

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena) 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:

Med tanke på tillgängliga data om DRESS i litteraturen, spontana rapporter som inkluderar några fall med ett nära tidssamband och positiv utsättning, samt med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan moxifloxacin (systemisk användning) och DRESS är en åtminstone rimlig möjlighet.

Med tanke på tillgängliga data om fixerat läkemedelsutslag ur litteraturen och spontana rapporter varav vissa uppvisar ett nära tidssamband, positiv utsättning och återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan moxifloxacin (systemisk användning) och fixt läkemedelsutslag är en åtminstone rimlig möjlighet.

Med tanke på tillgängliga data om fotosensitivitetsreaktioner i litteraturen, spontana rapporter som inkluderar några fall med ett nära tidssamband, positiv utsättning och återinsättning, samt med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan moxifloxacin (systemisk användning) och fotosensitivitetsreaktioner är en åtminstone rimlig möjlighet.

PRAC drar slutsatsen att produktinformationen om produkter som innehåller moxifloxacin (systemisk användning) ska ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) 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) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

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

Varningarna ska ändras enligt följande:

[...]

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN: också känt som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), ~~och~~ akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), 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 Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, ~~eller~~ akut generaliserad exantematös pustulos eller DRESS under användning av moxifloxacin ska behandling med moxifloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

[...]

Förebyggande av fotosensitivitetsreaktioner

Kinoloner har visat sig kunna orsaka fotosensitivitetsreaktioner hos vissa patienter. För moxifloxacin har dock studier visat på en lägre risk för fotosensitivitet. Patienter bör ändå avrådas från UV-exponering och mycket och/eller starkt solljus under behandling med moxifloxacin (se avsnitt 4.8).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till i biverkningstabellen under organsystemkategorin Hud och subkutan vävnad med frekvensen ”ingen känd frekvens”:

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), Fäst läkemedelsutslag, Fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4)

[...]

Vid behandling med andra fluorokinoloner har följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat intrakraniellt tryck (inklusive pseudotumor cerebri), hypernatremi, hyperkalcemi, hemolytisk anemi, ~~fotosensibiliseringsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)~~. Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid moxifloxacinbehandling.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar moxifloxacin

[...]

Under behandling med moxifloxacin

[...]

- **Allvarliga hudreaktioner**

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) **och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)** 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 bålén. 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.
- **DRESS uppträder först som influensaliknande symtom och utslag i ansiktet, sedan med mer utbrett hudutslag tillsammans med förhöjd kroppstemperatur, ökade nivåer av leverenzymmer som ses i blodprov, och ett ökat antal av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler) samt förstörade lymfkörtlar.**

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

[...]

- Kinolonantibiotika kan göra så att din hud blir mer känslig för solljus eller UV-strålar. Du ska undvika en längre tids exponering för solljus eller starkt solljus och ska inte sola i solarium eller använda någon annan UV-ljuslampa under behandling med [produktnamn] **(se avsnitt 4. Eventuella biverkningar)**.

[...]

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

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

De **allvarligaste biverkningarna** som har observerats under behandling med moxifloxacin är listade nedan:

Om du upplever

[...]

- Ett rött, utbrett, flagande utslag med knölar under huden och blåsor tillsammans med feber i början av behandlingen (akut generaliserad exantematös pustulos) (frekvensen av denna biverkning är "okänd")
- **Utbrett utslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymmer, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra organ (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, vilket också kallas DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom) (frekvensen av denna biverkning är "okänd").**

[...]

Andra biverkningar som har observerats under behandling med [produktnamn] anges nedan enligt hur sannolika de är:

[...]

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- **Huden blir känsligare för solljus eller UV-ljus (se även avsnitt 2. Varningar och försiktighet).**
- **Skarpt avgränsade, erytematösa utslag med eller utan blåsor, som utvecklas inom några timmar efter administrering av moxifloxacin och läker med kvarstående postinflammatorisk hyperpigmentering; detta återkommer vanligtvis på samma ställe på huden eller i slemhinnan vid efterföljande exponering för moxifloxacin**

[...]

Vid behandling med andra kinolonantibiotika har även följande biverkningar förekommit i mycket sällsynta fall: ökat tryck inuti skallen (symtomen är bland annat huvudvärk, synproblem inklusive dimsyn, "blinda" fläckar", dubbelseende, synförlust), ökade natriumvärden i blodet, ökade kalciumvärden i blodet, nedsatt nivå av speciell typ av röda blodkroppar (hemolytisk anemi) ~~huden blir känsligare för solljus eller UV-ljus~~. Dessa biverkningar kan därför förväntas förekomma även vid behandling med [produktnamn].

Bilaga III
Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	januari/2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10/03/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	09/05/2024