

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor moxifloxacin (systemisch gebruik), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- Pancytopenie:

Van de 32 postmarketinggevallen die cumulatief in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder zijn geïdentificeerd, wordt 1 geval met positieve dechallenge door de LMS beschouwd als waarschijnlijk causaal verbonden met moxifloxacin en 19 gevallen als mogelijk. In 7 van deze 19 gevallen was een positieve dechallenge herkenbaar. Voor 2 van de 3 gevallen uit klinische studies wordt het causaal verband ten minste vermoed door de LMS. Pancytopenie is een bijwerking beschreven in rubriek 4.8 van de SPC van ciprofloxacin, levofloxacin en ofloxacin. Een update van de productinformatie (SPC-rubriek 4.8 en bijsluiterrubriek 4) om pancytopenie als bijwerking met frequentie 'zeer zelden' overeenkomstig de SPC-richtlijn weer te geven, is gerechtvaardigd.

- AGEP:

Van de 5 postmarketingrapporten cumulatief geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder en in literatuurpublicaties, worden er 3 beschouwd als waarschijnlijk causaal verbonden met moxifloxacin en 1 als mogelijk. In 2 van de 3 gevallen met waarschijnlijk causaal verband verdween de AGEP na de stopzetting van moxifloxacin plus correctieve therapie en in het 3^e geval werd een positieve rechallenge genoteerd. Er werden geen gevallen gemeld uit klinische studies. AGEP is momenteel opgenomen als bijwerking in rubriek 4.8 van de SPC van zowel ciprofloxacin als ofloxacin. Een update van SPC-rubriek 4.4 en 4.8 en het respectieve gedeelte van de bijsluiters om AGEP weer te geven in overeenstemming met de in de richtlijnen rond ernstige huidreacties aanbevolen bewoording en met de frequentie "niet bekend", is gerechtvaardigd.

- Hypoglykemisch coma:

Van de 8 postmarketinggevallen die cumulatief in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder zijn geïdentificeerd, worden er 6 door de LMS beschouwd als mogelijk causaal verbonden met moxifloxacin. Twee van deze 6 gevallen hadden een fatale afloop en hypoglykemisch coma werd door de respectievelijke rapporterende HCP beschouwd als één doodsoorzaak in beide gevallen en in verband gebracht met moxifloxacin-gebruik. In beide gevallen werd diabetes niet gemeld als concomitante aandoening. Het causale verband bij één van de 2 gevallen uit klinische proeven wordt ten minste als verdacht beschouwd door de LMS. In het kader van de laatste PSUSA voor ciprofloxacin (systemisch gebruik), adviseerden PRAC en CMDh een update van SPC-rubriek 4.4 en 4.8 om hypoglykemisch coma weer te geven, wat ook het geval is in SPC-rubriek 4.4 en 4.8 en de respectievelijke delen van de bijsluiters van zowel levofloxacin als ofloxacin. Een update van de productinformatie (SPC-rubriek 4.8 en bijsluiterrubriek 2 en 4) om hypoglykemisch coma als bijwerking met frequentie 'zeer zelden' in overeenstemming met de SPC-richtlijn weer te geven, is gerechtvaardigd.

- Delirium:

Van de 369 gevallen van delirium die cumulatief in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder zijn geïdentificeerd, werden 30 medisch bevestigde en ernstige gevallen door de vergunninghouder beschouwd als zonder alternatieve verklaring. De LMS beschouwt dat er een aannemelijk tijdsverband is voor alle 30 gevallen. In 5 van deze 30 gevallen werd een positieve dechallenge genoteerd: in 3 van deze gevallen wordt het causale verband als

waarschijnlijk beschouwd, voor de andere twee als mogelijk. In vier bijkomende postmarketinggevallen uit literatuurpublicaties wordt het oorzakelijke verband als mogelijk beschouwd. Onlangs en in het kader van de worksharing procedure voor levofloxacin en ofloxacin werd aanbevolen om delirium op te nemen als een bijwerking in rubriek 4.8 van de respectievelijke SPC's. Een update van SPC-rubriek 4.8 om delirium als bijwerking met frequentie 'zelden' weer te geven in overeenstemming met de SPC-richtlijn, is gerechtvaardigd.

- SIADH:

Van de 5 rapporten (1 geval uit klinische studies en 4 uit postmarketing) cumulatief geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder, wordt het causaal verband voor 1 postmarketinggeval door de LMS als waarschijnlijk beschouwd, terwijl dat voor de andere 3 postmarketinggevallen als mogelijk wordt beschouwd. In één van de 4 gevallen werd een positieve dechallenge genoteerd en in de overige 3 verdween de SIADH na de stopzetting van moxifloxacin plus correctieve therapie met zoutoplossingen. Het causale verband in het geval uit de klinische studies kan niet worden uitgesloten. In het kader van de laatste PSUSA voor ciprofloxacin (systemisch gebruik) en voor levofloxacin (met uitzondering van het centraal toegelaten product) adviseerden PRAC en CMDh de update van de productinformatie van ciprofloxacin en respectievelijk levofloxacin om SIADH als bijwerking weer te geven. Een update van de productinformatie (SPC-rubriek 4.8 en bijsluiterrubriek 4) om SIADH als bijwerking met frequentie 'zeer zelden' overeenkomstig de SPC-richtlijn weer te geven, is gerechtvaardigd.

- Rabdomyolyse:

Van de 40 postmarketingrapporten cumulatief geïdentificeerd in de database van de vergunninghouder, beschouwt de LMS dat er 35 een aannemelijk tijdsverband vertonen. Eén van deze 35 gevallen is waarschijnlijk causaal verbonden met moxifloxacin en 34 mogelijk. In 8 van de 35 gevallen werd een positieve dechallenge genoteerd en in één van hen ook een positieve rechallenge met garenoxacin. Rabdomyolyse is al opgenomen als bijwerking in rubriek 4.8 van de SPC van levofloxacin, ofloxacin en norfloxacin. De bewoording in de productinformatie van moxifloxacin weerspiegelt niet de huidige kennis, aangezien daarin wordt gesteld dat rabdomyolyse alleen werd gemeld voor "andere fluorochinolonen" (rubriek 4.8). Daarom moet de productinformatie (SPC-rubriek 4.8 en bijsluiterrubriek 4) worden bijgewerkt om rabdomyolyse weer te geven als een mogelijke bijwerking van moxifloxacin met de frequentie 'niet bekend'.

Gezien de gegevens die in de geëvalueerde PSUR worden gepresenteerd, is het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die moxifloxacin voor systemisch gebruik bevatten, gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor moxifloxacin (systemisch gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die moxifloxacin (systemisch gebruik) bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden

gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die moxifloxacin (systemisch gebruik) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Ernstige blaasvormige huidreacties

Er zijn bij gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van blaasvormige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.8). Patiënten moet aangeraden worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts alvorens de behandeling voort te zetten indien zich huid- en/of slijmvliesreacties voordoen.

Ernstige huidreacties

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook bekend als het Leyll-syndroom), het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Op het moment van het voorschrijven moeten de patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten ze van nabij opgevolgd worden. Bij het optreden van tekenen en symptomen die deze reacties doen vermoeden, moet moxifloxacin onmiddellijk gestopt worden en moet een andere behandeling overwogen worden. Indien de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN of AGEP heeft ontwikkeld tijdens de behandeling met moxifloxacin, mag een behandeling met moxifloxacin op geen enkel moment opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.

- Rubriek 4.8

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Frequentie: zeer zelden

Pancytopenie

Endocriene aandoeningen

Frequentie: zeer zelden

Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Frequentie: zeer zelden

Hypoglykemisch coma

Psychische stoornissen

Frequentie: zelden

Delirium

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie: niet bekend

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Frequentie: niet bekend

Rabdomyolyse

[...]

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri), hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie, rabdomyolyse, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel gebruikt

Als u in het verleden een ernstige bijwerking heeft gehad wanneer u een chinolon of fluorochinolon gebruikte, mag u geen fluorochinolonen/chinolonen antibiotica gebruiken, inclusief dit middel. Vertel dit zo snel mogelijk aan uw arts als dit voor u geldt.

Neem contact op met uw arts voordat u [product naam] gebruikt:

- **Als u lijdt aan diabetes omdat de suikerwaarden in uw bloed kunnen wijzigen onder invloed van moxifloxacin.**
- **Als na het gebruik van moxifloxacin bij u ooit een ernstige huiduitslag of huidschildering, blaasjes en/of mondzweertjes zijn opgetreden.**

Tijdens het gebruik van moxifloxacin

- ~~Als u een **huidreactie, blaarvorming en/of afschildering van de huid en/of slijmvliesreacties** krijgt (zie rubriek 4. *Mogelijke bijwerkingen*), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voordat de behandeling wordt voortgezet.~~

Ernstige huidreacties

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

- **In het begin kunnen SJS en TEN op de romp ontstaan als rode vlekken met het uiterlijk van een schietschijf of kringvormige zwellingen vaak met in het midden een blaasje. Er kunnen ook zweertjes ontstaan in de mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen (rode**

en gezwollen ogen). Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige klachten. De huiduitslag kan zich ontwikkelen tot een uitgebreide afschilfering van de huid en levensbedreigende complicaties of overlijden.

- AGEP verschijnt aan het begin van de behandeling als een rode, schilferende, wijdverspreide huiduitslag met onderhuidse zwellingen en blaren, samen met koorts. De uitslag komt het vaakst voor in huidplooiën, op de romp en de armen.

Als een ernstige huiduitslag of een van deze huidverschijnselen optreedt, stop dan met de inname van moxifloxacin en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek medische hulp.

[...]

- Fluorochinolonantibiotica kunnen stoornissen van het suikergehalte in het bloed veroorzaken, waaronder zowel een daling van het bloedsuikergehalte tot beneden normale waarden (hypoglykemie) als een stijging van uw het bloedsuikergehalte tot boven de normale waarden (hyperglykemie) of een daling van uw bloedsuikergehalte tot beneden normale waarden (hypoglykemie) veroorzaken, met mogelijk optreden van bewustzijnsverlies (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen). Bij patiënten die met [product naam] werden behandeld, zijn stoornissen van het bloedsuikergehalte overwegend opgetreden bij oudere diabetische patiënten die een concomiterende behandeling kregen met orale antidiabetica die het bloedsuikergehalte verlagen (bijv. sulfonylureumderivaten), of met insuline. Bewustzijnsverlies als gevolg van ernstige vermindering van de bloedsuikerspiegel (hypoglykemisch coma) in ernstige gevallen (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen). is gemeld. Als u suikerziekte hebt, moet uw bloedsuikergehalte zorgvuldig worden gecontroleerd.

Rubriek 4

Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De **ernstigste bijwerkingen** die zijn waargenomen tijdens behandeling met [product naam] worden hieronder opgesomd:

Als u vaststelt

[...]

- ~~Afwijkingen van de huid en de slijmvliezen zoals pijnlijke blaren in de mond/neus of op de penis/in de vagina (Stevens Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse) (zeer zeldzame bijwerkingen, kunnen levensbedreigend zijn).~~
- ernstige huiduitslag waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Deze kunnen zich voordoen op de romp als rode vlekken met het uiterlijk van een schietschijf of kringvormige zwellingen vaak met in het midden een blaasje, afschilferende huid, zweertjes in de mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen. Deze huiduitslag kan voorafgegaan worden door koorts en griepachtige klachten (zeer zeldzame bijwerkingen, mogelijk levensbedreigend).
- een rode, schilferende, wijdverspreide huiduitslag met onderhuidse zwellingen en blaren, samen met koorts aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose) (de frequentie van deze bijwerking is ‘niet bekend’).

- een syndroom gekenmerkt door een verstoorde wateruitscheiding en lage bloedwaarden voor natrium (SIADH) (zeer zeldzame bijwerking).
- bewustzijnsverlies door een ernstige vermindering van de suikerwaarden in het bloed (hypoglykisch coma) (zeer zeldzame bijwerking).

[...]

- pijn en zwelling van de pezen (tendinitis) (zeldzame bijwerking) of peesruptuur (zeer zeldzame bijwerking)
- spierzwakte, gevoeligheid of pijn en vooral, als u zich tegelijkertijd onwel voelt, een verhoogde lichaamstemperatuur heeft of donkere urine. Deze bijwerkingen kunnen veroorzaakt zijn door een abnormale spierafbraak die levensbedreigend kan zijn en tot nierproblemen kan leiden (aandoening ‘rhabdomyolyse’ genaamd) (de frequentie van deze bijwerking is ‘niet bekend’).

[...]

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens behandeling met [product naam], worden hieronder opgesomd in volgorde van frequentie van optreden:

Zeer zelden (kan op treden bij tot 1 op de 10.000 mensen) [...]

- een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en van de bloedplaatjes (pancytopenie)

[..]

Verder zijn heel zelden bij gebruik van andere chinolonen de volgende bijwerkingen gemeld, die mogelijk ook kunnen optreden bij gebruik van [product naam]: verhoogde druk in de schedel (symptomen zijn onder meer hoofdpijn, visuele problemen zoals wazig zicht, “blinde” vlekken, dubbel zicht, gezichtsverlies), verhoogde natrium- of calciumspiegel in het bloed, een speciale vorm van afname van aantal rode bloedcellen (hemolytische anemie), ~~spierreacties met spiereelschade,~~ verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of UV-stralen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15/03/2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/05/2020