

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 Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor moxifloxacin (systemisch gebruik) heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Cumulatief waren er 58 gevallen van vasculitis (37 gevallen van vasculitis, 18 gevallen van overgevoeligheidsvasculitis, 2 gevallen van “cutane vasculitis” en één geval van urticariële vasculitis), waaronder 13 gevallen die zijn gemeld gedurende de periode waarover de PSUR rapporteert. Het meest plausibele biologische mechanisme waardoor moxifloxacin en andere fluoroquinolonen vasculitis en overgevoeligheidsvasculitis kunnen veroorzaken, is door immuuncomplexvorming. Vasculitis als een klinische manifestatie van overgevoeligheidsreacties wordt ook beschreven in de Europese Unie als bijwerking voor diverse andere fluoroquinolonen. Gebaseerd op de informatie in deze PSUR was de PRAC van mening dat vasculitis moet worden toegevoegd aan rubriek 4.8 evenals aan rubriek 4.4 van de productinformatie met betrekking tot overgevoeligheidsreacties.

Er waren 50 meldingen van perifere neuropathie. In 12 gevallen kon causaliteit niet worden uitgesloten. Hoewel de beschikbare gegevens geen uitsluitel geven met betrekking tot de onomkeerbaarheid van de reacties, ontbrak relevante informatie over de lange termijn follow-up. Het kan daarom niet worden uitgesloten dat er individuele gevallen kunnen zijn met onomkeerbare uitkomst. Op basis van de informatie beoordeeld in deze PSUR was de PRAC van mening dat rubriek 4.4 van de SmPC moet worden aangepast. Daarnaast was de PRAC van mening dat informatie voor patiënten over de locatie van de symptomen moeten worden toegevoegd.

Daarom, gezien de gegevens die zijn gepresenteerd in de beoordeelde PSUR('s), is de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van moxifloxacin (systemisch gebruik) bevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd waren.

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 het (de) geneesmiddel(en) dat (die) moxifloxacin (systemisch gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze eenvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (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) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

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

De volgende waarschuwingen moeten als volgt worden herzien:

Overgevoeligheid/allergische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties na de eerste toediening zijn gemeld voor fluorochinolonen, waaronder moxifloxacin. Anafylactische reacties kunnen verergeren tot levensbedreigende shock zelfs na de eerste toediening. In gevallen **van klinische manifestaties van ernstige overgevoeligheidsreacties** dient het moxifloxacinegebruik te worden gestopt en de aangewezen behandeling te worden ingezet (bijv. behandeling van shock).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen, waaronder moxifloxacin, gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotore polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesiën, hypesthesiën, dyesthesiën of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om voordat men doorgaat met de behandeling hun arts te informeren als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, brandend gevoel, tinteling, gevoelloosheid of krachtsverlies **teneinde de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen** (zie rubriek 4.8).

- Rubriek 4.8

De volgende paragraaf van rubriek 4.8 moet als volgt worden gewijzigd:

Bijwerkingen waargenomen in klinische studies **en afkomstig van post-marketing surveillance** met [moxifloxacin systemisch gebruik]:

De volgende bijwerking moet als volgt worden toegevoegd onder Systeem/orgaanklasse Bloedvataandoeningen met een frequentie zeer zelden:

vasculitis

Bijsluiter

- Rubriek 2

...

U kunt symptomen van **zenuwbeschadiging** (neuropathie) ervaren zoals pijn, brandend gevoel, tinteling, gevoelloosheid en/of krachtsverlies **vooral in de voeten en benen of handen en armen**. Als dit gebeurt, informeer dan onmiddellijk uw arts voordat u doorgaat met de behandeling met <productnaam>.

- Rubriek 4

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd aan de paragraaf over bijwerkingen waarvoor dringende actie nodig is (stop dan de inname van X en vertel het onmiddellijk aan uw arts omdat u misschien dringend medisch advies nodig heeft.)

- afwijkingen van huid en slijmvliezen krijgt zoals pijnlijke blaasjes in de mond/neus of bij de penis/vagina (Stevens-Johnson syndroom of afsterven van de huid door loslating) (zeer zelden voorkomende bijwerkingen, mogelijk levensbedreigend)
- **ontsteking van bloedvaten (tekenen kunnen zijn rode vlekken op uw huid, meestal op uw onderbenen, of effecten zoals gewrichtspijn) (zeer zelden voorkomende bijwerking)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	januari 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 mei 2017