

# Fluoroquinolones and risk of QT-interval prolongation

## Final SmPC and PL wording agreed by the PhVWP in April 2012

Gemifloxacin og moxifloxacin

*[+ sparfloxacin, grepafloxacin, gatifloxacin]*

### SPC

#### 4.3 Kontraindikationer

Både i prækliniske undersøgelser og i humane undersøgelser med moxifloxacin, er der observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af QT-forlængelse. Af sikkerhedshensyn er moxifloxacin derfor kontraindiceret til patienter med:

:

- medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse
- elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi
- klinisk relevant bradykardi
- klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion
- tidligere anamnese med symptomatiske arytmier

<X> bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler der forlænger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

*For oral formulations*

Forlængelse af QTc interval samt kliniske tilstande relateret til potentiel QTc-forlængelse

<X> har vist at kunne forlænge QTc intervallet på elektrokardiogrammer hos nogle patienter. Ved analyse af EKG'er fra det kliniske undersøgelsesprogram, var QTc forlængelsen med <X> <XY> msek  $\pm$  <XZ> msek, <XX> i forhold til udgangsværdien. Idet kvinder har tendens til at have længere udgangsværdi for QTc-intervallet sammenlignet med mænd, kan de være mere følsomme over for QTc-forlængende lægemidler. Ældre patienter kan også være mere følsomme over for lægemiddelrelaterede effekter på QT intervallet. Lægemidler, der kan nedsætte kaliumniveauet, bør anvendes med forsigtighed til patienter, der får <X>.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med igangværende proarytmiske tilstande såsom (især kvinder og ældre patienter) akut myokardieiskæmi eller QT-forlængelse, da dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier (inkl. torsade de pointes) og hjertestop (se også pkt. 4.3). Størrelsen af QT-forlængelsen kan øges med stigende koncentrationer af lægemidlet. Den anbefalede dosis bør derfor ikke overskrides.

*For i.v. formulations of moxifloxacin*

Forlængelse af QTc interval samt kliniske tilstande relateret til potentiel QTc-forlængelse

Moxifloxacin har vist at kunne forlænge QTc intervallet på elektrokardiogrammer hos nogle patienter. Størrelsen af QT forlængelsen kan øges med øgede plasmakoncentrationer som følge af en hurtig intravenøs infusion. Derfor bør varigheden af infusionen ikke være under de anbefalede 60 minutter og den intravenøse dosis på 400 mg/dagligt bør ikke overskrides. For flere detaljer se nedenfor samt pkt.4.3 og 4.5.

Behandling med moxifloxacin bør stoppes, hvis der opstår tegn og symptomer, både med og uden EKG fund, der kan relateres til hjertearytmier under behandlingen.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er disponeret for hjertearytmier (fx akut myokardie iskæmi), fordi de kan have en øget risiko for at udvikle ventrikulære arytmier (inkl. Torsade de pointes) og hjertestop. Se også pkt. 4.3 og 4.5.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter som tager medicin, der kan reducere kaliumkoncentrationen i blodet. Se også pkt. 4.3.

Moxifloxacin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der tager medicin, som er associeret med klinisk signifikant bradykardi. Se også pkt. 4.3.

Kvindelige patienter og ældre patienter kan være mere følsomme overfor virkningen af QTc-forlængende lægemidler såsom moxifloxacin, og derfor bør der udvises særlig forsigtighed.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

##### Interaktion med lægemidler

En additiv effekt på forlængelsen af QT-intervallet kan ikke udelukkes ved anvendelsen af f <X> og andre lægemidler, der kan forlænge QTc intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, inklusiv torsade de pointes. Derfor er <X> kontraindiceret til patienter, som samtidig bliver behandlet med et eller flere af følgende lægemidler (se også pkt. 4.3):

- antiarytmika klasse IA (fx quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- antiarytmika klasse III (fx amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- antipsykotika (fx phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliske antidepressiva
- visse antimikrobielle stoffer (sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidin, antimalaria midler især halofantrin)
- visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andre (cisaprid, vincamin IV, bepridil, diphemanil)

#### 4.8 Bivirkninger

##### *For oral formulations*

Hjerte og kredsløb:

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>: QT forlængelse hos patienter med hypokalæmi (se pkt. 4.3 og 4.4)

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>: QT forlængelse (se pkt. 4.4)

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>: ventrikulære takyarytmier, synkope (dvs. akut og kortvarigt tab af bevidsthed)

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>: uspecifikke arytmier, torsade de pointes (se pkt. 4.4), hjertestop (se pkt. 4.4)

##### *For i.v. formulations of moxifloxacin*

De følgende bivirkninger har en højere frekvens i subgruppen af i.v. behandlede patienter med eller uden efterfølgende oral terapi:

Ikke almindelig: ventrikulære takyarytmier

#### 4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør symptomatisk behandling indledes. Der bør overvåges ved hjælp af EKG pga. risiko for forlængelse af QT intervallet..

## PIL

### 2. DET SKAL <DE><DU> VIDE, FØR <DE><DU> BEGYNDER AT <TAGE> <X>

<Tag> <brug> ikke <X>

- Hvis du er født med eller har haft en sygdom, der giver unormal hjerte rytme (set på et EKG, registrering af hjertets elektriske impulser), har ubalance i blodets saltindhold (specielt lavt kalium eller magnesium), har meget langsom hjerterytme (kaldet bradykardi), har et svagt hjerte (hjereteinsufficiens), tidligere har haft unormal hjerterytme eller hvis du tager anden medicin, som kan give unormale EKG ændringer (se afsnittet *Brug af anden medicin*). Dette skyldes at <X> kan give ændringer i EKG'et, der er en forlængelse af QT-intervallet, dvs. en forsinket overførsel af elektriske signaler.

#### Vær ekstra forsigtig med at tage <X>

Før du tager <X>

- <X> kan ændre dit hjertes EKG, især hvis du er kvinde eller du er ældre. Hvis du samtidig tager medicin som nedsætter dit kaliumniveau i blodet, skal du kontakte din læge før du tager <X>.

Når du tager <X>

- Hvis du oplever hjertebanken eller uregelmæssigt hjerteslag under behandlingen skal du fortælle det til din læge straks. Din læge kan have brug for at udføre et EKG for at måle din hjerterytme.
- Risikoen for hjerteproblemer kan øges med øget dosis. Derfor bør den anbefalede dosis følges. (*for oral formulations*)
- Risikoen for hjerteproblemer kan øges med øget dosis og den hastighed, som lægemidlet sprøjtes ind i din blodåre med.

#### Brug af anden medicin

Vær opmærksom på følgende for <X>:

- Hvis du tager <X> og andre lægemidler der påvirker dit hjerte, er der en øget risiko for ændring af din hjerterytme. Derfor bør du ikke tage <X> sammen med følgende lægemidler: medicin der hører til gruppen antiarytmika (fx kinidin, hydrokinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antipsykotika (fx phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobielle lægemidler (fx sparfloracin, intravenød erythromycin, pentamidin, antimalaria især halofantrin), visse antihistaminer (fx terfenadin, astemizol, mizolastin) og andre lægemidler (fx cisaprid, intravenød vincamin, bepridil og diphemanyl).
- Du skal fortælle din læge, hvis du tager anden medicin, der kan sænke dit blod kaliumniveau eller skabe langsom hjerterytme, fordi det også kan øge risikoen for alvorlige hjerterytme forstyrrelser mens du tager <X>.

## 4. BIVIRKNINGER

### Hjerte (se afsnit 2. Før du tager)

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>:

Ændring i hjerterytmen (EKG) hos patienter med lavt blod kalium

Ændring i hjerterytmen (EKG), hjertebanken, uregelmæssig og hurtig puls, alvorlige hjerterytme forstyrrelser, angina pectoris.

Unormal hurtig hjerterytme, besvimelse

Unormal hjerterytme, livstruende uregelmæssig puls, hjertestop

For i.v. formulations of moxifloxacin

Følgende symptomer er set oftere hos patienter, der er behandlet intravenøst:

<frequency to be specified according to the results of clinical trials with the product>:

Unormal hurtig hjerterytme

**Levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin**

**[+ ciprofloxacin]\***

## SPC

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Forstyrrelser i hjertet

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelsen af fluoroquinoloner, inklusiv <X>, hos patienter med kendte risikofaktorer for QT-forlængelse, som for eksempel:

- Medfødt langt QT-syndrom
- Samtidig anvendelse af lægemiddelstoffer som vides at forlænge QT-intervallet (for eksempel klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- Ukorrigeret elektrolytubalance (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi)

#### ~~— Ældre~~

- Hjertesygdom (f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt, bradykardi)

**Ældre patienter og kvinder kan være mere følsomme over for QTc-forlængende lægemidler. Derfor bør der udvises forsigtighed ved brug af fluoroquinoloner, herunder [X], i disse populationer.**

(se pkt. 4.2 Ældre, pkt. 4.5, pkt. 4.8 og pkt. 4.9)

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

#### Lægemidler som er kendt for at forlænge QT-intervallet

<X> bør, som andre fluoroquinoloner, anvendes med forsigtighed til patienter som er i behandling med lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet (for eksempel klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (Se pkt. 4.4).

### 4.8 Bivirkninger

#### Forstyrrelser i hjertet

Ikke kendt: Ventrikulær arythmi og torsade de pointes (overvejende rapporteret hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse), EKG QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.9).

### 4.9 Overdosering

Ved overdosis skal der indledes symptomatisk behandling. Der bør laves EKG monitorering, pga. mulig QT-forlængelse.

## PIL

### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge <X>

Vær ekstra forsigtig med at tage <X>

Før du tager <X>

#### Hjerte problemer

Vær forsigtig ved anvendelsen af denne type medicin, hvis du er født med eller har familiemedlemmer med forlænget QT- interval (ses på EKG, registrering af hjertets elektriske impulser), hvis du har ubalance i blodets saltindhold (især lavt kalium- og magnesiumniveau i blodet), hvis du har en meget langsomt hjerterytme (kaldes bradykardi), har et svagt hjerte (hertesvigt), hvis du tidligere har haft hjerteanfald (myokardieinfarkt), hvis du er kvinde eller ældre eller hvis du tager anden medicin, som forårsager ualmindelige EKG ændringer (se ”Brug af anden medicin”).

#### Brug af anden medicin

Fortæl lægen hvis du tager anden medicin, som kan ændre din hjerterytme; medicin der hører til gruppen af anti-arytmika (quinidin, hydroquinidin, disopyramid, amiodaron, soltalol, dofetilid, ibutilid) tricykliske antidepressiva, nogle antimikrobielle midler (tilhørende makolid-gruppen) og nogle antipsykotika.

### 4. Bivirkninger

#### Hjerte problemer

Ikke kendt: Ualmindelig hurtig hjerterytme, livstruende irregulær hjerterytme, ændringer i hjerterytmen (kaldes QT-forlængelse, ses på EKG, elektrisk hjerteraktivitet)

<p><u><i>Enoxacin, pefloxacin, prulifloxacin and rufloxacin</i></u> <u><i>[+ lomefloxacin]</i></u>*</p>
---

## SPC

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Forstyrrelser i hjertet

Andre substanser fra fluoroquinolon-klassen har været associeret med tilfælde af QT-forlængelse.

### 4.8 Bivirkninger

*Udfyldes med passende frekvens, hvis der er indrapporteringer.*

## PIL

### 2. BEFORE YOU TAKE <X>

Vær ekstra forsigtig med at tage <X>

Før du tager <X>

#### Hjerte problemer

Da der er rapporteret ændringer i hjerterytmen (ses på EKG, elektrisk hjerteraktivitet) med andre lægemidler som hører til fluoroquinolon-klassen, skal du fortælle lægen hvis du tidligere har haft unormal hjerterytme.

#### **4. Bivirkninger**

*Udfyldes med passende frekvens, hvis der er indrapporteringer.*