-o afecțiune cu rată mare de vindecare spontană, în lipsa antibioticelor, au apărut îngrijorări. Totuși, beneficiul administrării

moxifloxacinului poate fi mai mare decât riscurile sale dacă un alt antibiotic a eșuat sau nu poate fi utilizat.

Bronșita cronică acutizată

Beneficiul antibioterapiei în bronșita cronică acutizată a fost demonstrat prin multe lucrări, inclusiv printr-o meta-analiză recentă efectuată de Centrul Cochrane. Aceasta demonstrează o scădere a mortalității prin folosirea antibioticelor în acest caz, în comparație cu placebo și un beneficiu pe termen lung asupra funcției pulmonare. Totuși, s-a observat că, până de curând, studiile comparative dintre diverse clase de antibiotice nu au demonstrat superioritatea clinică a unora față de altele. În plus, majoritatea studiilor de fază III de non-inferioritate pentru moxifloxacin nu au folosit agentul recomandat. De aceea, întrucât consecințele alegerii unei anumite clase de antibiotice în tratamentul bronșitei cronice acutizate nu sunt clare, trebuie luate în considerare profilurile de siguranță ale celorlalte opțiuni de antibioterapie. Conform profilului de siguranță și considerând că bronșita cronică acutizată poate fi o infecție moderată, cu rate mari de remisiune spontană și în care bacteriile sunt identificate numai în 50% din exacerbări, raportul risc-beneficiu poate fi favorabil moxifloxacinului numai dacă nu este folosit ca primă linie de tratament.

Pneumonia comunitară

Studiile clinice și datele publicate susțin beneficiile moxifloxacinului în pneumonia comunitară. Mai mult, luând în considerare disponibilitatea altor antibiotice și fenomenele de rezistență, se observă unele avantaje în tratamentul formelor ușoare și moderate de pneumonie comunitară. Totuși, ținând cont de profilul său de siguranță, cu o rată crescută a riscurilor, moxifloxacin ar trebui utilizat numai atunci când alți agenți antibacterieni recomandați în mod obișnuit ca primă linie de tratament al acestei infecții sunt considerați nepotriviți.

Conform celor de mai sus, CHMP a recomandat restrângerea indicațiilor pentru produsele orale care conțin moxifloxacin la a doua linie de tratament și modificarea informațiilor referitoare la produs, astfel încât să includă cazuri de hepatotoxicitate fatală, riscul de prelungire a intervalului QTc, precum și întărirea avertismentelor privind colita cu *Clostridium difficile* și reacțiile cutanate buloase.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR

Întrucât:

Comitetul a analizat sesizarea făcută în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele medicamentoase orale care conțin moxifloxacin.

Conform datelor disponibile, Comitetul a concluzionat că raportul risc-beneficiu este favorabil pentru produsele medicamentoase care conțin moxifloxacin în administrare orală în cazul indicațiilor aprobate supuse analizei numai ca a doua linie de tratament. În sinuzita bacteriană acută și în bronșita cronică acutizată, moxifloxacin trebuie utilizat numai dacă alți agenți antibacterieni recomandați în mod obișnuit ca tratament de primă linie al acestor infecții nu sunt considerați corespunzători sau dacă aceștia nu au reușit să vindece infecția. În pneumonia comunitară, va fi folosit numai dacă agenții antibacterieni recomandați în mod obișnuit ca tratament de primă linie al acestei infecții sunt considerați nepotriviți.

În lumina datelor de siguranță disponibile, Comitetul a concluzionat că în informațiile referitoare la produs trebuie să existe mențiuni cu privire la cazurile de hepatotoxicitate fatală și riscul de prelungire a intervalului QTc, iar atenționările cu privire la colita cu *Clostridium difficile* și reacțiile cutanate buloase trebuie întărite.

În consecință, CHMP a recomandat modificarea secțiunilor aferente din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospecte pentru produsele medicamentoase care conțin moxifloxacin (vezi anexa III).