

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:

S obzirom na podatke o reakciji na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) dostupne iz literature i spontanijh prijava, koje u nekim slučajevima uključuju blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između moksifloksacina (sistemska primjena) i DRESS-a barem razumna mogućnost.

S obzirom na podatke o fiksnim erupcijama izazvanima lijekom dostupne iz literature i spontanijh prijava, koje u nekim slučajevima uključuju blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge* i *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između moksifloksacina (sistemska primjena) i fiksnih erupcija izazvanih lijekom barem razumna mogućnost.

S obzirom na podatke o fotosenzitivnim reakcijama dostupne iz literature i spontanijh prijava, koje u nekim slučajevima uključuju blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i pozitivan *rechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između moksifloksacina (sistemska primjena) i fotosenzitivnih reakcija barem razumna mogućnost.

PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže moksifloksacin (sistemska primjena).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

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.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Upozorenja je potrebno izmijeniti kako slijedi:

[...]

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); **i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)**, koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su s moksifloksacinom (vidjeti dio 4.8). Pri propisivanju, bolesnika je potrebno 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 primjena moksifloksacina te razmotriti zamjenska terapija. U slučaju da bolesnik uz primjenu moksifloksacina razvije ozbiljnu reakciju, kao što je SJS, TEN, ~~ili~~ AGEP, **ili DRESS**, u tog se bolesnika moksifloksacin više nikad ne smije ponovno primijeniti.

[...]

Prevenција fotosenzitivnih reakcija

Utvrđeno je da kinoloni uzrokuju fotosenzitivne reakcije u bolesnika. Međutim, ispitivanja su pokazala da je kod moksifloksacina rizik od nastanka fotosenzitivnih reakcija manji. Usprkos tome, bolesnike se mora savjetovati da tijekom liječenja moksifloksacinom izbjegavaju izlaganje UV-zračenju ili produljeno izlaganje i/ili izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti (**vidjeti dio 4.8**).

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave je potrebno dodati u tablicu nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“:

reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4), fiksna erupcija izazvana lijekom, fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4)

[...]

Vrlo rijetki slučajevi sljedećih nuspojava prijavljeni su nakon liječenja drugim fluorokinolonima, a koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja moksifloksacinom: povišen intrakranijalni tlak (uključujući pseudotumor mozga), hipernatrijemija, hiperkalcemija, hemolitička anemija, i fotosenzitivne reakcije (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati moksifloksacin

[...]

Tijekom uzimanja moksifloksacina

[...]

- **Ozbiljne kožne reakcije**

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) **i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)**, 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.
- **DRESS se na početku javlja u obliku simptoma nalik gripi i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip praćen visokom tjelesnom temperaturom, povišenim razinama jetrenih enzima na krvnim pretragama, porastom broja određene vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećanim limfnim čvorovima.**

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.

[...]

- Kinolonski antibiotici mogu učiniti Vašu kožu osjetljivijom na sunčevu svjetlost ili UV-zračenje. Izbjegavajte produljeno izlaganje suncu ili jaku sunčevu svjetlost, nemojte koristiti solarij ili bilo koje druge UV lampe tijekom liječenja [naziv lijeka] **(pogledajte dio 4. Moguće nuspojave)**.

[...]

Dio 4. Moguće nuspojave

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

Najozbiljnije nuspojave uočene tijekom liječenja moksifloksacinom navedene su u nastavku:

Ako primijetite

[...]

- crveni, ljuskavi, prošireni osip s potkožnim kvržicama i mjehurićima, praćen vrućicom, koji se javlja na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza) (učestalost ove nuspojave je „nepoznata“)
- **prošireni osip, visoku tjelesnu temperaturu, porast razine jetrenih enzima, odstupanja u nalazima krvne slike (eozinofilija), povećane limfne čvorove i zahvaćenost drugih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, poznata i kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek) (učestalost ove nuspojave je „nepoznata“).**

[...]

Druge nuspojave koje su uočene tijekom liječenja [naziv lijeka] navedene su u nastavku prema vjerojatnosti pojavljivanja:

[...]

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- **povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost ili UV zračenje (pogledajte također dio 2. Upozorenja i mjere opreza).**
- **oštro ograničene, crvene (eritematozne) mrlje s ili bez mjehurića, koje se razvijaju unutar nekoliko sati nakon primjene moksiflokacina i zacjeljuju uz zaostajanje pojačane pigmentacije nakon upale (postupalna hiperpigmentacija); obično se nakon ponovne primjene moksifloksacina pojavljuju na istom mjestu na koži ili sluznici**

[...]

Dodatno, prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi sljedećih nuspojava tijekom liječenja drugim kinolonskim antibioticima, a koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja [naziv lijeka]: povišen tlak u lubanji (simptomi uključuju glavobolju, probleme s vidom uključujući zamagljen vid, „slijepe“ točke, dvoslike, gubitak vida), porast razina natrija u krvi, porast razina kalcija u krvi, poseban oblik smanjenog broja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)., ~~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 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. ožujka 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	9. svibnja 2024.