

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a moxifloxacinra (szisztémás alkalmazásra) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- Pancytopenia:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában összesen azonosított 32 forgalomba hozatalt követő eset közül 1 pozitív dechallenge-esetet a moxifloxacin alkalmazással valószínűsíthetően oki összefüggésben, míg 19 esetet lehetséges oki összefüggésben lévőnek tekint az értékelést vezető tagállami hatóság (Lead Member State, LMS). Ebből a 19 esetből 7 esetében a pozitív dechallenge felismerhető volt. A klinikai vizsgálatokból származó 3 esetből 2-nél az oki összefüggés legalább feltételezettnek tekinthető. A pancytopenia már szerepel a ciprofloxacin, a levofloxacin és az ofloxacin alkalmazási előírásának 4.8 pontjában felsorolt mellékhatások között. A kísérőiratokban (alkalmazási előírás 4.8 pont és betegájékoztató 4. pont) a pancytopeniát, mint nagyon ritka gyakoriságú mellékhatást fel kell tüntetni az alkalmazási előírásról szóló iránymutatás szerint.

- Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP):

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában és a szakirodalomban összesen azonosított 5 forgalomba hozatalt követő eset közül 3 esetet valószínűsíthető és 1 esetet a moxifloxacin alkalmazásával lehetséges oki összefüggésben lévőnek tekintenek. A 3 esetből 2 valószínűsíthetően oki összefüggést mutató esetről az AGEP megszűnt a moxifloxacin terápia felfüggesztésére és a mellékhatás tüneti kezelésére; a 3. esetről pozitív rechallenge-t jegyeztek fel (a gyógyszer újraalkalmazására a mellékhatás ismét megjelent). Klinikai vizsgálatokból nem jelentettek ilyen esetet. Az AGEP már szerepel a ciprofloxacin és az ofloxacin alkalmazási előírásának 4.8 pontjában felsorolt mellékhatások között. A moxifloxacin alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontjának, valamint a betegájékoztató idevágó pontjainak frissítése szükséges az AGEP – feltüntetésével a SCARs (Severe cutaneous adverse reactions) útmutatásnak megfelelő szóhasználattal, „nem ismert” gyakorisággal.

- Hypoglykaemiás kóma:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában összesen azonosított 8 forgalomba hozatalt követő jelentés közül 6 esetet a moxifloxacin alkalmazással lehetséges oki összefüggésben lévőnek tekint az értékelést vezető tagállami hatósága (Lead Member State, LMS). A 6 esetből kettő halálos kimenetelű volt, és a jelentést beküldő egészségügyi szakember mindkét eset egyik okának – a moxifloxacin-alkalmazásával összefüggésben kialakuló – hypoglykaemiát tartotta. Egyik esetben sem jelentettek fennálló cukorbetegséget. A klinikai vizsgálatokban azonosított említett 2 esetről az oki összefüggést legalább feltételezettnek tartja az LMS. A legutóbbi (szisztémás alkalmazású) ciprofloxacinra vonatkozó PSUSA keretében a PRAC és CMDh az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjának frissítését javasolta a hypoglykaemiás kóma feltüntetése érdekében, amely szerepel a levofloxacin és ofloxacin alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontjában, illetve a betegájékoztatók megfelelő pontjaiban. A moxifloxacin kísérőiratok (az alkalmazási előírás 4.8, valamint a betegájékoztató 2 és 4 pontjainak) frissítése szükséges a hypoglykaemia, mint „nagyon ritka” gyakorisággal fellépő mellékhatás feltüntetésével az alkalmazási előírásról szóló iránymutatás szerint.

- Delírium:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában azonosított 369 delírium-eset közül 30 orvosilag igazolt volt és a súlyos eseteknél a

forgalomba hozatali engedély jogosultja nem talált alternatív magyarázatot azok megjelenésére. Az LMS mind a 30 esetenél elfogadható időbeli összefüggést állapított meg. A 30 -ból 5 esetben pozitív dechallenge-t állapítottak meg; három esetben az oki összefüggés valószínűsíthetőnek, míg a maradék kettőnél lehetségesnek tekinthető. A további 4 szakirodalomból származó, forgalomba-hozatalt követően kialakult esetenél az oki összefüggés lehetségesnek minősíthető. Nemrégiben, a levofloxacin és ofloxacin worksharing eljárás keretében történő értékelése során az érintett alkalmazási előírások 4.8 Mellékhatások pontjának delíriummal történő kiegészítését javasolták. A moxifloxacin alkalmazási előírásának 4.8 pontjában a delíriumot, mint „ritka” gyakoriságú mellékhatást fel kell tüntetni az alkalmazási előírásról szóló iránymutatás szerint.

- Nem megfelelő antidiuretikus-hormon-termelés szindróma (SIADH):

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában összesen azonosított 5 jelentésből (amelyből 1 klinikai vizsgálatból és 4 forgalomba hozatalt követő jelentésből származik) 1 forgalomba hozatalt követően leírt esetet az LMS valószínű okozati összefüggésben lévőnek tekintett, míg a maradék 3 esetben lehetségesnek. A 4 eset közül egynél pozitív dechallenge-t állapítottak meg, míg a maradék 3 esetben a SIADH a moxifloxacin alkalmazásának megszakítására és só-infúziós tüneti kezelésre megszűnt. A klinikai vizsgálatból származó esetenél az oki összefüggést nem lehet kizárni. A legutóbbi PSUSA keretében a ciprofloxacinra (szisztémás alkalmazásra) és a levofloxacinra (kivéve a centrális eljárással engedélyezett gyógyszerek) a PRAC és CMDh a kísérőiratok frissítését javasolta a SIADH mellékhatás feltüntetésével. A moxifloxacin kísérőiratainak (alkalmazási előírás 4.8 pontjának és a betegtájékoztató 4. pontjának) frissítése szükséges a SIADH, mint „nagyon ritka” gyakoriságú mellékhatás feltüntetésével az alkalmazási előírásról szóló iránymutatás szerint.

- Rhabdomyolysis:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) gyógyszerbiztonsági adatbázisában összesen azonosított 40 jelentésből 35 -ot minősít az LMS elfogadható időbeli összefüggésűnek. Ebből a 35 esetből egy valószínű és 34 lehetséges összefüggésben lehet a moxifloxacinnal. 35 esetből 8-nál pozitív dechallenge-t állapítottak meg és egy esetenél állapítottak meg pozitív rechallenge-t a garenoxacinnal. A rhabdomyolysis már szerepel a ciprofloxacin, az ofloxacin és a norfloxacin alkalmazási előírásának 4.8 pontjában. A moxifloxacin alkalmazási előírása nincs összhangban a rhabdomyolysisre vonatkozó aktuális bizonyítékokkal, mivel a jelenlegi megfogalmazás szerint ezt csak „más fluorokinolonok” esetében jelentették (4.8 pont). Ezért a kísérőiratokat (alkalmazási előírás 4.8 pontját és betegtájékoztató 4. pontját) módosítani kell a rhabdomyolysis, mint lehetséges mellékhatás a moxifloxacin-alkalmazásakor, „nem ismert” gyakorisággal feltüntetésével.

Ezért az áttekintett / felülvizsgált PSUR-ban bemutatott adatok tükrében a PRAC szükségesnek tartja a moxifloxacin-tartalmú (szisztémás alkalmazásra szánt) készítmények kísérőiratainak módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A (szisztémás alkalmazásra szánt) moxifloxacinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a moxifloxacin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további moxifloxacin (szisztémás használatra) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- **4.4 pont**

Hólyagképződéssel járó komoly bőrreakciók

Hólyagos bőrreakciókat, mint pl. Stevens-Johnson szindróma vagy toxikus epidermalis necrolízis jelentettek moxifloxacin alkalmazásakor (lásd 4.8 fejezet). A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a gyógyszer szedésének folytatása előtt, azonnal vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvosukkal, ha bőr- és/vagy nyálkahártya tünetek lépnek fel.

A bőrt érintő súlyos mellékhatások

A bőrt érintő súlyos – potenciálisan életveszélyes vagy halálos kimenetelű - mellékhatásokat jelentettek moxifloxacin alkalmazása során, például toxikus epidermalis necrolysis (TEN, más néven Lyell- szindróma), Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP) (lásd 4.8 pont). A gyógyszer rendelésekor a betegek figyelmét fel kell hívni a súlyos bőrreakciók jeleire és tüneteire, valamint a betegeket gondosan monitorozni kell. Ha a jelek és tünetek arra utalnak, hogy ezek a reakciók kialakulnak, a moxifloxacin alkalmazását azonnal abba kell hagyni és alternatív terápia elkezdését kell fontolóra venni. Ha a betegnél súlyos reakciók, mint pl. SJS, TEN vagy AGEP alakult ki a moxifloxacin alkalmazásakor, akkor az adott beteget a későbbiekben tilos moxifloxacinnal kezelni.

- **4.8 pont**

Szervrendszeri kategória (MedDRA):

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakoriság: nagyon ritka

Pancytopenia

Szervrendszeri kategória: Endokrin betegségek

Gyakoriság: nagyon ritka

Nem megfelelő antidiuretikushormon-termelés szindróma (SIADH)

Szervrendszeri kategória: Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Gyakoriság: nagyon ritka

Hypoglycaemiás kóma

Szervrendszeri kategória: Pszichiátriai kórképek

Gyakoriság: ritka

Delírium

Szervrendszeri kategória: A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakoriság: “nem ismert”

Akut generalizált exanthemás pustulosist (AGEP)

Szervrendszeri kategória: A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakoriság: “nem ismert”

Rhabdomyolysis

[...]

Nagyon ritkán a következő mellékhatásokat jelentették más fluorokinolinokkal történő kezelést követően, amelyek előfordulhatnak moxifloxacin-kezelés során is: Koponyaűri nyomás-fokozódás és pseudotumor cerebri, emelkedett nátrium-szint, emelkedett kalcium-szint, haemolyticus anaemia, rhabdomyolysis, fényérzékenységi reakciók (lásd 4.4 fejezet)

Betegtájékoztató

2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszeresedés megkezdése előtt

Nem szabad fluorokinolon vagy kinolon antibiotikumot tartalmazó gyógyszereket – köztük [terméknév] – szednie, ha korábban kinolon vagy fluorokinolon szedésekor bármilyen súlyos mellékhatást tapasztalt. Ilyen esetben mihamarabb tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

A moxifloxacin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- **ha Ön cukorbeteg, mert moxifloxacin-kezelés során nagyobb a vércukorszint-ingadozásának veszélye**
- **ha egy korábbi moxifloxacin-kezelés kapcsán már jelentkezett Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagképződés és/vagy fájdalmas szájnyalvákahártya-reakció.**

A moxifloxacin-kezelés alatt figyeljen a következőkre:

- ~~Amennyiben bőrreakciót, a bőr felhályagosodását és/vagy bőrhámlást és/vagy nyálkahártya-reakciókat tapasztal (lásd a 4. Lehetséges mellékhatások pontot), akkor haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, mielőtt folytatná a kezelést.~~

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, például Stevens Johnson szindrómát (SJS), toxikus epidermális nekrolízist (TEN) és akut generalizált exantémás pustulózist (AGEP) jelentettek a moxifloxacin alkalmazása során.

- **Az SJS és a TEN kezdetben megjelenhet vöröses, céltábla-szerű foltok formájában, vagy körkörös foltokként, amelyek központi gyűrűjében hólyag található. Előfordulhat fekélyképződés a szájjban, a torokban, az orrban és a nemiszervekben, a szemben (vörös,**

duzzadt szem jelzi). Ezeknek a súlyos bőrproblémáknak a megjelenését gyakran megelőzi láz vagy influenza-szerű tünetek fellépése. A kiütések továbbfejlődhetnek testszerte kialakuló bőrhámlássá és életveszélyes vagy végzetes szövődmények léphetnek fel.

- Az AGEP a kezelés megkezdésekor megjelenhet kiterjedt, vörös, pikkelyes kiütés formájában, bőrallergiával, és hólyagokkal; ezeket láz kísérheti. A leggyakoribb megjelenési helyei: a bőrredők, a törzs és a felső végtagok.

Ha Önnél súlyos kiütéssel járó vagy más fentemlített bőr-tünetek alakulnak ki, hagyja abba a moxifloxacin-szedését és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

[...]

- A fluorokinolon antibiotikumok vércukor ingadozást okozhatnak, beleértve mind a vércukorszint esökkenését (hipoglikémia), mind in a vércukorszint normálérték fölé való növekedését (hiperglikémia) okozhatják Önnél, vagy a vércukorszint normálérték alá történő csökkenését (hipoglikémia), ami eszméletvesztéshez (lásd 4.pont Lehetséges mellékhatások). A [terméknév] val/vel kezelt betegek esetében a vércukorszint ingadozása főként az idős, egyidejűleg vércukorszintet csökkentő, orális antidiabetikumokkal (pl. szulfonilurea) vagy inzulinnal kezelt betegeknél jelentkezett. Súlyos vércukorszint-esökkenés miatti eszméletvesztésről számoltak be (hipoglikémiás kóma) is vezethet súlyos esetben (lásd 4.pont Lehetséges mellékhatások).—Ha Ön cukorbeteg vércukorszintjének körültekintő megfigyelése szükséges.

4. pont

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A [terméknév]-kezeléssel összefüggésbe hozható **legsúlyosabb mellékhatások** a következők:

Ha Ön a következő jelek valamelyikét észleli:

[...]

- ~~a bőr és a nyálkahártyák elváltozásai, mint például fájdalmas hólyagok a szájüregben/orrüregben vagy a péniszben/hüvelyben (Stevens-Johnson szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis) (nagyon ritka, akár életveszélyes állapotok)~~
- súlyos bőrkiütés, például Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis. A kiütések előfordulhatnak vöröses, céltáblaszerű foltok vagy körkörös, központi részen hólyagot tartalmazó foltok, bőrhámlás, illetve fekély formájában, amelyek megjelenhetnek a szájban, torokban, orrban, a nemiszerveken és a szemem. Megjelenésüket megelőzheti láz vagy influenza-szerű tünetek fellépése (nagyon ritka mellékhatás, de életveszélyes lehet)
- a kezelés kezdetekor megjelenő kiterjedt, vörös, pikkelyes kiütések, bőrallergiával, és hólyagokkal, valamint hólyagokkal, amelyet láz kísérhet (ennek a mellékhatásnak a gyakorisága: nem ismert)
- csökkent vizeletürítéssel és alacsony nátriumszinttel jellemezhető tünetegyüttes (nem megfelelő antidiuretikum-termelés szindróma, rövidítése angol neve alapján SIADH) (nagyon ritka mellékhatás)

- **a vércukorszint nagy-mértékű csökkenése által kiváltott eszméletvesztés (hipoglikémiás kóma) (nagyon ritka mellékhatás)**

[...]

- fájdalom és égő érzés az inakban (íngyulladás) (ez ritka mellékhatás) vagy ínszakadás (ez nagyon ritka mellékhatás)
- **izomgyengeség, izomérzékenység vagy izomfájdalom, különösen ha Ön egyidejűleg rosszul érzi magát, magas láza van, vagy sötét színű a vizelete. Ezeket kóros izomszétesés okozhatja, amely életveszélyes lehet és veseműködési zavarhoz vezethet (rabdmiolízis) (a gyakorisága nem ismert).**

[...]

A moxifloxacin-kezelés során tapasztalt egyéb mellékhatásokat az előfordulási gyakoriságuk szerint az alábbiakban soroljuk fel:

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) [...]

- **a fehérvérsejtek és a vörösvértestek, valamint a vérlemezkék számának csökkenése (páncitopénia),**

[..]

Továbbá nagyon ritkán a következő mellékhatásokat jelentették egyéb kinolon-típusú antibiotikumokkal folytatott kezelés során, amelyek valószínűleg előfordulhatnak az Avelox szedésekor is: megnövekedett nyomás a koponyában (beleértve ezeket a tüneteket: fejfájás, látási problémák beleértve a homályos látást, a vakfoltokat, kettős látást és látás elvesztését), emelkedett nátriumszint a vérben, emelkedett kalciumszint a vérben, a vörösvértestek számának speciális csökkenése (hemolitikus anémia), ~~izomsejt-károsodással járó izomreakciók~~, a bőr fokozott érzékenysége a napfényre vagy az ultraibolya fényre.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. január CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. 03.15.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. 05.14.