

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para moxifloxacino (uso sistémico), las conclusiones científicas son las siguientes:

- Pancitopenia:

De los 32 casos post-comercialización identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del titular de la autorización de comercialización (TAC), 1 caso con retirada positiva fue considerado, por el Estado Miembro líder (LMS, por sus siglas en inglés), como probablemente asociado de forma causal con moxifloxacino y 19 casos como posiblemente asociados; en 7 de estos 19 casos se reconoció una retirada positiva. Para 2 de los 3 casos provenientes de ensayos clínicos, la asociación causal se consideró al menos sospechosa por el LMS. La pancitopenia es una reacción adversa listada en la sección 4.8 de la ficha técnica (FT) de ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino. Se garantiza la actualización de la información del producto (FT sección 4.8 y Prospecto (PL) sección 4) a fin de reflejar la pancitopenia como una reacción adversa con una frecuencia "muy rara" de acuerdo con la guía de la Comisión sobre el Resumen de las Características del Producto (SmPC por su sigla en inglés).

- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA):

De los 5 informes post-comercialización identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del TAC y en la bibliografía disponible, 3 son considerados como probablemente asociados de forma causal con moxifloxacino y 1 posiblemente. En 2 de los 3 casos probablemente asociados de forma causal, la PEGA se resolvió después de la discontinuación de moxifloxacino más el tratamiento específico y en el tercero se registró una reexposición positiva. No se informaron casos provenientes de ensayos clínicos. La PEGA es una reacción adversa actualmente listada en la sección 4.8 de la FT de ciprofloxacino y ofloxacino. La actualización de las secciones 4.4 y 4.8 de la FT y la respectiva sección del PL a fin de reflejar la PEGA de acuerdo con la redacción recomendada por las guías de reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) con una frecuencia "no conocida" está justificada.

- Coma hipoglucémico:

De los 8 casos post-comercialización identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del TAC, 6 casos son considerados por el LMS como posiblemente asociados de forma causal con moxifloxacino. Dos de estos 6 casos tuvieron un desenlace mortal y el coma hipoglucémico fue considerado por los respectivos profesionales de la salud (HCP, por sus siglas en inglés) que realizaron la notificación como una causa de muerte relacionada con el uso de moxifloxacino en ambos casos. En ambos casos, la diabetes no fue notificada como condición concurrente. La asociación causal en uno de los 2 casos identificados a partir de ensayos clínicos se consideró al menos sospechosa por el LMS. En el marco del último PSUSA (por sus siglas en inglés) para ciprofloxacino (de uso sistémico), PRAC y CMDh recomendaron una actualización de las secciones de la FT 4.4 y 4.8 para reflejar el coma hipoglucémico, el cual también está reflejado para levofloxacino y ofloxacino en las secciones 4.4 y 4.8 de la FT y las respectivas secciones del PL. Se garantiza la actualización de la información del producto (FT sección 4.8 y PL secciones 2 y 4) a fin de reflejar el coma hipoglucémico como reacción adversa con frecuencia "muy rara" de acuerdo con la guía de la Comisión sobre el Resumen de las Características del Producto (SmPC).

- Delirio:

De los 369 casos de delirio identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del TAC, el TAC consideró que 30 casos graves y médicamente confirmados no presentaban una explicación alternativa. El LMS considera que existe una relación temporal razonable para los 30 casos. En 5 de estos 30 casos se registró una retirada positiva: en 3 de estos casos la asociación causal se consideró probable, mientras que en los dos restantes se consideró posible. En cuatro casos adicionales post-comercialización provenientes de bibliografía, la asociación causal se consideró posible. Recientemente y en el marco del procedimiento de trabajo compartido para levofloxacino y ofloxacino, se recomendó la inclusión de delirio como reacción adversa en la sección 4.8 de la FT respectiva. Se garantiza la actualización de la sección 4.8 de la FT a fin de reflejar el delirio como reacción adversa con frecuencia “rara” de acuerdo con la guía de la Comisión sobre el Resumen de las Características del Producto (SmPC).

- Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés):

De los 5 informes (1 caso de ensayo clínico y 4 post-comercialización) identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del TAC, 1 caso post-comercialización es considerado por el LMS como probablemente asociado de manera causal, mientras que en los 3 casos post-comercialización restantes se considera posible. En uno de los 4 casos se registró una retirada positiva y en los 3 restantes el SIADH se resolvió después de la discontinuación de moxifloxacino adicionalmente a la terapia correctiva con soluciones salinas. No se puede excluir la asociación causal en el caso proveniente de ensayo clínico. En el marco del último PSUSA para ciprofloxacino (uso sistémico) y para levofloxacino (excepto para el producto autorizado por procedimiento centralizado), PRAC y CMDh recomendaron la actualización de la información del producto para ciprofloxacino y levofloxacino respectivamente a fin de reflejar SIADH como reacción adversa. Se garantiza la actualización de la información del producto (FT sección 4.8 y PL sección 4) para reflejar SIADH como reacción adversa con frecuencia “muy rara” de acuerdo con la guía de la Comisión sobre el Resumen de las Características del Producto (SmPC).

- Rabdomiólisis:

De los 40 informes post-comercialización identificados de forma acumulativa en la base de datos de seguridad del TAC, el LMS considera que 35 muestran una relación temporal razonable. Uno de estos 35 casos está probablemente asociado de forma causal con moxifloxacino y 34 posiblemente. En 8 de los 35 casos se registró una retirada positiva y en uno de ellos también una reexposición positiva con garenoxacino. La rabdomiólisis ya se encuentra listada como reacción adversa en la sección 4.8 de la FT de levofloxacino, ofloxacino y norfloxacino. La información del producto de moxifloxacino no refleja la evidencia actual, ya que establece que la rabdomiólisis solo se notificó para “otras fluoroquinolonas” (sección 4.8). Por lo tanto, la información del producto (FT sección 4.8 y PL sección 4) se debe actualizar a fin de presentar la rabdomiólisis como una posible reacción adversa de moxifloxacino con frecuencia “no conocida”.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el PSUR evaluado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen moxifloxacino para uso sistémico estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para moxifloxacino (uso sistémico), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) moxifloxacino (uso sistémico) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen moxifloxacino (uso sistémico) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **Sección 4.4**

~~Reacciones cutáneas vesiculares graves~~

~~Se han notificado con moxifloxacino casos de reacciones cutáneas vesiculares, como el síndrome de Stevens Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Si se producen reacciones cutáneas y/o de mucosas, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico antes de continuar el tratamiento.~~

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con moxifloxacino, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con moxifloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o PEGA con el uso de moxifloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con moxifloxacino en este paciente en ningún momento.

- **Sección 4.8**

SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia: Muy rara

Pancitopenia

SOC: Trastornos endocrinos

Frecuencia: Muy rara

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia: Muy rara

Coma hipoglucémico

SOC: Trastornos psiquiátricos

Frecuencia: Rara

Delirio

SOC: Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuencia: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Rabdomiólisis

[...]

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacino: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebri), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, rabdomiólisis, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Prospecto

Sección 2

Advertencias y precauciones

Antes de tomar este medicamento

No debe tomar medicamentos antibacterianos que contengan fluoroquinolonas o quinolonas, incluido [nombre del producto], si ha experimentado alguna reacción adversa grave con anterioridad al tomar una quinolona o una fluoroquinolona. Si este es su caso, debe informar a su médico lo antes posible.

Consulte a su médico antes de tomar moxifloxacino

- **Si es diabético porque puede experimentar un riesgo de cambio en los niveles de azúcar en sangre con moxifloxacino.**
- **Si ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y / o llagas en la boca después de tomar moxifloxacino.**

Durante el tratamiento con moxifloxacino

- ~~Si le aparece una reacción en la piel o se le levanta la piel, y/o le aparecen vesículas y/o desarrolla reacciones mucosas (ver sección 4. Posibles efectos adversos), consulte a su médico antes de continuar el tratamiento.~~

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con el uso de moxifloxacino.

- **SSJ / NET pueden aparecer inicialmente en el tronco como granos rojizos en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas centrales. También pueden aparecer úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones graves de la piel a menudo vienen precedidas por fiebre y / o síntomas similares a los de la gripe. Las erupciones pueden progresar a una descamación**

generalizada de la piel y complicaciones que pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

- PEGA aparece al inicio del tratamiento como una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel y ampollas acompañada de fiebre. La ubicación más común: principalmente localizada en los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores.

Si usted desarrolla una erupción grave o alguno de estos síntomas de la piel, deje de tomar moxifloxacino y contacte con su médico o busque atención médica inmediatamente.

[...]

- Los antibióticos fluoroquinolona pueden causar alteraciones del azúcar en sangre, incluyendo tanto una disminución de azúcar en sangre por debajo de los niveles normales (hipoglucemia) como un aumento de su nivel de azúcar en sangre por encima de los niveles normales (hiperglucemia), o disminución de su nivel de azúcar en sangre por debajo de los niveles normales (hipoglucemia), que en casos graves puede provocar una pérdida de conocimiento En los pacientes tratados con Actira, alteraciones del azúcar en sangre ocurrieron predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada que reciben tratamiento concomitante con medicamentos antidiabéticos orales que reducen el azúcar en sangre (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se han notificado casos de pérdida de conocimiento debido a una reducción severa del azúcar en sangre (coma hipoglucémico) (**ver sección 4. Posibles efectos adversos**). Si usted sufre de diabetes, su nivel de azúcar en sangre debe ser controlado cuidadosamente.

Sección 4

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los **efectos adversos más graves** observados durante el tratamiento con [nombre del medicamento] se enumeran a continuación:

Si usted nota

[...]

- ~~alteraciones de la piel y de las mucosas como vesículas dolorosas en boca/nariz o en pene/vagina (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica) (efectos adversos muy raros, con posible riesgo para la vida)~~
- Erupciones graves de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas pueden aparecer en el tronco como máculas rojizas en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden estar precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (efectos adversos muy raros , con posible peligro para la vida)
- Una erupción roja, escamosa y generalizada con protuberancias debajo de la piel y ampollas acompañada de fiebre al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda) (la frecuencia de este efecto adverso es "no conocida")

- **Síndrome asociado con alteraciones en la eliminación de agua y niveles bajos de sodio (SIADH) (efecto adverso muy raro)**
- **Pérdida de conocimiento debido a una disminución severa de los niveles de azúcar en sangre (coma hipoglucémico) (efecto adverso muy raro)**

[...]

- Dolor e inflamación de los tendones (tendinitis) (efecto adverso raro) o una rotura del tendón (efecto adverso muy raro)
- **Debilidad muscular, sensibilidad o dolor, en particular, si al mismo tiempo siente malestar, tiene fiebre o su orina es oscura. Estos síntomas pueden ser causados por una degradación muscular anormal que puede poner en peligro la vida y provocar problemas renales (una afección llamada rabdomiólisis) (la frecuencia de este efecto adverso es "no conocida")**

[...]

A continuación, se enumeran otros efectos adversos que se han observado durante el tratamiento con moxifloxacino según la probabilidad que presentan:

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) [...]

- **disminución en el número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas (pancitopenia)**

[..]

Además, se han producido casos muy raros de los siguientes efectos adversos, descritos después del tratamiento con otros antibióticos quinolónicos y que posiblemente, también se pueden producir durante el tratamiento con [nombre del medicamento]: aumento de la presión en el cráneo (los síntomas incluyen dolor de cabeza, problemas visuales como visión borrosa, puntos "ciegos", visión doble, pérdida de la visión), aumento de los niveles de sodio y calcio en sangre, recuento reducido de un determinado tipo de glóbulos rojos (anemia hemolítica), ~~reacciones musculares con daño en las células musculares~~, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar o UV.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Enero 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	15/03/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/05/2020