

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir moxifloxacin (til altækrar notkunar) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

- Blóðfrumnafæð:

Af þeim 32 tilkynningum sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa og borist hafa eftir markaðssetningu lyfsins, taldi aðildarríkið sem sá um matið (Lead Member State, LMS) að 1 tilvik þar sem aukaverkunin hætti þegar notkun lyfsins var hætt (positive dechallenge) væri líklega í orsakasambandi við notkun moxifloxacín og 19 hugsanlega; í 7 af þessum 19 tilvikum mátti greina að aukaverkunin minnkaði þegar notkun lyfsins var hætt (positive dechallenge was recognizable). Í 2 af 3 tilvikum úr klínískum rannsóknum taldi LMS að a.m.k. léki grunur á um orsakasambandi. Blóðfrumnafæð er skráð aukaverkun í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ciprofloxacin, levofloxacin og ofloxacin. Rétt er að uppfæra upplýsingar um lyfið (kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) þannig að blóðfrumnafæð sé talin upp sem aukaverkun í tíðniflokknum „Koma örsjaldan fyrir“.

- Bráð útbreidd graftarútbrot (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP):

Af þeim 5 tilkynningum sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa og borist hafa eftir markaðssetningu lyfsins eða birst í vísindagreinum er talið að 3 séu líklega í orsakasambandi við notkun moxifloxacín og 1 hugsanlega. Í 2 af 3 tilvikum þar sem orsakasambandi var talið líklegt gekk AGEP til baka þegar notkun moxifloxacín var hætt og annarri meðferð beitt og í þriðja tilvikinu kom aukaverkunin fram á ný þegar notkun lyfsins var hafin á ný (positive rechallenge). Engin tilvik komu fram í klínískum rannsóknum. AGEP er skráð aukaverkun í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bæði ciprofloxacin og ofloxacin. Rétt er að uppfæra kafla 4.4 og 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og samsvarandi kafla í fylgiseðli þannig að bráð útbreidd graftarútbrot komi fram til samræmis við ráðleggingar vegna alvarlegra húðviðbragða, í tíðniflokknum „Tíðni ekki þekkt“.

- Dá vegna blóðsykurlækkunar:

Af þeim 8 tilkynningum sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa og borist hafa eftir markaðssetningu lyfsins, taldi LMS að 6 væru hugsanlega í orsakasambandi við notkun moxifloxacín. Tvö þessara 6 tilvika leiddu til dauða og taldi lækniurinn sem gaf út dánarvottorðið dá vegna blóðsykurlækkunar vera eina dánarorsakanna í hverju þessara tilvika og að það tengdist notkun moxifloxacín. Í hvorugu tilvikinu var sykursýki talin upp sem samhliða kvilli. LMS taldi a.m.k. að grunur léki á um orsakasambandi í öðru tveggja tilvika sem fram komu í klínískum rannsóknum. Þegar síðasta PSUSA um ciprofloxacin (til altækrar notkunar) var til umfjöllunar ráðlögðu PRAC og CMDh að kaflar 4.4 og 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs yrðu uppfærðir þannig að getið yrði um dá vegna blóðsykurlækkunar, en getið er um það í köflum 4.4 og 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og samsvarandi köflum í fylgiseðli fyrir bæði levofloxacin og ofloxacin. Rétt er að uppfæra upplýsingar um lyfið (kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 2 og 4 í fylgiseðli) þannig að dá vegna blóðsykurlækkunar sé talið upp sem aukaverkun í tíðniflokknum „Koma örsjaldan fyrir“.

- Óráð:

Af þeim 369 tilkynningum um óráð sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa voru 30 læknisfræðilega staðfest alvarleg tilvik sem markaðsleyfishafi taldi enga aðra skýringu á. LMS telur sambandi varðandi tímasetningu sennilegt í öllum þeim 30 tilvikum. Í 5 af þessum 30 tilvikum hætti aukaverkunin þegar notkun lyfsins var hætt (positive dechallenge); í 3 af þeim tilvikum var orsakasambandi talið líklegt en hugsanlegt í hinum tveimur. Í fjórum öðrum tilvikum sem komið hafa fram í vísindagreinum eftir

markaðssetningu lyfsins er orsakasamhengi talið hugsanlegt. Í sameiginlegu ferli fyrir levofloxacin og ofloxacin nýlega var ráðlagt að óráð væri skráð sem aukaverkun í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf. Rétt er að uppfæra kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs þannig að óráð sé talið upp sem aukaverkun í tíðniflokknum „Mjög sjaldgæfar“.

- Heilkenni ónógrar ADH-seytingar (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH):

Af þeim 5 tilkynningum sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa (1 úr klínískum rannsóknum og 4 sem bárust eftir markaðssetningu lyfsins) taldi LMS að í 1 tilviki sem barst eftir markaðssetningu lyfsins væri orsakasamhengi við notkun moxifloxacins líklegt og í hinum 3 tilvikunum sem bárust eftir markaðssetningu lyfsins hugsanlegt. Í einu þessarra 4 tilvika hafði aukaverkunin hætt þegar notkun lyfsins var hætt (positive dechallenge) og í hinum 3 tilvikunum gekk SIADH til baka þegar notkun moxifloxacins var hætt og meðferð með saltlausnum beitt. Ekki er hægt að útiloka orsakasamhengi í tilvikinu sem kom fram í klínískum rannsóknum. Þegar síðasta PSUSA um ciprofloxacin (til altækrar notkunar) og levofloxacin (nema miðlægt skráð lyf) var til umfjöllunar ráðlögðu PRAC og CMDh að upplýsingar um ciprofloxacin og levofloxacin yrðu uppfærðar þannig að SIADH væri skráð sem aukaverkun. Rétt er að uppfæra upplýsingar um lyfið (kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) þannig að SIADH sé talið upp sem aukaverkun í tíðniflokknum „Koma örsjaldan fyrir“.

- Rákvöðvalýsa:

Af þeim 40 tilkynningum sem er að finna í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa og borist hafa eftir markaðssetningu lyfsins, taldi LMS að 35 sýndu líklegt samhengi varðandi tímasetningu. Af þessum 35 tilvikum var eitt líklega í orsakasamhengi við notkun moxifloxacins og 34 hugsanlega. Í 8 af þessum 35 tilvikum hafði aukaverkunin hætt þegar notkun lyfsins var hætt (positive dechallenge) og í einu tilvikinu hafði hún komið fram á ný við notkun garenoxacins (positive rechallenge). Rákvöðvalýsa er talin upp sem aukaverkun í kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir levofloxacin, ofloxacin og norfloxacin. Orðalag í upplýsingum um moxifloxacin endurspeglar ekki núverandi vitneskju, þar sem þar segir að tilkynnt hafi verið um rákvöðvalýsu við notkun „annarra flúorókinólóna“ (kafla 4.8). Því ætti að uppfæra upplýsingar um lyfið (kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og kafla 4 í fylgiseðli) þannig að rákvöðvalýsa sé talin upp sem hugsanleg aukaverkun moxifloxacins, í tíðniflokknum „Tíðni ekki þekkt“.

Í ljósi þeirra gagna sem lögð voru fram í PSUR-skýrslunni sem hér er til umfjöllunar telur PRAC því að rétt sé að gera breytingar á upplýsingum um lyf til altækrar notkunar sem innihalda moxifloxacin.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir moxifloxacin (til altækrar notkunar) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda moxifloxacin (til altækrar notkunar), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda moxifloxacin (til altækrar notkunar) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kafla 4.4**

Alvarleg viðbrögð í húð með blöðrum

Greint hefur verið frá blöðrum í húð líkt og Steven Johnsons heilkenni eða drepri í húðþekju eftir moxifloxacín (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn áður en meðferð er haldið áfram ef viðbrögð í húð/slímhúð koma fram.

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð við notkun moxifloxacíns, þ.m.t. eitrunardreplos húðþekju (TEN: einnig þekkt sem Lyell heilkenni), Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og bráð útbreidd graftarútpot (AGEP), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað skal vara sjúklinga við teiknum og einkennum alvarlegra viðbragða í húð og fylgjast skal náið með þeim. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal hætta meðferð með moxifloxacíni tafarlaust og íhuga skal aðra meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð svo sem SJS, TEN eða AGEP við notkun moxifloxacíns má aldrei aftur hefja meðferð með moxifloxacíni hjá sjúklingnum.

- **Kafla 4.8**

Líffæraflokkur: Blóð og eitlar

Tíðniflokkur: Koma örsjaldan fyrir

Blóðfrumnafæð

Líffæraflokkur: Innkirtlar

Tíðniflokkur: Koma örsjaldan fyrir

Heilkenni truflunar á seytingu þvagstемmuvaka (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

Líffæraflokkur: Efnaskipti og næring

Tíðniflokkur: Koma örsjaldan fyrir

Dá vegna blóðsykurlækkunar

Líffæraflokkur: Geðræn vandamál

Tíðniflokkur: Mjög sjaldgæfar

Óráð

Líffæraflokkur: Húð og undirhúð

Tíðniflokkur: Tíðni ekki þekkt

Bráð útbreidd graftarútbrot (acute generalised erythematous pustulosis, AGEP)

Líffæraflokkur: Stoðkerfi og bandvefur

Tíðniflokkur: Tíðni ekki þekkt

Rákvöðvalýsa

[...]

Ennfremur hefur verið tilkynnt um örfá tilvik eftirtalinna aukaverkana eftir meðferð með öðrum flúorókínólónum, sem gætu hugsanlega einnig komið fram meðan á meðferð með moxifloxacíni stendur: hækkaður innankúpuþrýstingur (þ.m.t. falskt heilaæxli (pseudotumor cerebri)), hækkuð natríumgildi í blóði, hækkuð kalsíumgildi í blóði, blóðleysi, ~~rákvöðvalýsa~~, aukið ljósnæmi (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en byrjað er að nota lyfið

Þú ættir ekki að taka sýklalyf sem innihalda flúorókínólón/kínólón, þ.m.t. [heiti lyfs], ef þú hefur áður fundið fyrir einhverjum alvarlegum aukaverkunum eftir að hafa tekið kínólón eða flúorókínólón. Ef þetta á við um þig skaltu láta lækinn vita eins fljótt og kostur er.

Leitið ráða hjá læknum áður en moxifloxacin er notað

- Ef þú ert með sykursýki, þar sem hættu getur verið á að blóðsykurgildi þín geti breyst við töku moxifloxacíns.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið alvarleg útbrot, húðflögnun eða blöðrur og/eða sár í munni eftir töku moxifloxacíns.

Meðan á meðferð með moxifloxacín stendur

- ~~Ef áhrif á húð koma fram, **blöðrur og/eða húðflögnun og/eða áhrif á slímhuð** (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*) skal tafarlaust hafa samband við lækinn áður en meðferðinni er haldið áfram.~~

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP) við notkun moxifloxacíns.

- Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju getur í upphafi komið fram sem rauðleitir skífulaga blettir eða hringlaga blettir á bolnum, oft með blöðrum í miðjunni. Einnig geta komið fram sár í munni, koki, nefi, á kynfærum eða í augum (rauð og þrútin augu). Oft koma þessi alvarlegu húðútbrot fram í kjölfar hita og/eða flensulíkra einkenna. Útbrotin geta þróast í útbreidda flögnun á húð og lífshættulega kvilla eða verið banvæn.
- Bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP) birtast við upphaf meðferðar sem útbreidd rauð og flagnandi útbrot með hnútum undir húð og blöðrum, ásamt hita. Algengast er að þau komi fram í húðfellingum, á bol og efri útlimum.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða einhver önnur þessara einkenna í húð skaltu hættu notkun moxifloxacíns og hafa samband við lækinn eða leita lækniðstoðar tafarlaust.

[...]

- Flúorkínólón sýklalyf geta valdið ~~röskun á blóðsykri~~, þ.m.t. bæði lækun á þéttni blóðsykurs niður fyrir eðlileg gildi (blóðsykurlækkun) og hækkun á þéttni blóðsykurs upp fyrir eðlileg gildi (blóðsykurhækkun) eða lækun á þéttni blóðsykurs niður fyrir eðlileg gildi (blóðsykurlækkun), sem hugsanlega getur leitt til meðvitundarleysis (dál vegna blóðsykurlækkunar) í alvarlegum tilvikum (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*). Meðal sjúklunga sem fá meðferð með [heiti lyfs] er algengast að röskun verði á blóðsykri hjá öldruðum sjúklungum sem fá samtímis meðferð með sykursýkilyfi til inntöku, til lækkunar á blóðsykri (t.d. súlfonýlúrea), eða með insúlíni. Ef þú ert með sykursýki á að fylgjast vandlega með blóðsykurgildum þínum (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Kafli 4

Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með [heiti lyfs] eru taldar upp hér fyrir neðan:

Ef vart verður við

[...]

- ~~• breytingar á húð og slímhúð, svo sem sársaukafullar blöðrur í munni/nefi eða við getnaðarlim/leggöng (Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis)) (koma örsjaldan fyrir, geta verið lífshættulegar)~~
- **Alvarleg húðútbrot, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju. Þau geta komið fram sem rauðleitir skífulaga blettir á bolnum eða hringlaga flekkir, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, koki, nefi, á kynfærum og í augum og geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna (kemur örsjaldan fyrir, hugsanlega lífshættulegt)**
- **Útbreidd, rauð og flagnandi útbrot með hnútum undir húð og blöðrum, ásamt hita við upphaf meðferðar (bráð útbreidd graftarútbrot) (tíðni ekki þekkt)**
- **Heilkenni sem tengist skerðingu á útskilnaði vatns og litlu magni af natríum (SIADH) (kemur örsjaldan fyrir)**
- **Meðvitundarleysi vegna alvarlegrar blóðsykurlækkunar (dá vegna blóðsykurlækkunar) (kemur örsjaldan fyrir)**

[...]

- verk og þrota í sinum (sinabólga) (mjög sjaldgæf aukaverkun) eða sinarof (kemur örsjaldan fyrir)
- **máttleysi, eymsli eða verkur í vöðvum, einkum ef það er samtímis vanlíðan, háum hita eða dökku þvagi. Þetta getur stafað af óeðlilegu niðurbroti vöðva, sem getur verið lífshættulegt og leitt til nýrnavandamála (kvilli sem nefnist rákvöðvalýsa) (tíðni ekki þekkt)**

[...]

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með moxifloxacíni eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðniflokkum:

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000) [...]

- **fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna (blóðfrumnafæð)**

[..]

Ennfremur hefur verið tilkynnt um örfá tilvik eftirtaldrar aukaverkanna eftir meðferð með öðrum kínólón sýklalyfjum og möguleiki er á að þær komi líka fram meðan á meðferð með [heiti lyfs] stendur: hækkaður þrýstingur innan höfuðkúpu (meðal einkenna eru höfuðverkur og sjónvandamál, þ.m.t. þokusýn, „blindir“ blettir, tvísýni, sjóntap), hækkuð natríumgildi í blóði, hækkuð kalsíumgildi í blóði, sérstök gerð fækkunar á rauðum blóðkornum (rauðalosblóðleysi), ~~áhrif á vöðva með vöðvafrumskemmdum~~, aukið næmi fyrir sólarljósi eða útfjólubláu ljósi.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15/03/2020
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14/05/2020