

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for moxifloxacin (systemisk brug) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

- Pancytopeni:

Ud af de 32 post-marketing tilfælde kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase, vurderer Lægemiddelstyrelsen (LMS), at 1 tilfælde med positiv de-challenge har sandsynlig kausal sammenhæng med moxifloxacin og 19 tilfælde har mulig kausal sammenhæng; i 7 af de 19 tilfælde var en positiv de-challenge genkendelig. For 2 af de 3 tilfælde fra kliniske studier betragter LMS den kausale sammenhæng som værende i det mindste formodet. Pancytopeni er angivet som en bivirkning under punkt 4.8 i SmPC'et for ciprofloxacin, levofloxacin og ofloxacin. Det er påkrævet at opdatere produktinformationen (punkt 4.8 i SmPC'et og punkt 4 i PIL'en) for at afspejle pancytopeni som bivirkning med hyppigheden "meget sjælden" i henhold til SmPC-vejledningen.

- AGEP:

Ud af de 5 post-marketing sager kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase og i litteraturen, vurderes 3 tilfælde til at have sandsynlig kausal sammenhæng med moxifloxacin og 1 tilfælde til at have mulig kausal sammenhæng. I 2 ud af de 3 tilfælde med sandsynlig kausal sammenhæng gik AGEP i sig selv efter seponering af moxifloxacin samt korregerende behandling, og i det tredje tilfælde blev en positiv re-challenge registreret. Der blev ikke rapporteret om nogle tilfælde fra kliniske studier. AGEP er på nuværende tidspunkt angivet som en bivirkning under punkt 4.8 i SmPC'et for både ciprofloxacin og ofloxacin. Det er påkrævet at opdatere SmPC'et punkt 4.4 og 4.8, samt de respektive afsnit i PIL'en, for at afspejle AGEP i overensstemmelse med vejledningen for svære kutane bivirkninger (SCAR Guidance) og med hyppigheden "ikke kendt".

- Hypoglykæmisk koma:

Ud af de 8 post-marketing tilfælde kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase, vurderer LMS, at 6 tilfælde har mulig kausal sammenhæng med moxifloxacin. To af disse 6 tilfælde havde dødelig udgang, og de respektive sundhedspersoner, der indrapporterede disse hændelser, betragtede i hvert tilfælde hypoglykæmisk koma som en dødsårsag og som relateret til brugen af moxifloxacin. I begge tilfælde var diabetes ikke rapporteret som en samtidig sygdom. Det er LMS's vurdering, at ét af de 2 tilfælde identificeret i kliniske studier i det mindste kan formodes at have kausal sammenhæng med moxifloxacin. Ved den seneste PSUSA for ciprofloxacin (systemisk brug) anbefalede PRAC og CMDh en opdatering af SmPC'et punkt 4.4 og 4.8 for at afspejle hypoglykæmisk koma, hvilket ligeledes er afspejlet i SmPC'et punkt 4.4 og 4.8, samt i de respektive afsnit i PIL'en, for levofloxacin og for ofloxacin. Det er påkrævet at opdatere produktinformationen (punkt 4.8 i SmPC'et samt punkt 2 og 4 i PIL'en) for at afspejle hypoglykæmisk koma som bivirkning med hyppigheden "meget sjælden" i henhold til SmPC-vejledningen.

- Delirium:

Ud af de 369 tilfælde af delirium kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase, var det markedsføringstilladelsesindehaverens betragtning, at 30 lægeligt bekræftede og alvorlige tilfælde ikke kunne forklares på anden vis. I alle 30 tilfælde vurderer LMS, at der er en rimelig tidssammenhæng. I 5 af disse 30 tilfælde blev der registreret en positiv de-challenge: i 3 af

disse tilfælde betragtes en kausal sammenhæng som sandsynlig og i de resterende to tilfælde betragtes en kausal sammenhæng som mulig. I fire yderligere post-marketing tilfælde fra litteraturen anses en kausal sammenhæng som mulig. For nyligt, og i forbindelse med worksharing proceduren for levofloxacin og ofloxacin, blev det anbefalet at angive delirium som en bivirkning under punkt 4.8 i de respektive SmPC'er. Det er påkrævet at opdatere punkt 4.8 i SmPC'et for at afspejle delirium som bivirkning med hyppigheden "sjælden" i henhold til SmPC-vejledningen.

- SIADH:

Ud af de 5 sager (1 tilfælde fra et klinisk studie og 4 fra post-marketing) kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase, vurderer LMS, at 1 post-marketing tilfælde har sandsynlig kausal sammenhæng og at de 3 resterende post-marketing tilfælde har mulig kausal sammenhæng. En positiv de-challenge blev registreret i ét af de 4 tilfælde, og i de resterende 3 tilfælde gik SIADH i sig selv efter seponering af moxifloxacin samt korrigerende behandling med saltvandsopløsninger. En kausal sammenhæng kan ikke udelukkes for tilfældet fra det kliniske studie. I forbindelse med den seneste PSUSA for ciprofloxacin (systemisk brug) og for levofloxacin (med undtagelse af det centralt godkendte produkt) anbefalede PRAC og CMDh en opdatering af produktinformationen for henholdsvis ciprofloxacin og levofloxacin for at afspejle SIADH som en bivirkning. Det er påkrævet at opdatere produktinformationen (punkt 4.8 i SmPC'et og punkt 4 i PIL'en) for at afspejle SIADH som bivirkning med hyppigheden "meget sjælden" i henhold til SmPC-vejledningen.

- Rhabdomyolyse:

Ud af de 40 post-marketing sager kumulativt identificeret i markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase, anser LMS 35 tilfælde for at have en rimelig tidssammenhæng. Ét af disse 35 tilfælde har sandsynlig kausal sammenhæng med moxifloxacin, og 34 tilfælde har mulig kausal sammenhæng. I 8 af de 35 tilfælde blev en positiv de-challenge registreret, og i ét af tilfældene blev der også registreret en positiv re-challenge med garenoxacin. Rhabdomyolyse er allerede angivet som en bivirkning under punkt 4.8 i SmPC'et for levofloxacin, ofloxacin og norfloxacin. Ordlyden i produktinformationen for moxifloxacin afspejler ikke den nu foreliggende evidens eftersom der står, at rhabdomyolyse kun er blevet rapporteret for "andre fluoroquinoloner" (punkt 4.8). Derfor bør produktinformationen (punkt 4.8 i SmPC'et og punkt 4 i PIL'en) opdateres for at angive rhabdomyolyse som en mulig bivirkning ved moxifloxacin med hyppigheden "ikke kendt".

Ud fra en betragtning af de fremførte data i den vurderede PSUR, mente PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende moxifloxacin til systemisk brug, var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for moxifloxacin (systemisk brug) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder moxifloxacin (systemisk brug), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende moxifloxacin (systemisk brug) er godkendt

eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- **Punkt 4.4**

Alvorlige bulløse hudreaktioner

Der er blevet indberettet tilfælde af bulløse hudreaktioner, såsom Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, med moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienter skal informeres om øjeblikkeligt at kontakte lægen, før behandlingen fortsættes, hvis der opstår hud- og/eller slimhindereaktioner.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs) med moxifloxacin, herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kendt som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres tæt. Moxifloxacin skal straks seponeres, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig bivirkning, såsom SJS, TEN eller AGEP, der skyldes anvendelse af moxifloxacin, må behandlingen med moxifloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

- **Punkt 4.8**

Systemorganklasse Blod og lymfesystem

Hyppighed: meget sjælden

Pancytopeni

Systemorganklasse Det endokrine system

Hyppighed: meget sjælden

Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH)

Systemorganklasse Metabolisme og ernæring

Hyppighed: meget sjælden

Hypoglykæmisk koma

Systemorganklasse Psykiske forstyrrelser

Hyppighed: sjælden

Delirium

Hud og subkutane væv

Hyppighed: "ikke kendt"

Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Systemorganklasse Knogler, led, muskler og bindevæv

Hyppighed: "ikke kendt"

Rhabdomyolyse

[...]

Der har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluoroquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: Øget intrakranielt tryk (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalcæmi, hæmolytisk anæmi, rhabdomyolyse fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du tager dette lægemiddel

Du må ikke tage antibakterielle lægemidler med fluoroquinolon/quinolon, herunder [produkt navn], hvis du tidligere har oplevet alvorlige bivirkninger, når du har taget quinolon eller fluoroquinolon. I tilfælde af dette skal du informere lægen hurtigst muligt.

Tal med lægen, før du får moxifloxacin

- **Hvis du har diabetes, da du kan opleve en risiko for ændring i blodsukkerniveauer med moxifloxacin.**
- **Hvis du på noget tidspunkt har udviklet alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller sår i munden efter at have fået moxifloxacin.**

Når du får moxifloxacin

- ~~Hvis du får hududslæt eller blister og/eller afskalning af hud og/eller reaktioner fra slimhinderne (se punkt 4 Bivirkninger), skal du omgående kontakte din læge, inden du fortsætter behandlingen~~

Alvorlige hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), er rapporteret i forbindelse med brug af moxifloxacin.

- **Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse kan i begyndelsen vise sig på kroppen som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer i midten. Der kan også opstå sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne (røde, hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden, medføre livstruende komplikationer eller være dødeligt.**

- AGEP viser sig i begyndelsen af behandlingen som et rødt, skællet, udbredt udslæt med buler under huden og blærer, ledsaget af feber. Den mest almindelige placering er: hovedsageligt placeret i hudfolderne, på kroppen og arme.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller får andre af disse hudsymptomer, skal du stoppe med at bruge moxifloxacin og straks kontakte din læge eller søge lægehjælp.

[...]

- Antibiotika af fluoroquinolon-typen kan give forstyrrelser i blodsukkeret, herunder både et fald i blodsukkeret til under normalt niveau (hypoglykæmi) og en stigning i dine blodsukkerniveauer til over normalt niveau (hyperglykæmi), eller et fald i dine blodsukkerniveauer til under normalt niveau (hypoglykæmi), der i alvorlige tilfælde potentielt kan føre til bevidstløshed (se punkt 4: Bivirkninger). Hos patienter behandlet med [produkt navn] forekom forstyrrelser i blodsukkeret hovedsageligt hos ældre diabetespatienter, der fik samtidig behandling med diabetesmedicin, der sænker blodsukkeret (f.eks. sulfonylurea), og som tages via munden eller med insulin. Der er blevet rapporteret bevidsthedstab på grund af alvorlig reduktion i blodsukkeret (hypoglykæmisk koma) (se pkt. 4. Bivirkninger). Hvis du har diabetes, skal dit blodsukker kontrolleres omhyggeligt.

Punkt 4

Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **mest alvorlige bivirkninger**, der er set under behandling med [produkt navn], er anført nedenfor.

Hvis du oplever

[...]

- ~~ændringer i hud og slimhinder som f.eks. smertefulde blærer i mund/næse eller ved penis/skede (Stevens Johnson syndrom eller giftig hudnekrose) (meget sjældne bivirkninger; potentielt livstruende)~~
- Alvorligt hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Det kan vise sig på kroppen som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer i midten, hudafskalning samt sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og øjne, og det kan opstå efter feber og influenzalignende symptomer (meget sjældne bivirkninger, potentielt livstruende)
- Et rødt, skællet, udbredt udslæt med buler under huden og blærer, ledsaget af feber ved behandlingsstart (akut generaliseret eksantematøs pustulose) (hyppigheden af denne bivirkning er ”ikke kendt”)
- Syndrom forbundet med nedsat udskillelse af vand og lavt natriumindhold i blodet (SIADH) (meget sjælden bivirkning)
- Bevidstløshed som følge af alvorligt fald i blodsukkerniveauer (hypoglykæmisk koma) (meget sjælden bivirkning)

[...]

- smerter og hævelser af sener (tendonitis) (sjælden bivirkning) eller seneforstrækning (meget sjælden bivirkning)

- **muskelsvaghed, ømhed eller smerter, og især, hvis du på samme tid føler dig utilpas, har en høj temperatur eller mørk urin. Disse kan skyldes unormal muskelnedbrydning, som kan være livstruende og føre til nyreproblemer (en tilstand kaldet rhabdomyolyse) (hyppigheden af denne bivirkning er "ikke kendt")**

[...]

Andre bivirkninger, der er set under behandling med moxifloxacin er anført nedenfor efter hyppighed:

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede) [...]

- **et fald i antallet af røde og hvide blodceller og blodplader (pancytopeni)**

[..]

Der er desuden meget sjældent set følgende bivirkninger under behandling med andre quinolonantibiotika. Disse må også formodes at kunne forekomme under behandling med [produkt navn]: Øget tryk i kraniet (symptomer omfatter hovedpine, visuelle forstyrrelser, herunder sløret syn, "blinde" pletter, dobbeltsyn, synstab), forhøjet natriumindhold i blodet, forhøjet calciumindhold i blodet, en speciel form for nedsat antal røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi), ~~muskelreaktioner med beskadigelse af muskelceller~~, øget følsomhed af huden over for sollys og UV-lys.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar/2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15/03/2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14/05/2020