

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for moksifloksacin (systemisk bruk) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- Pancytopeni:

Av de 32 tilfellene som til sammen ble angitt etter markedsføring i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase, ble 1 tilfelle med positiv respons på seponering (positive dechallenge) vurdert av LMS (Lead Member State) til å ha en «sannsynlig» årsakssammenheng med moksifloksacin og 19 tilfeller vurdert til å ha en «mulig» årsakssammenheng. I 7 av de 19 tilfellene ble det vist positiv respons på seponering (positive dechallenge). En årsakssammenheng ble av LMS ansett som minimum mistenkt i 2 av de 3 tilfellene fra kliniske studier. Pancytopeni er angitt som en bivirkning i pkt. 4.8 i preparatomtalen for ciprofloksacin, levofloksacin og ofloksacin. Oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtale pkt. 4.8 og pakningsvedlegg avsnitt 4) ved å sette inn «pancytopeni» som bivirkning med frekvensen «svært sjelden» i henhold til retningslinjene for preparatomtalen er berettiget.

- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP):

Av de 5 rapportene som til sammen ble angitt etter markedsføring i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase og i litteraturen, ble årsakssammenheng med moksifloksacin vurdert som «sannsynlig» i 3 av tilfellene og vurdert som «mulig» i 1 av tilfellene. I 2 av de 3 tilfellene med «sannsynlig» årsakssammenheng opphørte AGEP etter seponering av moksifloksacin og korrigerende behandling, og i det tredje tilfellet ble det registrert en positiv respons på provokasjon (positive rechallenge). Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier. AGEP er angitt som en bivirkning i pkt. 4.8 i preparatomtalen for både ciprofloksacin og ofloksacin. En oppdatering av preparatomtalen pkt. 4.4 og 4.8 og respektive avsnitt i pakningsvedlegget avsnitt 4 ved inkludere «AGEP» i henhold til ordlyd anbefalt for alvorlige kutane bivirkninger og med frekvensen «ikke kjent» er berettiget.

- Hypoglykemisk koma:

Av de 8 tilfellene som til sammen ble angitt etter markedsføring i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase, ble årsakssammenheng med moksifloksacin i 6 av tilfellene vurdert som «mulig» av LMS. To av disse 6 tilfellene hadde dødelig utfall, og hypoglykemisk koma ble av rapporterende helsepersonell vurdert som en av årsakene til dødsfall og ansett som forbundet med bruk av moksifloksacin. Det ble ikke rapportert om samtidig diabetes i disse to tilfellene. En årsakssammenheng ble av LMS ansett som minimum mistenkt i ett av de 2 tilfellene som ble observert fra kliniske studier. I siste PSUSA for ciprofloksacin (systemisk bruk) anbefalte PRAC og CMDh å oppdatere preparatomtalen pkt. 4.4 og 4.8 ved å inkludere hypoglykemisk koma, noe som også er inkludert i preparatomtalen pkt. 4.4 og 4.8 og respektive avsnitt i pakningsvedlegget for både levofloksacin og ofloksacin. Oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtale pkt. 4.8 og pakningsvedlegg avsnitt 2 og 4) ved å sette inn «hypoglykemisk koma» som bivirkning med frekvensen «svært sjelden» i henhold til retningslinjene for preparatomtalen er berettiget.

- Delirium:

Av de 369 tilfellene av delirium som til sammen ble angitt i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase, ble 30 av hendelsene klinisk bekreftet og MT-innehaveren fant ingen annen årsak til de alvorlige hendelsene. Alle de 30 tilfellene ble av LMS vurdert til å oppstå i rimelig tidsmessig relasjon til bruk av moksifloksacin. I 5 av de 30 tilfellene ble det vist positiv respons på seponering (positive dechallenge) og i 3 av disse tilfellene ble

årsakssammenheng vurdert til å være «sannsynlig», mens årsakssammenheng ble vurdert til å være «mulig» i de to andre tilfellene. I ytterligere fire tilfeller funnet i litteratursøk etter markedsføring ble årsakssammenhengen vurdert til å være «mulig». I sammenheng med nylige arbeidsdelingsprosedyrer («worksharing») for levofloksacin og ofloksacin ble det anbefalt å sette inn «delirium» som en bivirkning i avsnitt 4.8 i respektive preparatomtaler. Oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen ved å sette inn «delirium» som en bivirkning med frekvensen «sjelden» i henhold til retningslinjene for preparatomtale er berettiget.

- Inadekvat utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH, Syndrome of inappropriate ADH secretion):

Av de 5 rapportene (1 tilfelle fra kliniske studier og 4 etter markedsføring) som til sammen ble angitt i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase, ble årsakssammenheng vurdert som «sannsynlig» av LMS i 1 av tilfellene etter markedsføring, mens årsakssammenheng ble vurdert som «mulig» i de 3 andre tilfellene etter markedsføring. I ett av de 4 tilfellene ble positiv respons på seponering (positive dechallenge) registrert og i de gjenværende 3 tilfellene opphørte SIADH etter seponering av moksifloksacin samt korrigerende behandling med saltvannsoppløsninger. En årsakssammenheng kan ikke utelukkes for tilfellet fra de kliniske studiene. I sammenheng med siste PSUSA for ciprofloksacin (systemisk bruk) og for levofloksacin (gjelder ikke det sentralt godkjente preparatet) anbefalte PRAC og CMDh å oppdatere produktinformasjonen for henholdsvis ciprofloksacin og levofloksacin ved å legge til SIADH som bivirkning. Oppdatering av produktinformasjonen (preparatomtale pkt. 4.8 og pakningsvedlegg avsnitt 4) ved å legge til «SIADH» som bivirkning med frekvensen «svært sjelden» i henhold til retningslinjene for preparatomtalen er berettiget.

- Rabdomyolyse:

Av de 40 rapportene som til sammen ble angitt etter markedsføring i MT-innehaverens sikkerhetsdatabase, ble 35 tilfeller vurdert av LMS til å oppstå i rimelig tidsmessig relasjon til bruk av moksifloksacin. I ett av disse 35 tilfellene ble årsakssammenheng med moksifloksacin vurdert som «sannsynlig», og i de andre 34 tilfellene som «mulig». I 8 av de 35 tilfellene ble positiv respons på seponering (positive dechallenge) registrert og i ett av tilfellene ble også en positiv provokasjon (positive rechallenge) registrert for garenoksacin. Rabdomyolyse er angitt som en bivirkning i pkt. 4.8 i preparatomtalen for levofloksacin, ofloksacin og norfloksacin. Ordlyden i produktinformasjonen for moksifloksacin gjenspeiler ikke nåværende gjeldende holdepunkter, da rabdomyolyse kun angis som rapportert for «andre fluorokinoloner» (pkt. 4.8). Produktinformasjonen (preparatomtale pkt. 4.8 og pakningsvedlegg avsnitt 4) skal derfor oppdateres ved å sette inn «rabdomyolyse» som en mulig bivirkning for moksifloksacin med frekvensen «ikke kjent».

På grunnlag av data presentert i denne PSUR-gjennomgangen vurderer PRAC det som berettiget å oppdatere produktinformasjonen for legemidler som inneholder moksifloksacin til systemisk bruk.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for moksifloksacin (systemisk bruk) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder moksifloksacin (systemisk bruk) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder moksifloksacin (systemisk bruk) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler

CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelse tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- **pkt. 4.4**

Alvorlig bulløs reaksjon

Tilfeller med alvorlige bulløse hudreaksjoner slik som Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert ved bruk av moksifloksacin (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådføres til å kontakte lege umiddelbart før behandlingen fortsetter dersom hud- og/eller slimhinnereaksjoner oppstår.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN, også kjent som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige er rapportert i forbindelse med moksifloksacinbehandling (se pkt. 4.8). Ved forskrivning skal pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom det oppstår tegn og symptomer på slike reaksjoner skal moksifloksacin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes. Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon, som SJS, TEN eller AGEP, etter bruk av moksifloksacin, skal behandling med moksifloksacin ikke startes opp igjen hos denne pasienten.

- **pkt. 4.8**

Organklasse: Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Frekvens: Svært sjeldne

Pancytopeni

Organklasse: Endokrine sykdommer

Frekvens: Svært sjeldne

Inadekvat utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)

Organklasse: Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Frekvens: Svært sjeldne

Hypoglykemisk koma

Organklasse: Psykiatriske lidelser

Frekvens: Sjeldne

Delirium

Organklasse: Hud- og underhudssykdommer

Frekvens: Ikke kjent

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Organklasse: Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Frekvens: Ikke kjent

Rabdomyolyse

[...]

Følgende svært sjeldne bivirkninger er rapportert etter behandling med andre fluorokinoloner, og kan også oppstå ved behandling med moksifloksacin: økt intrakranielt trykk (inkludert pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalsemi, hemolytisk anemi, rabdomyolyse, fotosensitivitetsreaksjoner (pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du tar dette legemidlet

Du bør ikke ta antibiotika som inneholder fluorokinolon/kinolon, inkludert [legemidlets navn], dersom du tidligere har fått alvorlige bivirkninger etter å ha brukt et kinolon eller fluorokinolon. I slike tilfeller bør du informere legen så snart som mulig.

Snakk med lege før du bruker moksifloksacin

- **dersom du har diabetes fordi bruk av moksifloksacin kan føre til endringer i blodsukternivået ditt.**
- **dersom du tidligere har fått kraftig hudutslett eller hudavskalling, fått blemmer og/eller sår i munnen etter at du har tatt moksifloksacin.**

Når du bruker moksifloksacin

- ~~Snakk med lege umiddelbart før du fortsetter behandlingen dersom du får en alvorlig hudreaksjon eller blemmer/eller huden flasser og/eller reaksjoner i slimhinnene.~~

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, som omfatter Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er sett i forbindelse med bruk av moksifloksacin.

- **Tidlige tegn på SJS/TEN kan være rødlige prikker som ser ut som målskiver eller runde flekker på overkroppen, ofte med en blomme i midten. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne (røde og hovne øyne) kan også oppstå. Slike alvorlige hudreaksjoner starter ofte med feber og/eller influensalignende symptomer. Utslettene kan utvikle seg til å gi avskalling på store hudområder og gi livstruende komplikasjoner eller være dødelig.**

- **Symptomer på AGEF som kan oppstå ved oppstart av behandlingen er rødt, skjellet utslett spredt på store hudområder med kuler under huden og blemmer, samt feber. Utslettet oppstår vanligvis i hudfolder, på overkroppen og på armene.**

Hvis du får alvorlig utslett eller andre slike hudsymptomer, må du umiddelbart slutte å ta moksifloksacin og kontakte lege eller oppsøke medisinsk hjelp.

[...]

- Antibiotika med fluorokinoloner kan forstyrre blodsukkerverdiene i blodet, og kan enten redusere blodsukkernivå til under normalnivå (hypoglykemi) eller øke blodsukkernivået **ditt til over normalnivået (hyperglykemi), eller senke blodsukkernivået ditt til under normalnivået (hypoglykemi), og kan føre til tap av bevissthet** (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger)). Hos pasienter behandlet med [legemidlets navn] oppsto forstyrrelser i blodsukkernivå hovedsakelig hos eldre pasienter med diabetes som fikk samtidig behandling med orale legemidler mot diabetes for å redusere blodsukkernivå (f.eks. sulfonylurea) eller med insulin. Bevissthetstap på grunn av sterkt redusert blodsukker (hypoglykemisk koma) **i alvorlige tilfeller (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger)** er rapportert. Dersom du har diabetes, skal blodsukkernivået ditt overvåkes nøye.

Avsnitt 2

Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste bivirkningene** som er sett under behandling med [legemidlets navn] er listet nedenfor:

Dersom du opplever:

[...]

- ~~Endringer i hud og slimhinner f.eks. smertefulle blemmer i munn/nese eller på penis/vagina (Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) (svært sjeldne bivirkninger, potensielt livstruende)~~
- **Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Symptomer kan være rødlige prikker som ser ut som målskiver eller runde flekker på overkroppen, ofte med en blemme i midten, samt avskalling av huden, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Slike alvorlige hudreaksjoner kan starte med feber og influensalignende symptomer. (svært sjeldne bivirkninger, som også kan være livstruende)**
- **Et rødt, skjellet utslett spredt på store hudområder med kuler under huden og blemmer, samt feber i starten av behandlingen (akutt generalisert eksantematøs pustulose) (hyppighet av bivirkningen er «ikke kjent»)**
- **Syndrom forbundet med nedsatt utskillelse av vann og lave verdier av natrium (inadekvat utskillelse av antidiuretisk hormon, SIADH) (svært sjelden bivirkning)**
- **Tap av bevissthet på grunn av svært lavt blodsukkernivå (hypoglykemisk koma) (svært sjelden bivirkning)**

[...]

- Smerte og hevelse i sener (tendonitt) (sjelden bivirkning) eller avrevet sene (svært sjelden bivirkning)

- **muskelsvakhet, -sårhet og -smerter, spesielt hvis du samtidig føler deg uvel, har feber og mørk urin. Dette kan skyldes unormal nedbrytning av muskelfibre og kan være livstruende og føre til nyreproblemer (en tilstand som kalles rabdomyolyse) (frekvensen av denne bivirkningen er «ikke kjent»).**

[...]

Andre bivirkninger som er observert under behandlingen med moksifloksacin er listet nedenfor etter hos sannsynlige de er:

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer) [...]

- **et fall i antall røde og hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)**

[..]

Svært sjeldne tilfeller av følgende bivirkninger er forbundet med bruk av andre antibiotika med kinoloner, og kan derfor oppstå ved behandling med [legemidlets navn]: økt trykk i hodet (inkludert symptomer som hodepine, synsforstyrrelser som tåkesyn, blinde felter, dobbeltsyn og synstap) økt natriumnivå i blodet, økt kalsiumnivå i blodet, redusert antall av en viss type røde blodceller (hemolytisk anemi), ~~muskelreaksjoner med muskelleleskader~~, økt følsomhet i huden overfor sol og UV-lys.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	15/03/2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14/05/2020