

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV MOXIFLOXACININNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL (se bilaga I)

Moxifloxacin är ett bredspektrumantibiotikum som tillhör gruppen fluorokinoloner och har baktericid verkan. I Europeiska unionen (EU) är moxifloxacin filmdragerade tabletter indicerade för behandling av akut bakteriell sinusit, av akut exacerbation av kronisk bronkit och av samhällsförvärd pneumoni, med undantag för svåra fall, med dosen 400 mg dagligen i 7 dagar vid akut bakteriell sinusit, i 5–10 dagar vid akut exacerbation av kronisk bronkit och i 10 dagar vid samhällsförvärd pneumoni. I EU är moxifloxacin godkänt i alla medlemsstater genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande eller genom ett nationellt förfarande.

Svår levertoxicitet, hjärttoxicitet inklusive förlängt QTc-intervall, svåra hudreaktioner, *Clostridium difficile*-associerad diarré, sen- och muskeltoxicitet (inklusive rabdomyolys) är viktiga identifierade risker vid behandling med moxifloxacin som redan beskrivs i produktinformationen och som övervakas noga.

I bedömningen i den 15:e och den 16:e uppdaterade säkerhetsrapporten i oktober 2007 identifierades allvarliga säkerhetsbetänkligheter för moxifloxacin, bland annat livshotande fall av levertoxicitet. En kumulativ genomgång fram till den 30 september 2007 av alla leverreaktioner (allvarliga och lindriga) och en övergripande bedömning av fördelarna med moxifloxacinbehandling i förhållande till riskerna gjordes.

Av sammanlagt 48 identifierade fall av möjlig moxifloxacinrelaterad leverstörning med dödligt utfall av någon orsak misstänktes 8 vara fall av moxifloxacininducerad dödlig levertoxicitet. I tre av dessa fall användes moxifloxacinbehandling för mindre allvarliga indikationer (sinusit, faryngit och akut bronkit).

Dessa fynd och andra tillgängliga data (observationsstudier och kliniska prövningar) tydde på att allvarlig leverskada inträffar oftare med moxifloxacin än med jämförelseläkemedlen.

Baserat på ovanstående utfärdade Förenade kungariket den 2 juni 2008 en tidig varning i enlighet med artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, genom vilken medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Europeiska kommissionen informerades om medlemsstatens avsikt att ändra godkännandet för försäljning för alla orala formuleringar av moxifloxacininnehållande läkemedel genom att stryka indikationerna akut bakteriell sinusit och akut exacerbation av akut bronkit samt begränsa indikationen samhällsförvärd pneumoni.

CHMP har gått igenom alla uppgifter som innehavarna av godkännande för försäljning har gjort tillgängliga om fördelarna med oral moxifloxacinbehandling i förhållande till riskerna för ovannämnda indikationer.

Moxifloxacin har visat effekt för alla godkända indikationer. Trots detta finns anledning till oro när det gäller läkemedlets säkerhetsprofil.

CHMP noterade följande:

Akut bakteriell sinusit

Akut bakteriell sinusit är en lindring infektion med hög spontanläkningsfrekvens (90 %). En betydande andel av förskrivningarna för sinusit i klinisk praxis kan vara empiriskt grundade och verifiering av bakterieinfektion kan saknas. Även om moxifloxacin har visats ha effekt är tillgängliga data begränsade, eftersom studierna i huvudsak har gjorts mot jämförelseläkemedel och den enda placebokontrollerade studien inte kunde visa statistisk överlägsenhet jämfört med placebo. Den höga incidensen av stora och till och med livshotande risker vid behandling av en infektion med hög spontanläkningsfrekvens ger anledning till oro. Fördelarna med moxifloxacin kan dock anses vara större än riskerna om annan antibiotikabehandling har misslyckats eller inte kan användas.

Akut exacerbation av kronisk bronkit

Fördelen med antibiotikabehandling vid akut exacerbation av kronisk bronkit stöds av flera publikationer, bland annat en metaanalys, och av en nyligen genomförd systematisk Cochrane-genomgång som tyder på en mortalitetsfördel med användning av antibiotika vid denna indikation jämfört med placebo och på en gynnsam effekt på lungfunktionen. Det noterades dock att tills nyligen har jämförande studier av akut exacerbation av kronisk bronkit utformade för att visa ekvivalens mellan läkemedel inte visat någon klinisk överlägsenhet för någon antibiotikaklass jämfört med övriga klasser. I de flesta av de fas III-studier som var designade för att visa non-inferiority för moxifloxacin har dessutom inte det rekommenderade läkemedlet använts. Eftersom inverkan av valet av antibiotikabehandling vid akut exacerbation av kronisk bronkit på utfallet för patienterna fortfarande är oklar måste säkerhetsprofilen för de olika alternativen för antibiotikabehandling beaktas. I linje med säkerhetsprofilen och med hänsyn till att akut exacerbation av kronisk bronkit kan vara en mindre allvarlig infektion med hög spontanläkningsfrekvens och att bakterier påvisas vid endast 50 % av alla exacerbationer kan fördelarna med moxifloxacinbehandling anses vara större än riskerna endast när moxifloxacin inte används som alternativ för första linjens behandling.

Samhällsförvärvad pneumoni

Klinisk prövning och publicerade data tyder på att moxifloxacin generellt har fördelar vid indikationen samhällsförvärvad pneumoni. När hänsyn tas till tillgången till andra antibiotikabehandlingar och till resistens gäller vidare att fördelar jämfört med andra behandlingar ibland observeras vid behandling av samhällsförvärvad pneumoni av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Med tanke på säkerhetsprofilen med den riskökning som observerats bör moxifloxacin dock användas endast när det anses olämpligt att använda de andra antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som initial behandling av denna infektion.

I ljuset av ovanstående rekommenderade CHMP begränsning till andra linjens behandling för indikationerna för moxifloxacininnehållande läkemedel (oral formulering) och ytterligare ändringar av produktinformationen som innebär att uppgifter införs om fall av dödlig levertoxicitet och riskfaktorer för förlängt QTc-intervall samt en skärpt varning för *Clostridium difficile*-associerad diarré och bullösa hudreaktioner.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER OCH BIPACKSEDLAR

Kommittén behandlade förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, för orala formuleringar av moxifloxacininnehållande läkemedel.

CHMP rekommenderar ändringar av relevanta avsnitt av produktresumé och bipacksedel för de moxifloxacininnehållande läkemedlen (se bilaga III), av följande skäl:

Utifrån tillgängliga data fann kommittén att fördelarna med orala formuleringar av moxifloxacininnehållande läkemedel är större än riskerna för de godkända indikationer som granskats då läkemedlen används som andra linjens behandling. Vid akut bakteriell sinusit och vid akut exacerbation av kronisk bronkit bör moxifloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som initial behandling av dessa infektioner eller om dessa läkemedel inte har haft effekt på infektionen. Vid samhällsförvärvad pneumoni ska moxifloxacin användas endast om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som initial behandling av denna infektion.

I ljuset av tillgängliga säkerhetsdata drog kommittén slutsatsen att fall av dödlig levertoxicitet och riskfaktorer för förlängt QTc-intervall ska avspeglas i produktinformationen och att varningarna för *Clostridium difficile*-associerad diarré och bullösa hudreaktioner ska skärpas.