

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto (sisteminio vartojimo) moksifloksacino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

- Pancitopenija

Iš 32 poregistracinių registruotojo saugumo duomenų bazėje sukaupytų atvejų, 1 atvejis, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija išnyko, vadovaujančios valstybės narės (angl. *Lead Member State – LMS*) yra įvertintas kaip tikėtinais priežastiniu ryšiu susijęs su moksifloksacinu, ir 19 atvejų – kaip galimai susiję; 7 iš šių 19 atvejų, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija išnyko. 2 iš 3 klinikinių tyrimų metu nustatytų atvejų, LMS nuomone, priežastinis ryšys yra bent įtariamas.

Pancitopenija yra nepageidaujama reakcija, nurodyta ciprofloksacino, levofloksacino ir ofloksacino PCS 4.8 skyriuje. Informacinių dokumentų (PCS 4.8 skyriaus ir PL 4 skyriaus) atnaujinimas pagal PCS gaires, įtraukiant pancitopeniją, kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „labai retas“, yra pagrįstas.

- Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)

Iš 5 poregistracinių registruotojo saugumo duomenų bazėje ir literatūroje nustatytų atvejų, 3 atvejai yra įvertinti kaip tikėtinais priežastiniu ryšiu susiję su moksifloksacinu, o 1 – galimai. 2 iš 3 tikėtino priežastinio ryšio atvejų ŪGEP išnyko nutraukus moksifloksaciną ir korekcinę terapiją, o 3 atveju buvo nustatyta, kad atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija pasikartojė. Iš klinikinių tyrimų pranešimų negauta. Šiuo metu ŪGEP yra nurodyta kaip nepageidaujama reakcija ciprofloksacino ir ofloksacino PCS 4.8 skyriuje. PCS 4.4 ir 4.8 skyrių bei atitinkamo PL skyriaus atnaujinimas pagal PCS gaires, įtraukiant ŪGEP, kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „nežinomas“, yra pagrįstas.

- Hipoglikeminė koma

Iš 8 poregistracinių registruotojo saugumo duomenų bazėje sukaupytų atvejų 6 atvejai yra LMS įvertinti kaip tikėtinais priežastiniu ryšiu susiję su moksifloksacinu. Du iš šių 6 atvejų buvo mirtini, ir hipoglikeminė koma apie kiekvieną atvejį pranešusio sveikatos priežiūros specialisto buvo laikoma viena iš mirties priežasčių ir susijusia su moksifloksacino vartojimu. Abiem atvejais apie cukrinį diabetą nebuvo pranešta kaip apie kartu pasireiškiančią būklę. LMS nuomone, priežastinis ryšys viename iš 2 atvejų, nustatytų klinikinių tyrimų metu, yra bent įtariamas. Remiantis paskutinio (sisteminio vartojimo) ciprofloksacino periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimu, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] rekomendavo atnaujinti PCS 4.4 ir 4.8 skyrius, įtraukiant hipoglikeminę komą, kuri taip pat yra nurodyta levofloksacino ir ofloksacino PCS 4.4 ir 4.8 skyriuose bei atitinkamuose PL skyriuose. Informacinių dokumentų (PCS 4.8 skyriaus ir PL 2 ir 4 skyrių) atnaujinimas pagal PCS gaires, įtraukiant hipoglikeminę komą kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „labai retas“, yra pagrįstas.

- Delyras

Registruotojo įvertinimu, iš 369 registruotojo saugumo duomenų bazėje sukaupytų delyro atvejų, 30 sveikatos priežiūros specialistų patvirtintų ir rimtų atvejų neturėjo alternatyvaus paaiškinimo. LMS manymu, visiems 30 atvejų ryšys laiko atžvilgiu yra pagrįstas. 5 iš šių 30 atvejų, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija išnyko: 3 iš šių atvejų priežastinis ryšys laikomas tikėtiniu, o kitiems dviem atvejais – galimu. Manoma, kad keturiems papildomiems poregistraciniams atvejams iš literatūros šaltinių, priežastinis ryšys yra galimas. Neseniai, atsižvelgiant į darbo pasidalinimo (*worksharing*) procedūrą

levofloksacinui ir ofloksacinui, buvo rekomenduota delyrą, kaip nepageidaujamą reakciją, įtraukti į atitinkamos PCS 4.8 skyrių. PCS 4.8 skyriaus atnaujinimas pagal PCS gaires, įtraukiant delyrą kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „retas“, yra pagrįstas.

- Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SADHSS)

LMS mano, kad iš 5 (1 klinikinio tyrimo atvejo ir 4 poregistracinių) registruotojo saugumo duomenų bazėje sukaupų pranešimų 1 poregistracinis atvejis yra tikėtino priežastinio ryšio, o likę 3 poregistraciniai atvejai – galimo. Viena iš 4 atvejų, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija išnyko, o likusiuose 3 atvejuose SADHSS išnyko nutraukus moksifloksaciną ir korekcinę terapiją druskos tirpalais. Atvejui iš klinikinių tyrimų priežastinis ryšys negali būti atmestas. Remiantis paskutiniu (sisteminio vartojimo) ciprofloksacino ir levofloksacino (išskyrus centrine procedūra registruotus vaistinius preparatus) periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] rekomendavo atitinkamai atnaujinti ciprofloksacino ir levofloksacino informacinius dokumentus, įtraukiant SADHSS kaip nepageidaujamą reakciją. Informacinių dokumentų (PCS 4.8 skyriaus ir PL 4 skyriaus) atnaujinimas pagal PCS gaires, įtraukiant SADHSS kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „labai retas“, yra pagrįstas.

- Rabdomiolizė

Iš 40 poregistracinių registruotojo saugumo duomenų bazėje sukaupų pranešimų, 35 atvejai, LMS manymu, yra laiko atžvilgiu susiję. Vienas iš šių 35 atvejų yra tikėtina priežastiniu ryšiu susijęs su moksifloksacinu ir 34 – galimai. 8 iš 35 atvejų, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujama reakcija išnyko, o viename iš jų reakcija pasikartojė, pavartojus garenoksacino. Rabdomiolizė kaip nepageidaujama reakcija jau yra įrašyta levofloksacino, ofloksacino ir norfloksacino PCS 4.8 skyriuje. Moksifloksacino informaciniuose dokumentuose pateikta formuluotė neatspindi dabartinių įrodymų, nes teigiama, kad apie rabdomiolizę buvo pranešta tik „kitiems fluorochinolonams“ (4.8 skyrius). Todėl moksifloksacino informaciniai dokumentai (PCS 4.8 skyrius ir PL 4 skyrius) turi būti atnaujinti, įtraukiant rabdomiolizę kaip nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis „nežinomas“.

Todėl, atsižvelgiant į peržiūrėtame PASP pateiktus duomenis, PRAC mano, kad sisteminių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sisteminio vartojimo moksifloksacino, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl (sisteminio vartojimo) moksifloksacino, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra (sisteminio vartojimo) moksifloksacino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra (sisteminio vartojimo) moksifloksacino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- **4.4 skyrius**

~~Sunkios pūslinės odos reakcijos~~

~~Vartojant moksifloksaciną, buvo pūslinių odos reakcijų, panašių į Stevenso Johnsono sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus odos ir (arba) gleivinių reakcijoms, prieš tęsiant gydymą, būtina nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.~~

Sunkios odos nepageidaujamos reakcijos

Vartojant moksifloksaciną gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas, įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN: dar vadinamą Lajelio sindromu), Stivenso–Džonsono sindromą (SDS) ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kurios gali būti pavojingos gyvybei ar mirtinos (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato išrašymo metu pacientus būtina informuoti apie sunkių odos reakcijų požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti. Jei atsiranda šioms nepageidaujamoms reakcijoms būdingų požymių ir simptomų, moksifloksacino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir apsvarstyti alternatyvų gydymą. Jei vartojant moksifloksaciną pacientui pasireiškė sunki reakcija, tokia kaip SDS, TEN arba ŪGEP, šio paciento gydymą moksifloksacinu daugiau niekada negalima atnaujinti.

- **4.8 skyrius**

Organų sistemų klasė „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“

Dažnis: labai reti.

Pancitopenija.

Organų sistemų klasė „Endokrininiai sutrikimai“

Dažnis: labai reti.

Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SADHSS).

Organų sistemų klasė „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“

Dažnis: labai reti.

Hipoglikeminė koma

Organų sistemų klasė „Psichikos sutrikimai“

Dažnis: reti.

Delyras.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis: nežinomas.

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP).

Organų sistemų klasė „Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai“

Dažnis: nežinomas.

Rabdomiolizė.

[...]

Vartojant kitokių fluorochinolonų, labai retais atvejais pasireiškė ir toks poveikis, kurį tikriausiai gali sukelti ir moksifloksacinas, t. y. padidėjęs intrakranijinis spaudimas (įskaitant smegenų pseudonaviką), hipernatremija, hiperkalcemija, hemolizinė anemija, ~~rabdomiolizė~~, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartojant šį vaistą

Jeigu anksčiau vartodami chinolonų arba fluorochinolonų patyrėte bet kokią sunkią nepageidaujamą reakciją, fluorochinolonų / chinolonų grupės antibakterinių vaistų, įskaitant [vaistinio preparato pavadinimas], vartoti negalima. Tokiu atveju kuo skubiau pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti moksifloksaciną

- Jeigu sergate cukriniu diabetu, nes vartojant moksifloksacino galima cukraus kiekio kraujyje pokyčių rizika.
- Jeigu kada nors po moksifloksacino pavartojimo Jums buvo pasireiškęs sunkus odos išbėrimas ar lupimasis, pūslių atsiradimas ir (arba) burnos gleivinės išopėjimas.

Vartojant moksifloksaciną

- ~~Jei Jums atsirado odos reakcija arba susidaro odos pūslės ir (arba) lupasi oda, ir (arba) pasireiškia gleivinių reakcija (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), prieš tęsdami gydymą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.~~

Sunkios odos reakcijos

Vartojant moksifloksaciną buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP).

- SDS/TEN iš pradžių gali pasireikšti kaip rausvos į taikinį panašios dėmės ar ratu išsidėsčiusios juostos, dažnai su centre esnčia pūsle, ant liemens. Be to, gali pasireikšti burnos, ryklės, nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas (akys parausta ir pabrinksta). Prieš tokį sunkų odos išbėrimą dažnai pasireiškia karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai. Išbėrimas gali progresuoti iki išplitusio odos lupimosi ir gyvybei pavojingų komplikacijų arba būti mirtinas.
- ŪGEP pasireiškia gydymo pradžioje kaip raudonas, žvynuotas, plačiai išplitęs išbėrimas su iškilimais po oda ir pūslėmis, lydymas karščiavimu. Dažniausia vieta: daugiausia atsiranda ties odos raukšlėmis, ant liemens ir viršutinių galūnių.

Jeigu Jums pasireiškia sunkus išbėrimas ar kitokių paminėtų odos simptomų, nutraukite moksifloksacino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar medicininės pagalbos.

[...]

- Fluorochinolonų grupės antibiotikai gali sukelti ~~cukraus kiekio kraujyje sutrikimus, įskaitant eukraus kiekio kraujyje sumažėjimą žemiau normos ribos (hipoglikemija) ir cukraus kiekio Jūsų kraujyje padidėjimą aukščiau normos ribos (hiperglikemija)~~ **arba cukraus kiekio Jūsų kraujyje sumažėjimą žemiau normos ribos (hipoglikemija), kuris sunkiais atvejais gali sukelti sąmonės netekimą (hipoglikeminę komą) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).** Cukraus kiekio kraujyje sutrikimai dažniausiai pasireiškė senyviems cukriniu diabetu sergantiems ir [vaistinio preparato pavadinimas] kartu su geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais nuo cukrinio diabeto (pvz., sulfonilšlapalu) arba insulinu gydytiems pacientams. Buvo pranešta apie sąmonės netekimo dėl sunkaus cukraus kiekio kraujyje sumažėjimo (hipoglikeminės komos) atvejus. Jeigu sergate diabetu, Jūsų cukraus kiekis kraujyje turi būti atidžiai stebimas.

4 skyrius

Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausi šalutiniai poveikiai, pastebėti gydant [vaistinio preparato pavadinimas], nurodyti toliau:

Jeigu pastebėjote:

[...]

- ~~odos ir gleivinių pažeidimų (skausmingos burnos, nosies, varpos ar makšties pūslių), kurie kartais pavojingi gyvybei (Stevens Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė) (labai retas šalutinis poveikis, gali būti pavojingas gyvybei)~~
- **Sunkių odos išbėrimų, įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę. Gali atsirasti rausvos į taikinį panašios dėmės ar ratu išsidėsčiusios juostos, dažnai su centre esnčia pūsle, ant liemens; odos lupimasis, burnos, ryklės, nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas; prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (labai retas šalutinis poveikis, gali būti pavojingas gyvybei).**
- **Gydymo pradžioje raudoną, žvynuotą, plačiai išplitusį išbėrimą su iškilimais po oda ir pūslėmis, lydymą karščiavimo (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė) (šio šalutinio poveikio dažnis „nežinomas“).**
- **Sindromą, susijusį su sutrikusiu vandens išskyrimu ir mažu natrio kiekiu (SADHSS) (labai retas šalutinis poveikis).**
- **Sąmonės netekimą dėl stipriai sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje (hipoglikeminė komą) (labai retas šalutinis poveikis).**

[...]

- sausgyslių skausmą ir sutinimą (tendinitas) (retas šalutinis poveikis) arba sausgyslių plyšimą (labai retas šalutinis poveikis)
- **raumenų silpnumą, jautrumą ar skausmą, ypač jei tuo pačiu metu negaluoiate, karščiuojate ar Jūsų šlapimas tamsus. Taip gali atsitikti dėl nenormalaus raumenų**

irimo, kuris gali būti pavojingas gyvybei ir sukelti inkstų sutrikimus (ši būklė vadinama rabdomiolize) (šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas)

[...]

Kiti šalutiniai poveikiai, pastebėti gydymo moksifloksacinu metu ir suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį, nurodyti toliau:

Labai reti (pasireiškia mažiau negu 1 iš 10000 pacientų) [...]

- **raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių bei trombocitų kiekio sumažėjimas (pancitopenija)**

[...]

Be to, vartojant kitokių antibiotikų chinolonų, retais atvejais pasireiškė ir toliau išvardytas poveikis, kuris galbūt galimas ir gydant [vaistinio preparato pavadinimas]: padidėjęs spaudimas kaukolės viduje (pasireiškia galvos skausmu, regėjimo sutrikimais, įskaitant neaiškų regėjimą, „aklasis“ dėmes, dvejinimąsi akyse, regos netekimą), natrio ar kalcio kiekio padidėjimas kraujyje, tam tikro tipo raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (hemolizinė anemija), ~~raumenų reakcija su raumenų ląstelių pažeidimu~~, padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai ar ultravioletiniams spinduliams.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-03-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020-05-14