

## **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 moxifloxacin (à usage systémique), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome DRESS issues de la littérature et des notifications spontanées, avec dans certains cas une relation temporelle étroite et une résolution à l'arrêt du traitement (dechallenge positif), et compte tenu du mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la moxifloxacin (à usage systémique) et le syndrome DRESS est au moins raisonnablement possible.

Au vu des données disponibles sur l'érythème pigmenté fixe issues de la littérature et des notifications spontanées, avec dans certains cas une relation temporelle étroite, une résolution à l'arrêt du traitement (dechallenge positif) et une réapparition à la réintroduction du traitement (rechallenge positif), le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la moxifloxacin (à usage systémique) et l'érythème pigmenté fixe est au moins raisonnablement possible.

Au vu des données disponibles sur les réactions de photosensibilité issues de la littérature et des notifications spontanées, avec dans certains cas une relation temporelle étroite, une résolution à l'arrêt du traitement (dechallenge positif) et une réapparition à la réintroduction du traitement (rechallenge positif), et compte tenu du mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la moxifloxacin (à usage systémique) et les réactions de photosensibilité est au moins raisonnablement possible.

Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur le produit des médicaments contenant de la moxifloxacin (à usage systémique) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

### **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 moxifloxacin (à usage systémique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la moxifloxacin (à usage systémique) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

## **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

Les mises en garde doivent être modifiées comme suit :

[...]

#### **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) **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)**, pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés avec la moxifloxacin (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 moxifloxacin 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) **ou un syndrome DRESS** lors de l'utilisation de moxifloxacin, le traitement par la moxifloxacin ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

[...]

#### **Prévention des réactions de photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacin. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacin (**voir rubrique 4.8**).

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le tableau des effets indésirables pour la classe de système d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », avec une fréquence indéterminée :

**Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), érythème pigmenté fixe, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)**

[...]

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 moxifloxacin : augmentation de la pression intracrânienne (incluant pseudo-tumeur cérébrale), hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique, ~~réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)~~.

### **Notice**

#### **Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre de la moxifloxacin**

[...]

## Durant la prise de moxifloxacine

[...]

- **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) **et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)** 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.
- **Le syndrome DRESS se manifeste initialement par des symptômes pseudo-grippaux et une éruption cutanée sur le visage, qui se propage ensuite, accompagnée d'une température corporelle élevée, d'une augmentation des taux d'enzymes du foie révélée par les analyses de sang et d'une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophilie) ainsi que d'un gonflement des ganglions lymphatiques.**

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 rendre votre peau beaucoup plus sensible au soleil ou aux rayons ultra-violets (UV). Vous devez éviter une exposition prolongée au soleil ou à la lumière solaire intense et vous ne devez pas utiliser de cabine de bronzage ou d'autres types de lampes UV pendant que vous prenez [nom du médicament] **(voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?)**.

[...]

### **Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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 la moxifloxacine sont listés ci-dessous :

Si vous remarquez

[...]

- 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 »).

- **Une éruption cutanée généralisée, une température corporelle élevée, une augmentation des enzymes du foie, des anomalies sanguines (éosinophilie), un gonflement des ganglions lymphatiques et une atteinte d'autres organes dans le corps (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, également appelée syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) (la fréquence de cet effet indésirable est « indéterminée »).**

[...]

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

[...]

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- **Augmentation de la sensibilité au soleil ou aux rayons UV (voir également rubrique 2, Avertissements et précautions).**
- **Plaques érythémateuses nettement délimitées, avec/sans cloques, apparaissant dans les heures suivant l'administration de la moxifloxacine et laissant une hyperpigmentation résiduelle post-inflammatoire après cicatrisation ; la réaction réapparaît habituellement au même endroit sur la peau ou la muqueuse en cas de nouvelle exposition à la moxifloxacine.**

[...]

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), ~~une augmentation de la sensibilité au soleil ou aux UV.~~

### **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 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	10 mars 2024
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) :	9 mai 2024