

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione (i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) per la moxifloxacina (per uso sistemico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- Pancitopenia:

Dei 32 casi post-marketing identificati complessivamente nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 1 caso con *dechallenge* positivo è considerato dall'*LMS* associato alla moxifloxacina con causalità probabile e 19 casi con causalità possibile; in 7 di questi 19 casi è stato riscontrato un *dechallenge* positivo. Per 2 dei 3 casi da studi clinici l'associazione causale è considerata almeno sospetta dall'*LMS*. La pancitopenia è una reazione avversa riportata nella sezione 4.8 dell'RCP di ciprofloxacina, levofloxacina ed ofloxacina. È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (sezione 4.8 dell'RCP e sezione 4 del foglio illustrativo) per inserire la pancitopenia come reazione avversa con frequenza "molto rara" secondo linee guida del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

- AGEP (Pustulosi Esantematica Acuta Generalizzata):

Delle 5 segnalazioni post-marketing identificate complessivamente nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e nella letteratura, 3 sono stati considerati associati alla moxifloxacina con causalità probabile e 1 con causalità possibile. In 2 dei 3 casi con associazione causale probabile, l'*AGEP* si è risolta dopo la sospensione della moxifloxacina in aggiunta alla terapia correttiva e nel 3° caso è stato registrato un *rechallenge* positivo. Non sono stati segnalati casi da studi clinici. L'*AGEP* è attualmente nota come reazione avversa nella sezione 4.8 dell'RCP sia di ciprofloxacina che di ofloxacina. È giustificato un aggiornamento delle sezioni 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e della rispettiva sezione del Foglio Illustrativo per inserire l'*AGEP* in linea con la dicitura raccomandata dalle Linee Guida SCAR e con frequenza "non nota".

- Coma ipoglicemico:

Degli 8 casi post-marketing identificati complessivamente nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 6 sono considerati dall'*LMS* associati alla moxifloxacina con causalità possibile. Due di questi 6 casi hanno avuto esito fatale ed il coma ipoglicemico è stato considerato dai rispettivi operatori sanitari che hanno riportato la segnalazione, come causa di morte in ciascun caso e correlata all'uso della moxifloxacina. In entrambi i casi il diabete non è stato riportato come condizione concomitante. L'associazione causale in uno dei 2 casi identificati dagli studi clinici è considerata almeno sospetta dall'*LMS*. Nell'ultimo *PSUSA* per ciprofloxacina (uso sistemico), *PRAC* e *CMDh* hanno raccomandato un aggiornamento delle sezioni 4.4 e 4.8 dell'RCP per inserire il coma ipoglicemico, che è presente anche nelle sezioni 4.4 e 4.8 dell'RCP e nelle rispettive sezioni del Foglio Illustrativo di levofloxacina ed ofloxacina. È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (sezione 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e sezioni 2 e 4 del foglio illustrativo) per inserire il coma ipoglicemico come reazione avversa con frequenza "molto rara" secondo le linee guida del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

- Delirio:

Dei 369 casi di delirio identificati complessivamente nella banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 30 casi gravi confermati dal punto di vista medico sono stati considerati dal titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio come privi di spiegazioni alternative. L'*LMS* considera esserci una relazione temporale ragionevole per tutti i 30 casi. In 5 di questi 30 casi è stato registrato un *dechallenge* positivo:

in 3 di questi casi l'associazione causale è considerata probabile, mentre nei restanti due, possibile. In quattro ulteriori casi post-marketing tratti dalla letteratura, l'associazione causale è considerata possibile. Recentemente e nell'ambito della procedura di *worksharing* per levofloxacin ed ofloxacin, è stato raccomandato di inserire il delirio come reazione avversa nella sezione 4.8 dei rispettivi RCP. È giustificato un aggiornamento della sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per inserire il delirio come reazione avversa con frequenza "rara" secondo le linee guida del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

- SIADH (Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico):

Delle 5 segnalazioni (1 caso da studio clinico e 4 casi post-marketing) identificati cumulativamente nella banca dati di sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, 1 caso post-marketing è considerato dall'*LMS* con associazione causale probabile, mentre i restanti 3 casi post-marketing con associazione causale possibile. In uno dei 4 casi è stato registrato un *dechallenge* positivo e nei restanti 3 la SIADH si è risolta dopo l'interruzione della moxifloxacin in aggiunta a una terapia correttiva con soluzioni saline. L'associazione causale nel caso da studi clinici non può essere esclusa. Nell'ambito dell'ultimo *PSUSA* per ciprofloxacina (uso sistemico) e levofloxacin (tranne per il prodotto autorizzato centralmente), *PRAC* e *CMDh* hanno raccomandato l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto di ciprofloxacina e levofloxacin rispettivamente per inserire la SIADH come reazione avversa. È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e sezione 4 del Foglio Illustrativo) per inserire la SIADH come reazione avversa con frequenza "molto rara" secondo le linee guida del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

- Rabdomiolisi:

Delle 40 segnalazioni post-marketing identificate cumulativamente nella banca dati di sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'*LMS* considera come 35 dimostrino una relazione temporale ragionevole. Uno di questi 35 casi è associato alla moxifloxacin con causalità probabile e 34 con causalità possibile. In 8 dei 35 casi è stato registrato un *dechallenge* positivo e in uno di loro anche un *rechallenge* positivo con garenoxacin. La rabdomiolisi è già inserita come reazione avversa nella sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di levofloxacin, ofloxacin e norfloxacina. La dicitura nelle informazioni sul prodotto di moxifloxacin non riflette i dati attuali in quanto afferma che la rabdomiolisi è stata segnalata solo per "altri fluorochinoloni" (sezione 4.8). Pertanto, le informazioni sul prodotto (sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e sezione 4 del Foglio Illustrativo) devono essere aggiornate per inserire la rabdomiolisi come possibile reazione avversa della moxifloxacin con frequenza "non nota".

Pertanto, alla luce dei dati presentati nella revisione dello PSUR, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti moxifloxacin per uso sistemico.

Il Comitato per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (*Co-ordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del *PRAC*.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su moxifloxacin (per uso sistemico) il *CMDh* ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente moxifloxacin (per uso sistemico) sia invariato fatte salve le modifiche proposte da apportare alle informazioni sul medicinale.

Il *CMDh* raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli *PSUR*. Nella misura in cui altri medicinali contenenti moxifloxacina (per uso sistemico) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il *CMDh* raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del *CMDh*.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 4.4**

Gravi reazioni cutanee bollose

Con la moxifloxacin, sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose, quali la sindrome di Stevens Johnson o la necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente al medico prima di continuare il trattamento, in caso di comparsa di reazioni cutanee e/o a carico delle mucose.

Gravi reazioni avverse cutanee

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) tra cui necrolisi epidermica tossica (TEN; nota anche come Sindrome di Lyell), Sindrome di Stevens Johnson (SJS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali, sono state segnalate con moxifloxacin (vedere la sezione 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di gravi reazioni cutanee e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la moxifloxacin deve essere immediatamente interrotta e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN o AGEP con l'uso di moxifloxacin, il trattamento con moxifloxacin non deve essere riavviato in questo paziente in nessun momento

- **Paragrafo 4.8**

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza: molto raro

Pancitopenia

Disturbi endocrini

Frequenza: molto raro

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Frequenza: molto raro

Coma ipoglicemico

Disturbi psichiatrici

Frequenza: raro

Delirio

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza: non nota

Pustulosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Frequenza: non nota

Rabdomiolisi

[...]

Casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati, che non si può escludere possano verificarsi anche durante il trattamento con moxifloxacina, sono stati segnalati con altri fluorochinoloni: aumento della pressione intracranica (incluso pseudotumor cerebri), ipernatremia, ipercalcemia, anemia emolitica, rabdomiolisi, reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Sezione 2

Avvertenze e precauzioni

Prima di prendere questo medicinale

Non deve prendere medicinali antibatterici a base di fluorochinoloni/chinoloni, inclusa moxifloxacina, se in passato ha avuto una qualsiasi reazione avversa grave durante il trattamento con un chinolone o fluorochinolone. In tal caso, informi il medico al più presto.

Informi il medico prima di prendere moxifloxacina

- **Se è un paziente diabetico poiché con moxifloxacina può manifestarsi il rischio di una variazione dei livelli di zucchero nel sangue**
- **Se ha mai sviluppato una grave eruzione cutanea o desquamazione della pelle, vesciche e/o piaghe sulla bocca dopo l'assunzione di moxifloxacina.**

Quando prende moxifloxacina

- ~~Se sviluppa una reazione cutanea o formazione di vescicole e/o desquamazione della pelle e/o di reazioni delle mucose (vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati), si rivolga immediatamente al medico prima di continuare il trattamento.~~

Gravi reazioni cutanee

Con l'uso di moxifloxacina sono state riportate gravi reazioni cutanee inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica, e la pustulosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

- **SJS/TEN possono comparire inizialmente come punti rossastri o macchie circolari spesso con vesciche centrali sul tronco. Inoltre, possono verificarsi ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi (occhi rossi e gonfi). Queste gravi eruzioni cutanee sono spesso precedute da febbre e/o sintomi simil-influenzali. Le eruzioni cutanee possono**

evolversi in una desquamazione diffusa della pelle e complicazioni pericolose per la vita o possono essere fatali.

- AGEP compare all'inizio del trattamento come un'eruzione cutanea rossa e squamosa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre. La posizione più comune è localizzata principalmente sulle pieghe della pelle, sul tronco e sugli arti superiori.

Se lei sviluppa una grave eruzione cutanea o altri sintomi collegati alla pelle, interrompa l'assunzione di moxifloxacin e contatti il medico o cerchi assistenza medica immediatamente.

[...]

- Gli antibiotici fluorochinolonici possono provocare alterazioni dei livelli di zuccheri nel sangue incluso un abbassamento al di sotto dei livelli normali (ipoglicemia) ed un aumento **del suo livello di dello zucchero nel sangue sopra dei livelli normali (iperglicemia), o un abbassamento del livello di zucchero nel sangue sotto i livelli normali (ipoglicemia), che potenzialmente causa perdita di coscienza** (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati). Nei pazienti trattati con [nome del prodotto], le alterazioni della glicemia si sono manifestate prevalentemente nei pazienti anziani diabetici sottoposti a trattamento concomitante con medicinali antidiabetici orali che abbassano i livelli di zuccheri nel sangue (ad es. sulfonilurea) o con insulina. E' stata riportata una perdita di coscienza dovuta alla grave riduzione di zucchero nel sangue (coma ipoglicemico) **in casi gravi (vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati)**. Se soffre di diabete, i livelli di zuccheri nel suo sangue devono essere tenuti attentamente sotto controllo.

Sezione 4

Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli **effetti indesiderati più gravi** osservati durante il trattamento con [nome del prodotto] sono elencati di seguito:

Se avverte

[...]

- ~~alterazioni della cute e delle membrane mucose come vesciche dolorose in bocca/nel naso o sul pene/nella vagina (sindrome di Stevens-Johnson o Necrolisi Epidermica Tossica) (effetto indesiderato molto raro, potenzialmente letale)~~
- **Eruzioni cutanee gravi tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Queste possono comparire come macchie rossastre simili a spot o macchie circolari spesso con vesciche centrali sul tronco, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi e possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (effetti collaterali molto rari, potenzialmente letali)**
- **Eruzione cutanea rossa e squamosa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata) (la frequenza di questo effetto collaterale è "non nota")**
- **Sindrome associata a ridotta escrezione d'acqua e bassi livelli di sodio (SIADH) (effetto indesiderato molto raro)**

- **Perdita di coscienza a causa di una grave riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (coma ipoglicemico) (effetto indesiderato molto raro)**

[...]

- dolore e gonfiore dei tendini (tendinite) (effetto indesiderato raro) o rottura dei tendini (effetto indesiderato molto raro)
- **debolezza muscolare, dolorabilità o dolore e in particolare, allo stesso tempo, sentirsi poco bene, temperatura elevata o urine scure. Questi possono essere causati da un'anomala lesione del muscolo che può essere pericolosa per la vita e portare a problemi renali (una condizione chiamata rabdomiolisi) (la frequenza di questo effetto collaterale è "non nota")**

[...]

Altri effetti indesiderati che sono stati osservati durante il trattamento con moxifloxacina sono elencati di seguito in base alla loro probabilità:

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000) [...]

- **un calo del numero di globuli rossi e bianchi e piastrine (pancitopenia)**

[..]

Inoltre, sono stati segnalati casi molto rari dei seguenti effetti indesiderati a seguito del trattamento con altri antibiotici chinolonici, che possono verificarsi anche durante il trattamento con [nome del prodotto]: aumento della pressione nel cranio (i sintomi includono: mal di testa disturbi della vista inclusa la visione sfocata, punti ciechi, visione doppia, perdita della vista), aumento dei livelli di sodio nel sangue, aumento dei livelli di calcio nel sangue, un particolare tipo di diminuzione dei globuli rossi (anemia emolitica), ~~reazioni muscolari con lesione delle cellule muscolari~~, aumento della sensibilità della pelle alla luce solare o UV.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Gennaio 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15/03/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14/05/2020