

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 de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af de tilgængelige data om DRESS fra litteraturen, spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssigt sammenhæng og en positiv de-challenge, samt en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en kausal sammenhæng mellem moxifloxacin (systemisk brug) og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen, om lægemiddelfremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssigt sammenhæng og en positiv de-challenge og re-challenge, vurderer PRAC, at en kausal sammenhæng mellem moxifloxacin (systemisk brug) og det lægemiddelfremkaldte udslæt på samme sted i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af de tilgængelige data fra litteraturen om fotosensitivitetsreaktioner, spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv de-challenge og re-challenge samt en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en kausal sammenhæng mellem moxifloxacin (systemisk brug) og fotosensitivitetsreaktioner i det mindste er en rimelig mulighed.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder moxifloxacin (systemisk brug), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

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 lægemidlet/lægemidlerne indeholdende moxifloxacin (systemisk brug) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Advarsler skal ændres som følger:

[...]

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) **og Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, 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 et behandlingsalternativ skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en alvorlig bivirkning, såsom SJS, TEN, AGEP **eller DRESS**, der skyldes anvendelse af moxifloxacin, må behandlingen med moxifloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

[...]

Forebyggelse af fotosensitivitetsreaktioner

Quinoloner har vist sig at forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Imidlertid har undersøgelser også vist, at moxifloxacin er forbundet med en lavere risiko for at fremkalde fotosensitivitet. Ikke desto mindre skal patienterne rådes til at undgå udsættelse for UV-lys og/eller længerevarende udsættelse for sollys og/eller kraftigt sollys, mens de er behandling med moxifloxacin **(se pkt. 4.8)**.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes i tabellen over bivirkninger undersystemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden ikke kendt:

Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS (se pkt. 4.4), lægemiddelfremkaldt udslæt på samme sted (fixed drug eruption), fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4)

[...]

Der er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret om følgende bivirkninger efter behandling med andre fluorquinoloner, som muligvis også kan forekomme under behandling med moxifloxacin: øget intrakranielt tryk (herunder pseudotumor cerebri), hypernatriæmi, hypercalcæmi, hæmolytisk anæmi, ~~fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4)~~.

Indlægsseddel

Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at tage moxifloxacin

[...]

Sådan skal du tage moxifloxacin

[...]

- **Alvorlige hudreaktioner**

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

- SJS/TEN 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.
- **DRESS viser sig indledningsvist som influenza-lignende symptomer og et udslæt i ansigtet og derefter udslæt, der spreder sig til resten af kroppen med forhøjet kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer i blodprøver og en øget forekomst af en type hvide blodlegemer (eosinofili) samt hævede lymfeknuder.**

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 med quinolon kan gøre din hud mere følsom over for sollys eller UV-lys. Du skal undgå længerevarende udsættelse for sollys eller udsættelse for kraftigt sollys, og du må ikke bruge solarium eller andre UV-lamper, mens du tager [produktnavn] (**se punkt 4. Bivirkninger**).

[...]

Punkt 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **mest alvorlige bivirkninger**, der er set under behandling med moxifloxacin, er anført nedenfor.

Hvis du oplever

[...]

- 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”)
- **Et omfattende hududslæt, forhøjet kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer, unormale blodprøver (eosinofili), hævede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer (hudreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer, som også er kendt som DRESS eller lægemiddelloverfølsomhedssyndrom (hyppigheden af denne bivirkning er ”ikke kendt”).**

[...]

Andre bivirkninger, der er set under behandling med [produktnavn] er anført nedenfor efter hyppighed:

[...]

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- **Øget følsomhed i huden over for sollys og UV-lys (se desuden punkt 2. Advarsler og forsigtighedsregler).**
- **Skarpt afgrænsede, erytematøse pletter med/uden blærer, der udvikler sig inden for nogle timer efter administrationen af moxifloxacin og heler med postinflammatorisk resthyperpigmentering; udslættet opstår normalt på samme sted i huden eller slimhinden ved efterfølgende eksponering for moxifloxacin.**

[...]

Der er desuden meget sjældent set følgende bivirkninger under behandling med andre quinolonantibiotika. Disse må også formodes at kunne forekomme under behandling med [produktnavn]: 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); ~~øget følsomhed af huden over for sollys og UV-lys.~~

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i januar 2024
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10. marts, 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	9. maj, 2024