

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la moxifloxacine (à usage systémique), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- Pancytopenie:

Sur les 32 cas post-commercialisation identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM, 1 cas dont l'arrêt du traitement a entraîné une résolution au moins partielle (dechallenge positif) est considéré par le LMS (Lead Member State) comme étant probablement lié à la moxifloxacine et 19 cas comme potentiellement liés ; pour 7 de ces 19 cas, un dechallenge positif était visible. Pour 2 des 3 cas issus des essais cliniques, le lien de causalité est considéré comme au moins suspecté par le LMS. La pancytopenie est répertoriée comme effet indésirable attendu dans la rubrique 4.8 du RCP de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine et de l'ofloxacine. Une mise à jour des informations sur le produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) est justifiée pour refléter la pancytopenie comme effet indésirable avec une fréquence « très rare » conformément aux recommandations sur le RCP.

- Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG):

Sur les 5 cas post-commercialisation identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM et dans la littérature, 3 sont considérés comme probablement liés à la moxifloxacine et 1 comme potentiellement lié. Pour 2 des 3 cas avec un lien de causalité probable, la PEAG s'est résolue après l'arrêt de la moxifloxacine et l'institution d'un traitement symptomatique et dans le 3^{ème} cas, une réapparition de la PEAG à la réintroduction de la moxifloxacine (rechallenge positif) a été enregistré. Aucun cas n'a été signalé dans les essais cliniques. La PEAG est actuellement répertoriée comme effet indésirable attendu dans la rubrique 4.8 du RCP de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine. Une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et correspondantes de la notice est justifiée pour refléter la PEAG conformément au libellé figurant dans les recommandations sur les SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions) et avec une fréquence « indéterminée ».

- Coma hypoglycémique:

Sur les 8 cas post-commercialisation identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM, 6 sont considérés par le LMS comme potentiellement liés à la moxifloxacine. Deux de ces 6 cas ont eu une issue fatale et le coma hypoglycémique a été considéré par le professionnel de santé comme la cause du décès dans chacun des cas et comme lié à l'utilisation de la moxifloxacine. Dans les 2 cas, le diabète n'a pas été signalé comme une pathologie associée. Le lien de causalité dans l'un des 2 cas identifiés lors des essais cliniques est considéré comme au moins suspecté par le LMS. Dans le cadre du dernier PSUSA pour la ciprofloxacine (utilisation systémique), le PRAC et le CMDh ont recommandé une mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP pour répertorier le coma hypoglycémique, qui est également répertorié dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et les rubriques correspondantes de la notice de la lévofloxacine et l'ofloxacine. Une mise à jour des informations sur le produit (rubrique 4.8 du RCP et rubriques 2 et 4 de la notice) est justifiée pour refléter le coma hypoglycémique comme effet indésirable avec une fréquence « très rare » conformément aux recommandations sur le RCP.

- Délire:

Sur les 369 cas de délire identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM, 30 cas graves confirmés médicalement ont été considérés par le titulaire de l'AMM comme ne présentant pas d'autre explication. Le LMS considère une relation temporelle raisonnable pour les 30 cas. Dans 5 de ces 30 cas, un dechallenge positif a été

enregistré : dans 3 de ces cas, le lien de causalité est considéré comme probable, tandis qu'il est possible dans les deux autres. Dans 4 autres cas post-commercialisation issus de la littérature, le lien de causalité est considéré comme possible. Récemment et dans le cadre de la procédure de Worksharing pour la lévofloxacine et l'ofloxacine, il a été recommandé de répertorier le délire comme effet indésirable dans la rubrique 4.8 de leurs RCP respectifs. Une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP est justifiée pour refléter le délire comme effet indésirable avec une fréquence « rare » conformément aux recommandations sur le RCP.

- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH):

Sur les 5 cas (1 cas issu des essais cliniques et 4 post-commercialisation) identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM, 1 cas post-commercialisation est considéré par le LMS comme étant probablement lié, tandis qu'il est considéré comme possible dans les 3 autres cas post-commercialisation. Dans 1 des 4 cas, un dechallenge positif a été enregistré et les 3 cas de SIADH restants se sont résolus après l'arrêt de la moxifloxacine et l'instauration d'un traitement correctif avec des solutions salines. Le lien de causalité dans le cas issu des essais cliniques ne peut pas être exclu. Dans le cadre du dernier PSUSA pour la ciprofloxacine (à usage systémique) et de la lévofloxacine (sauf pour le produit autorisé au niveau européen), le PRAC et le CMDh ont recommandé la mise à jour des informations sur le produit de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine pour répertorier le SIADH comme effet indésirable. Une mise à jour des informations sur le produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) est justifiée pour répertorier le SIADH comme effet indésirable avec une fréquence « très rare » conformément aux recommandations sur le RCP.

- Rhabdomyolyse:

Sur les 40 cas post-commercialisation identifiés cumulativement dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM, 35 sont considérés par le LMS comme montrant une relation temporelle raisonnable. Un de ces 35 cas est probablement lié à la moxifloxacine et 34 cas le sont possiblement. Dans 8 des 35 cas, un dechallenge positif a été enregistré et dans l'un d'eux également avec la garénoxacine. La rhabdomyolyse est déjà répertoriée comme effet indésirable dans la rubrique 4.8 du RCP de la lévofloxacine, de l'ofloxacine et de la norfloxacine. Le libellé des informations sur le produit de la moxifloxacine ne prend pas en compte les données actuelles rapportés car il indique que la rhabdomyolyse n'a été signalée que pour les « autres fluoroquinolones » (rubrique 4.8). Par conséquent, les informations sur le produit (rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice) doivent être mises à jour afin de présenter la rhabdomyolyse comme un effet indésirable possible de la moxifloxacine avec une fréquence « indéterminée ».

Par conséquent, compte tenu des données présentées suite à l'examen du PSUR, le PRAC a estimé que des modifications des informations produit de la moxifloxacine à usage systémique étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la moxifloxacine (à usage systémique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la moxifloxacine (à usage systémique) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la moxifloxacine (à usage systémique) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.4**

~~Réactions cutanées bulleuses sévères~~

~~Des cas de réactions cutanées bulleuses, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions affectant la peau et/ou les muqueuses apparaissent.~~

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (également connue sous le nom de syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson et la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG), pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la moxifloxacine doit être arrêtée immédiatement et un autre traitement doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un syndrome de Stevens Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) lors de l'utilisation de moxifloxacine, le traitement par la moxifloxacine ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

- **Rubrique 4.8**

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence : très rare

Pancytopénie

Troubles endocriniens

Fréquence : très rare

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence : très rare

Coma hypoglycémique

Affections psychiatriques

Fréquence : rare

Délire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence : « indéterminée »

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence : « indéterminée »

Rhabdomyolyse

[...]

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine : augmentation de la pression intracrânienne (incluant pseudo-tumeur cérébrale), hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, ~~rhabdomyolyse~~, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

Notice

Rubrique 2

Avertissements et précautions

Avant de prendre ce médicament

Vous ne devez pas prendre d'antibiotiques de la famille des fluoroquinolones/quinolones, incluant la moxifloxacine, si vous avez déjà présenté un effet indésirable grave dans le passé lors de la prise d'une quinolone ou d'une fluoroquinolone. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin au plus vite.

Adressez-vous à votre médecin avant la prise de moxifloxacine

- **si vous êtes diabétique car vous pourriez présenter un risque de modification du taux de sucre dans le sang avec la moxifloxacine.**
- **si vous avez déjà présenté une éruption cutanée sévère ou une desquamation (décollement de la peau), des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris de la moxifloxacine.**

Durant la prise de moxifloxacine

- ~~Si une réaction cutanée ou des cloques et/ou une desquamation (décollement de la peau) et/ou des réactions affectant vos muqueuses apparaissent (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?), contactez immédiatement votre médecin avant de poursuivre le traitement.~~

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (également connue sous le nom de syndrome de Lyell) et la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ont été rapportées lors de l'utilisation de la moxifloxacine.

- **Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (également connue sous le nom de syndrome de Lyell) peuvent apparaître initialement sous la forme de taches rougeâtres sur le tronc en forme de cible ou de plaques circulaires souvent avec des cloques centrales. De plus, des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent survenir. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes pseudo-grippaux. Les éruptions cutanées peuvent évoluer vers une desquamation (décollement de la peau) généralisée et des complications pouvant potentiellement mettre la vie en danger ou être fatales.**
- **La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) apparaît au début du traitement comme une éruption cutanée rouge, squameuse généralisée avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnée de fièvre. Elle est principalement localisée au niveau des plis cutanés, sur le tronc et les membres supérieurs.**

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes cutanés, arrêtez de prendre la moxifloxacine et contactez ou consultez immédiatement un médecin.

[...]

- Les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent provoquer des anomalies du taux de sucre dans le sang, qu'il s'agisse d'une diminution du taux de sucre dans le sang en dessous de la valeur normale (hypoglycémie) ou d'une augmentation **de votre** du taux de sucre dans le sang au-dessus de la valeur normale (hyperglycémie), **ou une diminution de votre taux de sucre dans le sang en dessous de la valeur normale (hypoglycémie), pouvant entraîner une perte de conscience** (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Chez les patients traités par [nom du médicament], ces anomalies ont été observées le plus souvent chez les patients âgés diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral diminuant le taux de sucre dans le sang (par exemple une sulfonylurée) ou par l'insuline. Des cas de perte de connaissance dus à une baisse importante du taux de sucre dans le sang (coma hypoglycémique) dans les cas graves (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?) ~~ont été rapportés.~~ Si vous êtes diabétique, votre taux de sucre dans le sang doit être étroitement surveillé.

Rubrique 4

QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les **effets indésirables les plus graves** observés pendant le traitement par [nom du médicament] sont listés ci-dessous.

Si vous remarquez

[...]

- ~~des altérations de la peau et des muqueuses telles que des vésicules douloureuses dans la bouche ou le nez ou sur le pénis ou dans le vagin (syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell) (effets indésirables très rares, pouvant potentiellement mettre la vie en danger)~~
- **Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Elles peuvent apparaître sur le tronc sous la forme de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires souvent avec des cloques centrales, une desquamation (décollement de la peau), des ulcères de la bouche, de la**

gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux et peuvent être précédées de fièvre et/ou de symptômes pseudo-grippaux (effets indésirables très rares, pouvant potentiellement mettre la vie en danger).

- **Une éruption cutanée rouge et squameuse généralisée avec des bosses sous la peau et des cloques, accompagnée de fièvre au début du traitement (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée) (la fréquence de cet effet indésirable est « indéterminée »).**
- **Un syndrome associé à une diminution de l'excrétion d'eau et à de faibles taux de sodium (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [SIADH]) (effet indésirable très rare).**
- **Une perte de conscience due à une diminution importante du taux de sucre dans le sang (coma hypoglycémique) (effet indésirable très rare).**

[...]

- Une douleur et un gonflement des tendons (tendinites) (effet indésirable rare) ou la rupture d'un tendon (effet indésirable très rare)
- **Une faiblesse, une sensibilité ou des douleurs musculaires, et en particulier si en même temps vous vous sentez mal, vous avez de la température ou des urines foncées. Ces signes et symptômes peuvent être causés par une dégradation anormale de la masse musculaire qui peut mettre la vie en danger et entraîner des problèmes rénaux (un état pathologique appelé rhabdomyolyse) (la fréquence de cet effet indésirable est « indéterminée »).**

[...]

D'autres effets indésirables qui ont été observés au cours du traitement par la moxifloxacine sont listés ci-dessous, selon leur probabilité de survenue :

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) [...]

- **Une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans le sang (pancytopénie)**

[..]

D'autres effets indésirables pourraient très rarement se produire au cours d'un traitement par [nom du médicament] dans la mesure où ils ont été observés avec d'autres médicaments de la famille des quinolones : augmentation de la pression dans le crâne (les symptômes incluent des maux de tête, des troubles de la vue incluant une sensation de vision trouble, un déficit d'une partie du champ visuel, une vision double et une perte de la vue), une élévation des taux sanguins de sodium ou de calcium, une diminution particulière du nombre de globules rouges (anémie hémolytique), ~~réactions musculaires avec altération des cellules musculaires~~, une augmentation de la sensibilité au soleil ou aux U.V.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Janvier 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	15/03/2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	14/05/2020