

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Plötslig försämring av kronisk bronkit

Kronisk bronkit är en långvarig inflammation i de övre luftvägarna (luftstrupen och luftrören). Sjukdomen definieras som slemproducerande hosta under månadens flesta dagar i 3 månader per år under två påföljande år. Sjukdomen beror inte alltid på en infektion. Vid plötslig försämring av kronisk bronkit förvärras plötsligt inflammationen och det här har rapporterats förekomma 1,8 gånger per patient per år. Frekvensen av kronisk bronkit är i de flesta utvecklade länder mellan 3 % och 17 %. Dödligheten beräknas vara 13,4 %, 22 % och 35,6 % under den framskridna sjukdomsfasen 0,5, 1 eller 2 år efter inläggning på sjukhus på grund av problem orsakade av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Akut bakteriell bihåleinflammation

Rinosinuit definieras som rodnad/ömhets (inflammation) i näsan och i skallens håligheter runt näsan (bihålorna). Tecken och symtom som kännetecknar sjukdomen är nästäppa eller snuva. Dessutom kan man uppleva smärta eller en känsla av tryck i ansiktet eller försämrat luktsinne. Akut bakteriell bihåleinflammation uppstår som en komplikation till vanlig förkylning och influensaliknande sjukdomar hos upp till 2 % av vuxna och upp till 10 % av barn. I Europa rapporterade i medeltal 8,4 % av befolkningen i Nederländerna att de haft åtminstone en akut bakteriell bihåleinflammation och i Tyskland diagnostiserades 6,3 miljoner fall av akut bihåleinflammation mellan år 2000 och 2001. Om akut bakteriell bihåleinflammation inte behandlas eller behandlas bristfälligt kan sjukdomen leda till allvarliga komplikationer. Akut bakteriell bihåleinflammation kan dessutom utvecklas till kronisk bihåleinflammation, vilket leder till betydande sjuklighet.

Lunginflammation som fåtts utanför sjukhus

Lunginflammation som fåtts utanför sjukhus är en inflammation i lungorna som inte fåtts på sjukhus eller på en långvarig behandlingsanstalt. Lunginflammation som fåtts utanför sjukhus är en akut sjukdom. Sjukdomen drabbar årligen 1,6 till 11,6 av 1000 personer beroende på den studerade befolkningen och landet. Patienter över 60 år har en större risk att få sjukdomen. Förekomsten av lunginflammation som fåtts utanför sjukhus är som högst under vinterhalvåret. Upp till 61 % av patienterna med sjukdomen läggs in på sjukhus. Den rapporterade dödligheten hos vuxna som tagits in på sjukhus med lunginflammation som fåtts utanför sjukhus varierar från 6 % till 14 %. Dödligheten hos patienter med svår lunginflammation som fåtts utanför sjukhus som kräver behandling på en intensivvårdsavdelning är hög och varierar från 22 % till över 50 %.

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner är den vanligaste typen av bakterieinfektioner och varierar i svårighetsgrad från mild inflammation till omfattande vävnadsskada med livshotande spridning av infektioner inuti kroppen (sepsis). Den exakta frekvensen av komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner är inte känd. Till de hud- och mjukdelsinfektioner som klassificerats som komplicerade hör infekterade hudsår som orsakats av dålig blodtillförsel (ischemiska sår), diabetiska fotinfektioner, stora varbölder, infekterade bitsår av människa eller djur, infektioner som omfattar djupare mjukvävnad, såsom infekterade sår efter kirurgiskt ingrepp eller trauma, samt infektioner i hudens djupa lager (nekrotiserande fascit). Om komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner inte behandlas kan infektionen

sprida sig och orsaka stor vävnadsskada, benmärgsinfektion, diabetisk fotinfektion, lokal amputation eller till och med förlust av ben samt död.

Inflammation i bäckenet

Inflammation i bäckenet är en infektion i kvinnans inre könsorgan och är en av de vanligaste sjukdomarna hos kvinnor i fertil ålder. Inflammationen orsakar akut smärta och obehag och kan, förutom att den orsakar avsevärda ekonomiska kostnader och psykisk stress, hos många kvinnor också leda till långvariga problem som kronisk smärta, barnlöshet eller utomkvedshavandeskap. Frekvensen av inflammation i bäckenet är som högst hos kvinnor mellan 18 och 29 år och uppgår i den här åldersgruppen till 88,7 inläggningar på sjukhus per 10 000. Kvinnor i åldern 18 till 49 år står för mer än 90 % av alla inläggningar på sjukhus orsakade av inflammation i bäckenet. Dödligheten för okomplicerad inflammation i bäckenet är mycket låg. Kvinnor med kliniska symtom på inflammation i bäckenet riskerar att få skador på äggledarna och därmed kan fortplantningsförmågan försämrats. Inflammation i bäckenet orsakad av en klamydiainfektion anses vara den viktigaste förebyggbara orsaken till barnlöshet och negativt graviditetsutfall.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Avelox används i 5 till 21 dagar för behandling av vissa slags bakterieinfektioner. Det verkar genom att döda många olika slags bakterier som orsakar infektioner. Avelox tas endast en gång dagligen och kan användas som antibiotikabehandling med endast ett läkemedel.

Avelox har i flera kliniska prövningar och i många publikationer visats vara lika effektivt och ge snabbare symtomlindring än jämförande läkemedel.

- Plötslig försämring av kronisk bronkit

De främsta kliniska studierna kallas MOSAIC (630 patienter) och MAESTRAL (1492 patienter). GIANT-studien, i vilken 43 435 patienter deltog (9 225 patienter i Europa), bekräftade effekten och säkerheten av Avelox för behandling av plötslig försämring av kronisk bronkit under verkliga förhållanden. Hos patienter med plötslig försämring av kronisk bronkit var frekvensen av tillfriskning från bakterieinfektionen eller förbättring vanligen mer än 90 % och liknade de resultat som uppnåddes med jämförande läkemedel.

- Akut bakteriell bihåleinflammation

SPEED-studien (192 patienter) och SCALA-studien (216 patienter) påvisade klinisk tillfriskning eller förbättring hos mer än 90 % av patienterna. I andra studier av akut bakteriell bihåleinflammation svarade 86 % till 96,7 % av patienterna på behandlingen med Avelox. I TOPAS-studierna behandlades totalt 7 090 patienter med Avelox i rutinmässig klinisk praktik. Moxifloxacin bedömdes totalt sett ha "mycket bra" eller "bra" klinisk effekt av 94,0-95,3 % av läkare.

- Lunginflammation som fåtts utanför sjukhus

Det finns flera studier av patienter med lunginflammation som fåtts utanför sjukhus som krävt inläggning på sjukhus. Till de här studierna hör TARGET-studien (662 patienter), MOXIRAPID-studien (317 patienter), CAPRIE-studien (401 patienter) gjord på äldre patienter samt MOTIV-studien (748 patienter). Sammanfattningsvis visades Avelox ge tillfriskningsfrekvenser från 83 % till 93 %. Det snabba kliniska svaret som sågs med Avelox kan antas leda till kortare sjukhusvistelser och lägre behandlingskostnader.

- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Studien gjord av Giordano och medarbetare (367 patienter), STIC-studien (632 patienter) och RELIEF-studien (670 patienter) påvisade frekvenser av klinisk tillfriskning från 79,4 % till 88,7 %. I ARTOS-

studien (6594 patienter) undersöktes effekten, säkerheten och toleransen av Avelox i det dagliga livet hos patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner. Behandling med Avelox förknippades med snabb symtomförbättring och 93,2 % av patienterna var antingen helt symtomfria eller upplevde en förbättring vid uppföljningsbesöket.

- Mild till medelsvår inflammation i bäckenet

I kliniska prövningar har Avelox visat klinisk effekt hos mellan 78 % och 96 % av deltagarna. Resultaten har rapporterats av Heystek (669 patienter), i MAIDEN-studien (741 patienter) och i MONALISA-studien (455 patienter).

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

I huvudstudierna var patienterna över 18 år, både män och kvinnor, av alla etniciteter, hade andra vanliga samtidiga sjukdomar och innefattade också äldre (>65 år). Inget tyder på att resultaten skulle variera på grund av ålder, kön eller etnicitet.

Moxifloxacin ska inte användas för patienter under 18 år eftersom det har visats orsaka biverkningar på brosket hos växande djur. Effekten och säkerheten hos barn och ungdomar har inte studerats.

Patienter med speciella komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner: Den kliniska effekten av intravenöst moxifloxacin har inte fastställts för behandling av svåra infekterade brännsår, fascit (infektion i djupare vävnader) och diabetisk fotinfektion med osteomyelit (infektion i benmärgen).

På grund av begränsade kliniska uppgifter ska moxifloxacin inte användas för patienter med nedsatt leverfunktion (svåra leverskador kallade Child Pugh klass C) eller för patienter som uppvisar förhöjda leverenzymmer (transaminaser) högre än 5 gånger det övre normalvärdet.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Överkänslighet, anafylaxi	Enligt medicinsk slutledning gällande anafylaktiska reaktioner i allmänhet kan patienter som är känsliga för någon kinolon anses löpa ökad risk. Det finns ingen pålitlig, bekräftad metod för att förutse den här reaktionen.	Inga kända förebyggande åtgärder annat än att undvika exponering av patienter som tidigare uppvisat överkänslighet.
Förlängning av QTc-intervallet	QT-förlängning anses vara en klasseffekt för fluorokinoloner. Kvinnor och äldre kan också vara känsligare för effekten av läkemedel som påverkar QT-intervallet. QT-förlängning kan öka risken för kammarhjärtrytmrubbningar. Hittills har inga hjärtkärlrelaterade sjukdomar eller dödlighet förknippade med QTc-förlängning förekommit vid behandling med moxifloxacin i kliniska studier.	Tidigare konstaterad hjärtrytmrubbning (QT-förlängning), låga kaliumnivåer och andra samtidiga läkemedel som kan ge ytterligare effekter på QT-intervallet ska tas i beaktande. Den rekommenderade dosen och infusionshastigheten (400 mg under 60 minuter) av moxifloxacin får inte överskridas.
Kramper	Fluorokinoloner har aktiverande effekter på det centrala nervsystemet. I sällsynta fall kan det här leda till krampanfall hos patienter med riskfaktorer.	Känd eller misstänkt sjukdom i det centrala nervsystemet som kan öka benägenheten för kramper eller som sänker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		kramptröskeln, samtida läkemedel som sänker kramptröskeln, elektrolytstörningar, alkoholmissbruk eller hjärnskada ska tas i beaktande.
Perifer neuropati	Mellan 1 av 10 000 patienter och 1 av 1000 patienter som behandlas med moxifloxacin drabbas av perifer neuropati och polyneuropati.	Inga kända förebyggande åtgärder annat än att läkare ska informeras om patienten får symtom som smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet.
Sensjukdom	Seninflammation och senbristning anses vara en klasseffekt för fluorokinoloner. Äldre patienter och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider löper större risk för att drabbas av seninflammation och senbristning. Symtomen kan förekomma upp till flera månader efter avslutad behandling med moxifloxacin.	Kontroll av andra riskfaktorer för sensjukdom såsom tidigare sensjukdomar i samband med kinolonbehandling.
Levertoxicitet	Förhöjda transaminasvärden utan symtom är det vanliga tecknet på levertoxicitet orsakad av läkemedel, vilket också anses vara en klasseffekt för fluorokinoloner. Svår leverskada är sällsynt. Studier har visat att risken för akut leverskada vid användning av moxifloxacin inte är märkbart högre än för flera andra vanliga antimikrobiella läkemedel.	Kontroll av riskfaktorer för leverskada såsom ålder, befintlig leversjukdom, andra samtida läkemedel och hög alkoholkonsumtion.
Antibiotikarelaterad diarré (inklusive kolit) hos patienter som vårdats på sjukhus	Antibiotikarelaterad diarré kan förekomma vid användning av bredspektrumantibiotika, inklusive moxifloxacin.	Inga kända förebyggande åtgärder.
Njursvikt	Moxifloxacin har inte visats ha direkt njurtoxisk effekt. Hög ålder, befintlig njursjukdom, användning av andra eventuellt njurtoxiska ämnen och försämrad vätskebalans kan öka risken för att utveckla njursvikt under fluorokinolonbehandlingen.	Tillräcklig hydrering av riskpatienter kan eventuellt ha förebyggande effekt.
Allvarliga synstörningar	Sjukdomsmekanismen bakom allvarliga synstörningar orsakade av moxifloxacin är ännu oklar. Mellan 1 av 1 000 patienter och 1 av 100 patienter som behandlas med moxifloxacin drabbas av synstörningar.	Man känner inte till faktorer som skulle förebygga allvarliga synstörningar.
Allvarliga bullösa hudreaktioner	Fall av bullösa hudreaktioner, som Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på kroppens hud och slemhinnor har rapporterats med moxifloxacin.	Den effektivaste åtgärden för att förhindra att tillståndet förvärras är att upptäcka reaktionen i ett så tidigt skede som möjligt och avsluta behandlingen med moxifloxacin.
Depression,	Psykiska reaktioner kan förekomma redan efter	Inga kända förebyggande

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
själv mordstankar och psykos	den första administreringen av fluorokinoloner, inklusive moxifloxacin. Mellan 1 av 100 000 patienter och 1 av 10 000 patienter som behandlas med moxifloxacin drabbas av självmordsförsök.	åtgärder.
Allvarliga blodstörningar	Mellan 1 av 1000 patienter och 1 av 100 patienter som behandlas med moxifloxacin drabbas av anemi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, trombocytemi och förlängd protrombintid/förhöjt INR.	Inga kända förebyggande åtgärder.
Försämring av myasthenia gravis	Försämring av myasthenia gravis anses vara en klasseffekt för fluorokinoloner.	Kan inte fullständigt förebyggas. Åtgärder kan emellertid vidtas för att minska risken: används med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Bradykardi	En minskning av hjärtfrekvensen observerades i djurmodeller. Hittills finns inga bevis för att bradykardi skulle vara en självständig biverkning av moxifloxacin
Muskelsönderfall, muskelinflammation och muskelsjukdomar	Fluorokinoloner har misstänkts orsaka muskelsönderfall. En handfull fall av muskelsönderfall har rapporterats vid behandling med andra fluorokinoloner.
Muskelbristning	Muskelskada, inklusive bristning, är en känd biverkning av andra fluorokinoloner. På begäran av de europeiska hälsomyndigheterna har företaget gått med på att behandla muskelbristning som en viktig eventuell risk eller klasseffekt.
Ligamentbristning	Fluorokinoloner har misstänkts orsaka ligamentbristning. De europeiska hälsomyndigheterna begärde att ligamentbristning inkluderas i EU-riskhanteringsplanen som en viktig eventuell risk.
Utveckling av läkemedelsresistenta isolat	I allmänhet är gramnegativa och grampositiva bakterier känsliga för moxifloxacin. Förekomsten av förvärvat resistens kan variera geografiskt för utvalda arter.
Näthinneavlossning	Fluorokinoloner har misstänkts orsaka näthinneavlossning. De europeiska hälsomyndigheterna begärde att näthinneavlossning inkluderas i EU-riskhanteringsplanen som en viktig eventuell risk.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning av moxifloxacin för barn och växande ungdomar	Oron för utveckling av resistens och förmågan att orsaka ledsjukdom hos unga djur begränsar användningen av kinoloner. Ett utvecklingsprogram pågår för att utvärdera säkerheten och effekten av moxifloxacin för barn 3 månader och äldre för indikationen komplicerad intraabdominell infektion.
Ledsjukdom (hos pediatrika patienter)	I likhet med andra kinoloner orsakade moxifloxacin ledtoxicitet i djurmodeller på unga beaglehundar. Risken för människan är inte känd. Ett utvecklingsprogram pågår för att utvärdera säkerheten och

Risk	Vad är känt
	effekten av moxifloxacin för barn 3 månader och äldre.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplanen

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
Fas III, randomiserad, dubbelblind multicenterprövning för att utvärdera säkerheten och effekten av sekventiellt (intravenöst, oralt) moxifloxacin för pediatrika patienter med komplicerad intraabdominell infektion (MOXIPEDIA, Studie 11643)	Utvärdering av säkerheten och effekten av sekventiellt (intravenöst, oralt) moxifloxacin för pediatrika patienter med komplicerad intraabdominell infektion.	Säkerhet för barn med speciell vikt vid biverkningar på muskler och skelett och EKG-fynd	Pågående	Klinisk studierapport kommer att finnas tillgänglig på begäran.
Fas I, sekventiell, icke-randomiserad, öppen, okontrollerad, endos multicenterprövning för att utvärdera säkerheten, toleransen och farmakokinetiken för 5–10 mg/kg moxifloxacin gett som en 1 h intravenös engångsinfusion till barn i åldern 3 månader till 14 år	Utvärdering av säkerheten, toleransen och farmakokinetiken för 5–10 mg/kg moxifloxacin gett som en 1 h intravenös engångsinfusion till barn i åldern 3 månader till 14 år.	Moxifloxacins farmakokinetik hos barn i olika åldrar; Säkerheten och toleransen av en intravenös engångsdos moxifloxacin hos barn.	Pågående	Klinisk studierapport kommer att finnas tillgänglig på begäran.
Fas III randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind	Jämförelse av två förkortade regimer med standardregimen	Effekten hos vuxna med lungtuberkulos	Pågående	Klinisk studierapport kommer att finnas tillgänglig på

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimis- och slutrapport
prövning för jämförelse av två förkortade regimer med standardregimen för behandling av vuxna med lungtuberkulos (REMOxTB, Studie 12971)	för behandling av vuxna med lungtuberkulos.			begäran.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Ingen av de ovanstående studierna är ett villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1	31 maj 2007	<p>Viktiga kända risker: QTc-förlängning och torsade de pointes, överkänslighet/anafylaxi.</p> <p>Viktiga eventuella risker: Bradykardi, hypoglykemi, antibiotikarelaterad diarré (inklusive kolit) hos patienter som vårdats på sjukhus.</p> <p>Information som saknas: Användning för barn och växande ungdomar.</p>	
2	11 januari 2008	<p>Kramp, sensjukdom, levertoxicitet, njursvikt, allvarliga synstörningar, allvarliga bullösa hudreaktioner, depression, självmordstankar och psykos, allvarliga hematologiska störningar, försämring av myasthenia gravis, muskelsönderfall, muskelinflammation och muskelsjukdom tillades som "viktiga eventuella risker".</p> <p>Hypoglykemi, ljuskänslighet och hemolys hos patienter med G6PD-brist tillades som utvärderade faktorer vilka för tillfället inte är klassificerade som säkerhetsfrågor.</p>	Efter dokumentets version 01 har ett flertal faktorer lagts till avsnittet "nya kända säkerhetsfrågor" i ett försök att noggrannare efterfölja de förnyade regulatoriska riktlinjerna för riskhanteringsplaner och/eller som svar på begäran av den tyska läkemedelsmyndigheten BfArM (i egenskap av referensmedlemsstat) i den slutliga PSUR-bedömningsrapporten för den 15:e och 16:e (oral)/10:e och 11:e (intravenös) periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för moxifloxacin.

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
3	20 oktober 2009	<p>Perifer neuropati och utveckling av läkemedelsresistenta isolat tillades som eventuella risker. Dessutom tillades ledsjukdom (hos pediatrika patienter) som "information som saknas".</p> <p>Kramp, sensjukdom, levertoxicitet, njursvikt, allvarliga synstörningar, allvarliga bullösa hudreaktioner, depression, självmordstankar och psykos, allvarliga blodstörningar, försämring av myasthenia gravis togs bort som "viktiga eventuella risker" och tillades som "viktiga kända risker".</p>	<p>Perifer neuropati och utveckling av läkemedelsresistenta isolat tillades som eventuella risker på begäran av BfArM (i egenskap av referensmedlemsstat) i den slutliga bedömningsrapporten för EU-riskhanteringsplanen version 02.</p>
4		<p>Perifer neuropati togs bort som en "viktig eventuell risk" och tillades som en "viktig känd risk".</p>	<p>Ändrad från "viktig eventuell risk" till "viktig känd risk".</p>
4		<p>Förlängning av QT-intervallet</p>	<p>Den viktiga kända risken "Förlängning av QT-intervallet" ersätter den viktiga kända risken "Förlängning av QTc-intervallet och kliniska tillstånd eventuellt förknippade med QTc-förlängning" och information som saknas "Användning tillsammans med QTc-förlängande läkemedel eller för patienter med samtidiga riskfaktorer för QTc-förlängning".</p>
4		<p>Muskelbristning, ligamentbristning tillades som "viktiga eventuella risker"</p>	<p>Under PSUR-arbetsfördelningsproceduren (DE/H/PSUR/0023/001 och DE/H/PSUR/0023/002) begärde de europeiska hälsomyndigheterna att båda faktorerna inkluderas i EU-riskhanteringsplanen som "viktiga eventuella risker".</p>
4		<p>Överkänslighet och anafylaxi, levertoxicitet, njursvikt, allvarliga synstörningar, allvarliga bullösa hudreaktioner, depression, självmordstankar och psykos, allvarliga blodstörningar, försämring av myasthenia gravis.</p>	<p>Ändring från "presentation av kumulativa fall i PSUR" till "presentation av kumulativa fall i PBRER/PSUR när ny relevant säkerhetsinformation finns tillgänglig" i farmakovigilansplanen.</p>
4		<p>Näthinneavlossning lades till som en "viktig eventuell risk".</p>	<p>Under proceduren för förnyandet av godkännandet för försäljning (DE/H/155+156+158/002/R/003) begärde de europeiska</p>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			hälsomyndigheterna att näthinneavlossning inkluderas i EU-riskhanteringsplanen som en "viktig eventuell risk".