

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за моксифлоксацин (за системно приложение), научните заключения са, както следва:

- Панцитопения:

От 32-та постмаркетингови случая, установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ, за 1 случай на отшумяване на НЛР след преустановяване на приложението на лекарството водещата държава членка (LMS) счита, че причинно-следствената връзка с моксифлоксацин е вероятна и за 19 случая - възможна; в 7 от тези 19 случая има разпознаваемо отшумяване на НЛР след преустановяване на приложението. При 2 от 3-те случая от клинични изпитвания LMS счита, че причинно-следствената връзка е най-малкото подозирана. Панцитопения е посочена НЛР в точка 4.8 от КХП на ципрофлоксацин, левофлоксацин и офлоксацин. Препоръчва се актуализиране на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и листовка, точка 4), за да се отрази панцитопения като НЛР с честота „много редки“ в съответствие с указанията за КХП.

- Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP):

От 5-те постмаркетингови съобщения, установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ и литературата, за 3 се счита, че причинно-следствената връзка с моксифлоксацин е вероятна, а за 1 - възможна. В 2 от 3-те случая с вероятна причинно-следствена връзка, AGEP отшумява след прекратяване на лечението с моксифлоксацин плюс коригираща терапия, а в 3-тия е регистрирано възобновяване на НЛР след повторно приложение на лекарството. Няма съобщени случаи от клинични изпитвания. Понастоящем AGEP е посочена като НЛР в точка 4.8 от КХП както на ципрофлоксацин, така и на офлоксацин. Актуализация на точки 4.4 и 4.8 от КХП и съответните точки от листовката, за да се отрази AGEP в съответствие с текста, препоръчан в Ръководство за тежки кожни нежелани реакции, в категория по честота „с неизвестна честота“ е оправдана.

- Хипогликемична кома:

От 8-те постмаркетингови случая, установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ, за 6 LMS счита, че е възможно да имат причинно-следствена връзка с моксифлоксацин. Два от тези 6 случая са били с летален изход и хипогликемичната кома се счита от съответните докладващи медицински специалисти за причина за смърт във всеки от случаите и за свързана с употребата на моксифлоксацин. И в двата случая не се съобщава за диабет като съпътстващо заболяване. LMS счита, че причинно-следствената връзка в един от 2-та случая, установени от клинични изпитвания, е най-малкото подозирана. В рамките на последната PSUSA за ципрофлоксацин (за системно приложение) PRAC и CMDh препоръчват актуализация на точки 4.4 и 4.8 от КХП, за да се отрази хипогликемична кома, която е отразена и в точки 4.4 и 4.8 от КХП и съответните точки от листовките на левофлоксацин и офлоксацин. Препоръчва се актуализиране на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и листовка, точки 2 и 4), за да се отрази хипогликемичната кома като НЛР с честота „много редки“ в съответствие с указанията за КХП.

- Делириум:

От 369-те случая на делириум, установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ, за 30 медицински потвърдени и сериозни случая ПРУ счита, че нямат алтернативно обяснение. LMS счита, че има логична времева връзка при всичките

30 случая. В 5 от тези 30 случая е регистрирано отшумяване на нежеланата лекарствена реакция след прекратяване на лечението: в 3 от тези случаи причинно-следствената връзка се счита за вероятна, докато в останалите два – за възможна. В четири допълнителни постмаркетингови случая от литературата причинно-следствената връзка се счита за възможна. Наскоро и в рамките на процедура по разделяне на работа за левофлоксацин и офлоксацин бе препоръчано делириум да бъде посочен като НЛР в точка 4.8 от съответните КХП. Препоръчва се актуализиране на точка 4.8 от КХП, за да се отрази делириум като НЛР с честота „редки“ в съответствие с указанията за КХП.

- Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH):

От 5-те съобщения (1 случай от клиничните изпитвания и 4 от постмаркетинговия период), установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ, за 1 постмаркетингов случай LMS счита, че причинно-следствена връзка е вероятна, докато за останалите 3 постмаркетингови случая - възможна. В един от 4-те случая е регистрирано отшумяване на нежеланата лекарствена реакция при прекратяване на лечението, а в останалите 3 SIADH – отшумяване на нежеланата лекарствена реакция при прекратяване на лечението с моксифлоксацин плюс коригираща терапия с разтвори на натриев хлорид. Причинно-следствената връзка в случая от клиничните изпитвания не може да бъде изключена. В рамките на последната PSUSA за ципрофлоксацин (за системно приложение) и за левофлоксацин (с изключение на продукта, разрешен за употреба по централизирана процедура) PRAC и CMDh препоръчват да се актуализира продуктовата информация на ципрофлоксацин и съответно левофлоксацин, за да отрази SIADH като НЛР. Препоръчва се актуализиране на продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и листовка, точка 4), за да се отрази SIADH като НЛР с честота „много редки“ в съответствие с указанията за КХП.

- Рабдомиолиза:

От 40-те постмаркетингови съобщения, установени кумулативно в базата данни за безопасност на ПРУ, за 35 LMS счита, че има логична времева връзка. При един от тези 35 случая причинно-следствена връзка с моксифлоксацин е вероятна и при 34 - възможна. В 8 от 35-те случая е регистрирано отшумяване на НЛР при прекратяване на лечението, а в един от тях и възобновяване на НЛР при повторно започване на терапия с гареноксацин. Рабдомиолиза вече е посочена като НЛР в точка 4.8 от КХП на левофлоксацин, офлоксацин и норфлоксацин. Текстът в продуктовата информация на моксифлоксацин не отразява настоящите доказателства, тъй като гласи, че рабдомиолиза е съобщавана само за „други флуорохинолони“ (точка 4.8). Поради това продуктовата информация (КХП, точка 4.8 и листовка, точка 4) трябва да бъде актуализирана, за да се представи рабдомиолиза като възможна НЛР на моксифлоксацин в категория по честота „с неизвестна честота“.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледания PSUR, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи моксифлоксацин за системно приложение, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за моксифлоксацин (за системно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) моксифлоксацин (за системно приложение), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи моксифлоксацин (за системно приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Сериозни булезни кожни реакции

Има съобщения за случай на булезни кожни реакции, като синдром на Stevens Johnson или токсична епидермална некролиза при прилагане на моксифлоксацин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат незабавно с техния лекар преди да продължат лечението, ако се проявят кожни и/или лигавични реакции.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (Stevens Johnson syndrome, SJS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са съобщавани при приложение на моксифлоксацин (вж. точка 4.8). Към момента на предписване пациентът трябва да бъде информиран относно признаците и симптомите на тежки кожни реакции, и да бъде внимателно проследяван. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на моксифлоксацин трябва бъде преустановено незабавно, и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS, TEN или AGEP при приложение на моксифлоксацин, лечението с моксифлоксацин при този пациент никога не трябва да се възобновява.

- Точка 4.8

СОК Нарушения на кръвната и лимфната система

В категория по честота: много редки

Панцитопения

СОК Нарушения на ендокринната система

В категория по честота: много редки

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)

СОК Нарушения на метаболизма и храненето

В категория по честота: много редки

Хипогликемична кома

СОК Психични нарушения

В категория по честота: редки

Делириум

СОК Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В категория по честота: с неизвестна честота

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

СОК Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

В категория по честота: с неизвестна честота

Рабдомиолиза

[...]

Много рядко се съобщава за следните нежелани реакции след лечение с други флуорохинолони, които е възможно да се появят и при лечение с моксифлоксацин: повишено вътречерепно налягане (включително псевдотумор церебри), хипернатриемия, хиперкалциемия, хемолитична анемия, ~~рабдомиолиза~~, реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4).

Листовка

Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да използвате това лекарство

Не трябва да приемате антибактериални лекарства, съдържащи флуорохинолони/хинолони, включително [име на продукта], ако сте имали някаква сериозна нежелана реакция в миналото, когато сте използвали хинолони или флуорохинолони. В такъв случай трябва да информирате Вашия лекар възможно най-скоро.

Говорете с Вашия лекар преди да използвате моксифлоксацин

- ако сте диабетик, тъй като може да възникне риск от промяна в стойностите на кръвната захар при лечение с моксифлоксацин
- ако някога сте развивали тежък кожен обрив или белене на кожата, мехури и/или рани в устата след прием на моксифлоксацин.

Когато използвате моксифлоксацин

- ~~Ако получите кожна реакция или се появят мехури и/или белене на кожата и/или имате лигавична реакция (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции), незабавно уведомете Вашия лекар преди да продължите лечението.~~

Сериозни кожни реакции

Съобщавани са сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза при употребата на моксифлоксацин.

- Синдромът на Стивънс-Джонсън/токсичната епидермална некролиза може да се прояви първоначално като червеникави петна, подобни на мишена, или кръгли петна, често с мехури в центъра, по торса. Също така могат да се появят язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите (зачервени и подути очи). Тези сериозни кожни обриви често се предшестваат от треска и/или грипоподобни симптоми. Обривите могат да прогресират до широко разпространено белене на кожата и животозастрашаващи усложнения или да бъдат фатални.
- Остра генерализирана екзантематозна пустулоза се проявява в началото на лечението като червен, люспест широко разпространен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен от треска. Най-често се развива по кожните гънки, торса и горните крайници.

Ако развиете сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете приложението на моксифлоксацин и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

[...]

- Флуорохинолоните могат да предизвикат нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както намаляване на кръвната захар под нормалните нива (хипогликемия), така и увеличаване на нивата на кръвната захар над нормалните нива (хипергликемия) или понижаване на нивата на кръвната захар под нормалните нива (хипогликемия), което потенциално може да доведе до загуба на съзнание (вижте точка 4 *Възможни нежелани реакции*). При пациенти, лекувани с Авелокс, нарушения в нивата на кръвната захар възникват обикновено при възрастни пациенти с диабет на едновременно лечение с перорални антидиабетни лекарства, които понижават кръвната захар (например сулфонилурей) или с инсулин. Съобщавани са случаи на загуба на съзнание, дължащо се на силно намаляване нивата на кръвната захар (хипогликемична кома) при тежки случаи (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции). Ако страдате от диабет, Вашата кръвна захар трябва да се проследява внимателно.

Точка 4

Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани при лечението с [име на продукта] са изброени по-долу.

Ако забележите

[...]

- ~~изменения по кожата и лигавиците, като болезнени мехури в устата/носа или на пениса/влагалището (синдром на Стивънс Джонсън или токсична епидермална некролиза) (много редки нежелани реакции, потенциално животозастрашаващи)~~

- сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Те могат да се проявят като червеникави петна, подобни на мишена, или кръгли петна, често с мехури в центъра, по торса, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, и могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми (много редки нежелани реакции, потенциално животозастрашаващи)
- червен, люспест широко разпространен обрив с подутини под кожата и мехури, придружен от треска при започване на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза) (честотата на тази нежелана реакция е неизвестна)
- синдром, свързан с нарушено отделяне на вода и ниски нива на натрий (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон) (много рядка нежелана реакция)
- загуба на съзнание, дължащо се на силно понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемична кома) (много рядка нежелана реакция)

[...]

- болка и оток на сухожилията (тендинит) (рядка нежелана реакция), или скъсване на сухожилие (много рядка нежелана реакция)
- мускулна слабост, чувствителност или болка особено ако в същото време се чувстват неразположени, имате висока температура или тъмна урина. Те може да бъдат причинени от необичаен разпад на мускулите, което може да бъде животозастрашаващо и да доведе до проблеми с бъбреците (състояние, наречено рабдомиолиза) (честотата на тази нежелана реакция е неизвестна)

[...]

Други нежелани реакции, които са наблюдавани по време на лечението с моксифлоксацин, са изброени по-долу според вероятността от проявата им:

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 пациенти) [...]

- силно намаление на броя на червените и белите кръвни клетки и на тромбоцитите (панцитопения)

[..]

Освен това има много редки случаи на проява на следните нежелани реакции при лечение с други хинолони, които е възможно да се появят и при лечение с [име на продукта]: повишено налягане в черепа (симптомите включват главоболие, зрителни проблеми, включително замъглено зрение, "слепи" петна, двойно виждане, загуба на зрение), повишени нива на натрий в кръвта, повишени нива на калций в кръвта, определен вид намаляване броя на червени кръвни клетки (хемолитична анемия), мускулни реакции с увреждане на мускулните клетки, повишена кожна чувствителност към слънчева светлина или УВ лъчи.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15/03/2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14/05//2020 г.