

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za moksifloksacin (sistemska primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

- Pancitopenija:

Od ukupno 32 slučaja zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet, identificiranih u sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja (MAH), vodeća država članica u ovom postupku (engl. *Lead Member State*, LMS) smatra 1 slučaj pozitivnog *dechallengea* vjerojatno uzročno povezanim s moksifloksacinom te 19 slučajeva moguće povezanim; u 7 od tih 19 slučajeva bio je prepoznatljiv pozitivan *dechallenge*. U 2 od 3 slučaja iz kliničkih ispitivanja uzročna povezanost smatra se najmanje u razini suspektne, od strane vodeće države članice. Pancitopenija je nuspojava navedena u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) ciprofloksacina, levofloksacina i ofloksacina. Ažuriranje informacija o lijeku (SmPC, dio 4.8 i uputa o lijeku, dio 4) kako bi se uključila pancitopenija kao nuspojava s učestalošću „vrlo rijetko“ je opravdano.

- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP):

Od ukupno 5 prijava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet, identificiranih u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, 3 se smatraju vjerojatno uzročno povezanim s moksifloksacinom te 1 moguće povezanim. U 2 od 3 slučaja s vjerojatnom uzročnom povezanosti, AGEP se povukao nakon prekida primjene moksifloksacina i korektivne terapije dok je u trećem slučaju zabilježen pozitivan *rechallenge*. Nisu zabilježeni slučajevi iz kliničkih ispitivanja. AGEP je kao nuspojava trenutno naveden u dijelu 4.8 SmPC-a ciprofloksacina i ofloksacina. Ažuriranje dijelova 4.4 i 4.8 SmPC-a i odgovarajućih dijelova upute o lijeku, kako bi sadržavali AGEP u skladu s preporučenim navodom iz smjernica za teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) s učestalošću „nepoznato“ je opravdano.

- Hipoglikemijska koma:

Od ukupno 8 slučajeva zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet, identificiranih u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, vodeća država članica u ovom postupku njih 6 smatra vjerojatno uzročno povezanim s moksifloksacinom. Dva od tih 6 slučajeva završila su smrtnim ishodom te je zdravstveni radnik - prijavitelj hipoglikemijsku komu smatrao kao jedan od uzroka smrti u oba slučaja te povezanu s primjenom moksifloksacina. Za uzročnu povezanost u jednom od dva slučaja identificirana u kliničkim ispitivanjima, vodeća država članica smatra da je najmanje u razini suspektne. U okviru zadnje PSUSA-e za ciprofloksacin (sistemska primjena), PRAC i CMDh preporučili su ažuriranje dijelova 4.4 i 4.8 SmPC-a, kako bi se uključila hipoglikemijska koma, koja se također navodi u dijelovima 4.4 i 4.8 SmPC-a i odgovarajućim dijelovima upute o lijeku levofloksacina i ofloksacina. Ažuriranje informacija o lijeku (SmPC dio 4.8 i uputa o lijeku, dijelovi 2 i 4) kako bi se kao nuspojava uključila hipoglikemijska koma, s učestalošću „vrlo rijetko“ u skladu sa SmPC smjernicom je opravdano.

- Delirij:

Od ukupno 369 slučajeva delirija identificiranih u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, MAH je za 30 medicinski potvrđenih i ozbiljnih slučajeva smatrao da nemaju alternativnih objašnjenja. LMS smatra vremenski razumno povezanost za svih 30 slučajeva. U 5 od tih 30 slučajeva, zabilježen je pozitivan *dechallenge*: u 3 od tih slučajeva uzročna povezanost se smatra vjerojatnom, a u preostala 2 mogućom. U četiri dodatna slučaja nakon stavljanja lijeka u promet iz literaturnih izvora uzročna povezanost se smatra mogućom. Nedavno i u okviru *worksharing* postupka za levofloksacin i ofloksacin, preporuka je bila da se delirij doda kao

nuspojava u dio 4.8 odgovarajućeg SmPC-a. Ažuriranje dijela 4.8 SmPC-a kako bi se naveo delirij kao nuspojava s učestalošću „rijetko“ u skladu s SmPC smjernicom je opravdano.

- Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH*):

Od ukupno 5 prijava (1 slučaj iz kliničkog ispitivanja i 4 nakon stavljanja lijeka u promet) identificiranih kumulativno u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, LMS smatra da postoji vjerojatna uzročna povezanost za 1 slučaj nakon stavljanja lijeka u promet, dok je za preostala 3 slučaja povezanost moguća. U jednom od 4 slučaja, zabilježen je pozitivan *dechallenge*, dok se u preostala 3 slučaja SIADH povukao nakon prekida primjene moksifloksacina i korektivne terapije s otopinama natrijeva klorida. Uzročna povezanost u slučaju iz kliničkih ispitivanja ne može se isključiti. U okviru zadnje PSUSA-e za moksifloksacin (sistemska primjena) i levofloksacin (osim za lijek odobren centraliziranim postupkom), PRAC i CMDh preporučili su ažuriranje informacija o lijeku za ciprofloksacin i levofloksacin kako bi se SIADH uključio kao nuspojava. Ažuriranje informacija o lijeku (dio 4.8 SmPC-a i dio 4. upute o lijeku) kako bi se uključio SIADH kao nuspojava s učestalošću „vrlo rijetko“ u skladu s SmPC smjernicom je opravdano.

- Rabdomioliza:

Od ukupno 40 prijava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet identificiranih kumulativno u sigurnosnoj bazi podataka MAH-a, za 35 njih LMS smatra da pokazuju razumnu vremensku povezanost. Jedan od tih 35 slučajeva je vjerojatno uzročno povezan s moksifloksacinom, a 34 su moguće povezane. U 8 od tih 35 slučajeva zabilježen je pozitivan *dechallenge*, a u jednom od njih također i pozitivni *rechallenge* s garenoksacinom. Rabdomioliza se već navodi kao nuspojava u dijelu 4.8 SmPC-a levofloksacina, ofloksacina i norfloksacina. Navod u informacijama o lijeku za moksifloksacin ne odražava trenutne dokaze, jer je navedeno da je rabdomioliza prijavljena samo za „druge fluorokinolone“ (dio 4.8). Stoga se informacije o lijeku (dio 4.8 SmPC-a i dio 4 upute o lijeku) moraju ažurirati kako bi se rabdomioliza dodala kao moguća nuspojava za moksifloksacin, s učestalošću „nepoznato“.

Stoga, u pogledu prikazanih podataka u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su promjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže moksifloksacin za sistemska primjenu opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za moksifloksacin (sistemska primjena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) moksifloksacin (sistemska primjena) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže moksifloksacin (sistemska primjena) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.4**

Teške bulozne kožne reakcije

Zabilježeni su slučajevi buloznih kožnih reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize tijekom primjene moksifloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora savjetovati da se prije nastavka liječenja odmah jave svom liječniku ako se pojave kožne i/ili reakcije na sluznicama.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: također poznata i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su s moksifloksacinom (vidjeti dio 4.8). Pri propisivanju, bolesnika treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih je potrebno pažljivo pratiti. U slučaju pojave znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije, mora se odmah prekinuti primjenu moksifloksacina te razmotriti zamjensku terapiju. U slučaju da bolesnik uz primjenu moksifloksacina razvije ozbiljnu reakciju, kao što je SJS, TEN ili AGEP, u tog se bolesnika više nikad ne smije ponovno primijeniti moksifloksacin.

- **Dio 4.8**

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Učestalost: vrlo rijetko

Pancitopenija

Endokrini poremećaji

Učestalost: vrlo rijetko

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Učestalost: vrlo rijetko

Hipoglikemijska koma

Psihijatrijski poremećaji

Učestalost: rijetko

Delirij

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost: „nepoznato“

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Učestalost: „nepoznato“

Rabdomioliza

[...]

Bilo je izvješća o sljedećim vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim nakon liječenja drugim fluorokinolonima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: povišen intrakranijalni tlak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija, rabdomioliza, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što uzmete ovaj lijek

Ne smijete uzeti fluorokinolonski/kinolonski antibiotik, [uključujući naziv lijeka], ako ste u prošlosti imali bilo kakvu ozbiljnu nuspojavu kad ste uzimali kinolon ili fluorokinolon. U toj situaciji morate što prije obavijestiti svog liječnika.

Obratite se svom liječniku prije primjene moksifloksacina

- **Ako imate šećernu bolest, jer uz moksifloksacin možete imati rizik od promjene razine šećera u krvi.**
- **Ako ste ikad imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, stvaranje mjehurića i/ili ranica u ustima nakon primjene moksifloksacina.**

Za vrijeme primjene moksifloksacina

- ~~Ako primijetite kožnu reakciju ili stvaranje mjehurića i/ili ljuštenje kože i/ili reakcije na sluznicama (vidjeti dio 4. *Moguće nuspojave*) odmah obavijestite liječnika prije nastavka liječenja.~~

Ozbiljne kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) prijavljene su s primjenom moksifloksacina.

- **SJS/TEN se može u početku javiti u obliku crvenkastih mrlja sličnih meti ili u obliku kružnih mrlja često sa središnjim mjehurićima u području trupa. Također, mogu se javiti i čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i natečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethodi vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Osip može**

prijeći u ljuštenje koje zahvaća velike površine kože i po život opasne komplikacije ili može završiti smrću.

- **AGEP se na početku liječenja javlja kao crveni, ljuskavi, prošireni osip s potkožnim kvržicama i mjehurićima, praćen vrućicom. Najčešće se javlja na području: uglavnom na pregibima kože, trupu i gornjim ekstremitetima.**

Ako Vam se javi ozbiljni osip ili neki drugi od ovih kožnih simptoma, prestanite s primjenom moksifloksacina i odmah se obratite liječniku ili zatražite medicinsku pomoć.

[...]

- Fluorokinolonski antibiotici mogu uzrokovati poremećaje u razini šećera u krvi, uključujući i smanjenje razine šećera u krvi ispod granica normale (hipoglikemija) i povećanje razine šećera u krvi iznad granica normale (hiperglikemija), **ili sniženje razine šećera u krvi ispod granica normale (hipoglikemija), što može dovesti do gubitka svijesti (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave).** U bolesnika koji se liječe lijekom [naziv lijeka], poremećaji u razini šećera u krvi javili su se uglavnom u starijih bolesnika koji su istodobno uzimali oralne antidijetike — lijekove koji snižavaju razinu šećera u krvi (npr. sulfonilureja) ili inzulin. Zabilježen je gubitak svijesti zbog velikog sniženja razine šećera u krvi (hipoglikemijska koma) **u teškim slučajevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave).** Ako bolujete od šećerne bolesti, morate pažljivo kontrolirati šećer u krvi.

Dio 4

Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave opažene tijekom liječenja lijekom [naziv lijeka] navedene su u nastavku:

Ako primijetite:

[...]

- promjenu na koži i sluznici kao što su bolni mjehurići u ustima/nosu ili na spolnom udud/rodnici (Stevens Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza) (vrlo rijetke nuspojave, potencijalno opasne po život)
- **ozbiljni kožni osipi, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Mogu se javiti kao crvenkaste mrlje nalik meti ili u obliku kružnih mrlja često sa središnjim mjehurićima u području trupa, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima, a mogu im prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (vrlo rijetke nuspojave, moguće opasne po život).**
- **crveni, ljuskavi, prošireni osip s potkožnim kvržicama i mjehurićima, praćen s vrućicom, koji se javlja na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematозна pustuloza)(učestalost ove nuspojave je „nepoznata“)**
- **sindrom povezan s poremećajem izlučivanja vode i niskim razinama natrija (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona)(vrlo rijetka nuspojava)**
- **gubitak svijesti zbog velikog smanjenja razine šećera u krvi (hipoglikemijska koma)(vrlo rijetka nuspojava)**

[...]

- bol i oticanje tetiva (tendinitis) (rijetka nuspojava) ili puknuće tetive (vrlo rijetka nuspojava)
- **mišićna slabost, osjetljivost ili bol, osobito ako se istovremeno osjećate loše, imate visoku temperaturu ili imate tamnu mokraću. To može biti uzrokovano nenormalnom**

razgradnjom mišića, što može biti opasno po život i dovesti do problema s bubrezima (stanje zvano rabdomioliza)(učestalost ove nuspojave je „nepoznata“)

[...]

Druge nuspojave koje su opažene tijekom liječenja moksifloksacinom navedene su u nastavku po vjerojatnosti:

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika) [...]

- **sniženje broja crvenih i bijelih krvnih stanica i trombocita (pancitopenija)**

[..]

Dodatno, bilo je izvješća o sljedećim vrlo rijetkim nuspojavama prijavljenim tijekom liječenja drugim kinolonskim antibioticima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja lijekom [naziv lijeka]: povišen tlak u lubanji (simptomi uključuju glavobolju, probleme s vidom uključujući zamagljen vid, „slijepo“ točke, dvoslike, gubitak vida), porast koncentracije natrija, porast koncentracije kalcija, posebni oblik smanjenja broja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), ~~mišićne reakcije s oštećenjem mišićnih stanica~~, povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost ili UV zračenje.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	14. svibnja 2020.