

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för moxifloxacin (systemisk användning) dras följande vetenskapliga slutsatser:

- Pancytopeni:

Av de 32 fall med pancytopeni som identifierades kumulativt efter marknadsföring i MAH:s säkerhetsdatabas, anser LMS (Lead Member state) 1 fall med positivt svar på seponering (positiv dechallenge) ha sannolikt samband med moxifloxacin och 19 fall ha möjligt samband. I 7 av de 19 fallen sågs positivt svar på seponering (positiv dechallenge). I 2 av de 3 fallen från kliniska prövningar anser LMS sambandet vara åtminstone misstänkt. Pancytopeni finns med i listan över biverkningar i SPC avsnitt 4.8 för ciprofloxacin, levofloxacin och ofloxacin. En uppdatering av produktinformationen (SPC avsnitt 4.8 och PIL avsnitt 4) för att återspegla pancytopeni som biverkan med frekvensen ”mycket sällsynt” är motiverad i enlighet med SPC riktlinjen.

- AGEP (Akut generaliserad exantematös pustulos):

Efter kumulativ genomgång av MAH:s säkerhetsdatabas och litteratur identifierades 5 rapporter efter marknadsföring varav 3 med sannolikt samband med moxifloxacin och 1 med möjligt samband. I 2 av de 3 fallen med sannolikt samband, upphörde AGEP efter avbruten behandling med moxifloxacin och korrigering av behandlingen. I det tredje fallet noterades ett positivt svar på återinsättning (positiv rechallenge). Inga fall från kliniska prövningar har rapporterats. AGEP är för närvarande listad som en biverkning i SPC avsnitt 4.8 för både ciprofloxacin och ofloxacin. En uppdatering av SPC avsnitt 4.4 och 4.8 samt motsvarande avsnitt i PIL för att återspegla AGEP i enlighet med ordalydelsen som rekommenderas av SCARs Guidance med frekvensen ”okänd” är motiverad.

- Hypoglykemisk koma:

Av de 8 fall som identifierades kumulativt efter marknadsföring i MAH:s säkerhetsdatabas, anser LMS 6 fall ha möjligt samband med moxifloxacin. Två av dessa 6 fall hade dödlig utgång och hypoglykemisk koma ansågs av respektive rapporterande HCP som en dödsorsak i båda fallen och som relaterad till användning av moxifloxacin. I båda fallen hade diabetes inte rapporterats som ett samtidigt tillstånd. Sambandet i ett av de 2 fallen identifierade från kliniska prövningar anses åtminstone misstänkt av LMS. I samband med den senaste PSUSA för ciprofloxacin (systemisk användning), rekommenderade PRAC och CMDh en uppdatering av SPC avsnitt 4.4 och 4.8 för att belysa hypoglykemisk koma, vilket också återspeglas i SPC avsnitt 4.4 och 4.8 samt motsvarande avsnitt i PIL för både levofloxacin och ofloxacin. En uppdatering av produktinformationen (SPC avsnitt 4.8 och PIL avsnitt 2 och 4) för att återspegla hypoglykemisk koma som en biverkning med frekvensen ”mycket sällsynt” är motiverad i enlighet med SPC riktlinjen.

- Delirium:

Av de 369 fall av delirium som identifierades kumulativt i MAH:s säkerhetsdatabas, var 30 fall medicinskt bekräftade och allvarliga och ansågs inte visa någon alternativ förklaring enligt MAH. LMS anser tidsförhållandet rimligt i alla 30 fall. I 5 av dessa 30 fall observerades ett positivt svar på seponering (positiv dechallenge), i 3 av dessa fall anses sambandet sannolikt medan de övriga 2 anses ha ett möjligt samband. I fyra ytterligare fall efter marknadsföring från litteraturen anses sambandet vara möjligt. Nyligen och i samband med worksharingsproceduren för levofloxacin och ofloxacin, rekommenderades tillägg av delirium som en biverkning i avsnitt 4.8 i respektive SPC. En uppdatering av SPC avsnitt 4.8 för att återspegla

delirium som en biverkning med frekvensen ”sällsynt” är motiverad i enlighet med SPC riktlinjen.

- SIADH:

Av 5 rapporter (1 fall från klinisk prövning och 4 fall efter marknadsföring) identifierade kumulativt i MAH:s säkerhetsdatabas, anser LMS 1 fall efter marknadsföring ha sannolikt samband, medan de 3 återstående fallen efter marknadsföring ha möjligt samband. I ett av de 4 fallen observerades en positiv eliminering (dechallenge) och i de 3 återstående fallen upphörde SIADH efter avbruten behandling med moxifloxacin och korrigerande behandling med saltlösning. Ett samband i fallet från kliniska prövningar kan inte uteslutas. I samband med den senaste PSUSA för ciprofloxacin (systemisk användning) och för levofloxacin (förutom centralt godkända produkter), rekommenderade PRAC och CMDh en uppdatering av produktinformationen av ciprofloxacin respektive levofloxacin för att SIADH som en biverkning. En uppdatering av produktinformationen (SPC avsnitt 4.8 och PIL avsnitt 4) för att återspegla SIADH som en biverkning med frekvensen ”mycket sällsynt” är motiverad i enlighet med SPC riktlinjen.

- Rabdomyolys:

Av de 40 rapporter efter marknadsföring identifierade kumulativt i MAH:s säkerhetsdatabas, anser LMS 35 rapporter visa ett rimligt tidsförhållande. Ett av dessa 35 fall har ett sannolikt samband med moxifloxacin och 34 har ett möjligt samband. I 8 av de 35 fallen noterades ett positivt svar på uppehåll (positiv dechallenge) och i ett av dem även ett positivt svar på återinsättning (positiv rechallenge) med garenoxacin. Rabdomyolys är redan klassificerad som en biverkning i avsnitt 4.8 i SPC för levofloxacin, ofloxacin och norfloxacin. Ordalydelsen i produktinformationen för moxifloxacin återspeglar inte de aktuella bevisen då det står att rabdomyolys endast rapporterades för ”andra fluorokinoloner” (avsnitt 4.8). Därför bör produktinformationen (SPC avsnitt 4.8 och PIL avsnitt 4) uppdateras med rabdomyolys som möjlig biverkning av moxifloxacin med frekvensen ”okänd”.

Därför, med hänsyn till de data som presenterades i den granskade PSUR:en, anser PRAC att uppdatering av produktinformationen för läkemedel innehållande moxifloxacin för systemisk användning är motiverad.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för moxifloxacin (systemisk användning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller moxifloxacin (systemisk användning) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedomning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller moxifloxacin (systemisk användning) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna standpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Allvarliga bullösa hudreaktioner

Fall av bullösa hudreaktioner såsom Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats för moxifloxacin (se avsnitt 4.8). Om hud- eller slemhinnereaktioner uppträder bör patienten rådask att kontakta läkare omedelbart innan behandlingen fortsätts.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Steven Johnsons syndrom (SJS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid moxifloxacinbehandling (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder ska behandling med moxifloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Steven Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

- Avsnitt 4.8

Organsystem: Blodet och lymfsystemet

Frekvens: Mycket sällsynta

Pancytopeni

Organsystem: Endokrina systemet

Frekvens: Mycket sällsynta

Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)

Organsystem: Metabolism och nutrition

Frekvens: Mycket sällsynta

Hypoglykemisk koma

Organsystem: Psykiska störningar

Frekvens: Sällsynta

Delirium

Organsystem: Hud och subkutan vävnad

Frekvens: "Okänd"

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Organsystem: Muskuloskeletala systemet och bindväv

Frekvens: "Okänd"

Rabdomyolys

[...]

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, ~~rabdomyolys~~ och fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Innan du tar detta läkemedel

Du ska inte ta antibakteriella fluorokinolon-/kinolonläkemedel, inklusive <produktnamn>, om du tidigare har fått någon allvarlig biverkning i samband med att du har tagit något kinolon- eller fluorokinolonläkemedel. Om så är fallet, kontakta läkaren så snart som möjligt.

Tala med din läkare innan du tar moxifloxacin

- **Om du är diabetiker eftersom det finns en risk för dig att få ändrade blodsockernivåer av moxifloxacin.**
- **Om du någonsin har utvecklat svåra hudutslag eller fjällande hud, blåsor och/eller sår i munnen efter du tagit moxifloxacin.**

Under behandling med moxifloxacin

- ~~Om du utvecklar en **hudreaktion**, får blåsor eller huden fjällar och/eller du får **slemhinnereaktioner** (se avsnitt 4. Eventuella biverkningar), kontakta läkare omedelbart innan du fortsätter behandlingen.~~

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid användning med moxifloxacin.

- **Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan först uppträda som röda, måltavleliknande fläckar eller runda fläckar, ofta med blåsor i mitten, på bålen. Dessutom kan sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon (röda och svullna ögon) uppträda. Dessa allvarliga hudutslag föregås ofta av feber och/eller influensaliknande symtom. Utslagen kan utvecklas till utbredd hudfjällning och komplikationer som kan vara livshotande eller få dödlig utgång.**

- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) uppträder i början av behandlingen som röda, utbredda och flagande utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber. Oftast lokaliserade i hudveck, på överkroppen och på armarna.

Om du utvecklar allvarliga hudutslag eller något annat av dessa hudsymtom, sluta ta moxifloxacin och kontakta läkare eller uppsök omedelbart läkarvård.

[...]

- Antibiotika av fluorokinolontyp kan orsaka störningar i blodsockernivån, både en minskning under den normala blodsockernivån (hypoglykemi) och en ökning av din blodsockernivå över den normala blodsockernivån (hyperglykemi), eller minska din blodsockernivå under den normala (hypoglykemi), vilket kan leda till medvetandeförlust (se avsnitt 4. *Eventuella biverkningar*). För patienter som behandlas med <produktnamn> förekommer störningar i blodsockernivån främst hos äldre diabetespatienter som står på samtidig behandling med orala diabetesläkemedel som sänker blodsockernivån (t.ex. sulfonylureaföreningar) eller insulin. Medvetandeförlust pga allvarlig blodsockersänkning (hypoglykemisk koma) i svåra fall (se avsnitt 4. Eventuella biverkningar) har rapporterats. Om du har diabetes ska ditt blodsocker kontrolleras noggrant.

Avsnitt 4

Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De **mest allvarliga biverkningarna** som har observerats i samband med <produktnamn>behandling är listade nedan.

Om du upplever:

[...]

- förändringar på hud och slemhinnor såsom smärtsamma blåsor i munnen/näsan eller på penis eller i vagina (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom) (mycket sällsynt biverkan, möjligen livshotande)
- Allvarliga hudutslag inklusive Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Dessa utslag kan uppträda som röda, måltavleliknande fläckar eller runda fläckar, ofta med blåsor i mitten, på bålén, hudfjällning, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon samt kan föregås av feber och influensaliknande symtom (mycket sällsynta biverkningar, kan vara livshotande).
- Ett rött, utbrett, flagande utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber i början av behandlingen (akut generaliserad exantematös pustulos) (frekvensen för denna biverkning är ”okänd”)
- Syndrom kopplat till nedsatt vattenutsöndring och låga natriumnivåer (SIADH) (mycket sällsynt biverkning)
- medvetandeförlust på grund av allvarlig blodsockersänkning (hypoglykemisk koma) (mycket sällsynt biverkning)

[...]

- smärta och svullnad av senor (seninflammation) (sällsynt biverkning) eller senbrott (mycket sällsynt biverkning)
- **muskelsvaghet, ömhet eller smärta och särskilt om du samtidigt känner dig sjuk, har hög kroppstemperatur eller har mörk urin. Detta kan vara orsakat av onormal muskelnedbrytning som kan vara livshotande och leda till njurproblem (ett tillstånd kallat rabdomyolys) (frekvensen för denna biverkning är ”okänd”)**

[...]

Andra biverkningar som har observerats under behandling med moxifloxacin listas här nedan efter hur vanligt förekommande de är:

Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare) [...]

- **minskat antal röda och vita blodkroppar samt blodplättar (pancytopeni)**

[..]

Vidare har, i mycket sällsynta fall, följande biverkningar rapporterats vid behandling med andra kinoloner, vilket möjligtvis även kan uppträda under behandling med <produktnam>: ökat tryck i skallen (symtom är huvudvärk, synproblem inklusive suddig syn, blindade fläckar, dubbelseende, synförlust), ökade natriumvärden i blodet, ökade kalciumvärden i blodet, nedsatt nivå av speciell typ av röda blodkroppar (hemolytisk anemi), ~~muskelreaktioner med skada på muskelcellerna~~, huden blir känsligare för solljus eller UV-ljus.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	januari/2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15/03/2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14/05/2020