

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par moksifloksacīna (sistēmiskai lietošanai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi

- Pancitopēnija

No 32 pēcreģistrācijas gadījumiem, kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, LMS (vadošā dalībvalsts Eudravigilancē) uzskata, ka 1 gadījums ar pozitīvu reakciju pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ir varbūtēji cēloņsakarīgi saistīts ar moksifloksacīna lietošanu un 19 gadījumi iespējami; 7 no šiem 19 gadījumiem bija konstatēta pozitīva reakcija pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. LMS uzskata, ka klīniskajos pētījumos 2 no 3 gadījumiem cēloņsakarība ir vismaz iespējama. Pancitopēnija ir norādīta kā blakusparādība ciprofloksacīna, levofloksacīna un ofloksacīna zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Izmaiņas zāļu informācijā (zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 4. punktā), lai atspoguļotu pancitopēniju kā zāļu blakusparādību ar sastopamības biežumu “ļoti reti”, atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām, ir pamatotas.

- Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP)

No 5 pēcreģistrācijas gadījumiem, kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē un literatūrā, 3 gadījumi ir uzskatāmi par varbūtēji cēloņsakarīgi saistītiem ar moksifloksacīna lietošanu un 1 gadījums iespējams. 2 no 3 varbūtēji cēloņsakarīgi saistītiem gadījumiem AĢEP izzuda pēc moksifloksacīna lietošanas pārtraukšanas un papildu koriģējošas terapijas un trešajā gadījumā konstatēta pozitīva atbildes reakcija uz atkārtotu zāļu lietošanas uzsākšanu. Klīniskajos pētījumos par gadījumiem netika ziņots. AĢEP pašlaik ir norādīta kā zāļu blakusparādība gan ciprofloksacīna, gan ofloksacīna zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Informācijas atjaunošana zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktos un attiecīgajos lietošanas instrukcijas punktos, lai atspoguļotu AĢEP atbilstoši ieteikumiem par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions – SCARs*) ar sastopamības biežumu “nav zināmi”, ir pamatota.

- Hipoglikēmiskā koma

No 8 pēcreģistrācijas gadījumiem, kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, LMS uzskata, ka 6 gadījumi ir uzskatāmi par varbūtēji cēloņsakarīgi saistītiem ar moksifloksacīna lietošanu. Divi no šiem 6 gadījumiem beidzās ar letālu iznākumu, un attiecīgais VAS (Veselības aprūpes speciālists) uzskatīja hipoglikēmisko komu par vienu no nāves iemesliem katrā no šiem gadījumiem, kā arī saistītu ar moksifloksacīna lietošanu. Abos gadījumos diabēts netika ziņots kā vienlaicīgs nosacījums. LMS uzskata, ka klīniskajos pētījumos 1 no 2 gadījumiem cēloņsakarība ir vismaz iespējama. Saskaņā ar jaunāko periodiski atjauninātā drošuma ziņojuma vienotā novērtējuma procedūru (*PSUSA*) par ciprofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai), *PRAC* un *CMDh* ieteica atjaunot zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktus un attiecīgo punktu lietošanas instrukcijā, lai atspoguļotu hipoglikēmisko komu, kas pašlaik ir atspoguļota arī levofloksacīna un ofloksacīna zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktos un attiecīgajos lietošanas instrukcijas punktos. Izmaiņas zāļu informācijā (zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā), lai atspoguļotu hipoglikēmisko komu kā zāļu blakusparādību ar sastopamības biežumu “ļoti reti”, atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām, ir pamatotas.

- Delīrijs

No 369 delīrija gadījumiem, kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, 30 medicīniski apstiprinātiem un nopietniem gadījumiem pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka uzskatiem nebija alternatīva skaidrojuma. LMS uzskata, ka saprātīga

laika cēloņsakarība attiecināma visos 30 gadījumos. 5 no šiem 30 gadījumiem tika konstatēta pozitīva reakcija pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas: 3 no šiem gadījumiem cēloņsakarība tiek uzskatīta par varbūtēju, kamēr pārējos divos saglabājas iespējama. Četros papildu pēcreģistrācijas literatūrā aprakstītos gadījumos cēloņsakarība izvērtēta kā iespējama. Pašlaik darba dalīšanas procedūras ietvaros (*Worksharing* - WS), delīriju ieteikts norādīt kā zāļu blakusparādību levofloksacīna un ofloksacīna attiecīgā zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Izmaiņas zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā, lai atspoguļotu delīriju kā zāļu blakusparādību ar sastopamības biežumu “reti”, atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām, ir pamatotas.

- Antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (SIADH)

No 5 ziņojumiem (1 gadījums klīniskajā pētījumā un 4 zāļu pēcreģistrācijas periodā), kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, LMS uzskata, ka 1 pēcreģistrācijas gadījums ir uzskatāms par varbūtēji cēloņsakarīgi saistītu, kamēr pārējie 3 pēcreģistrācijas gadījumi iespējami. Vienā no 4 gadījumiem SIADH konstatēts ar pozitīvu reakciju pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un pārējie 3 atrisinājās pēc moksifloksacīna lietošanas pārtraukšanas un papildu koriģējošas terapijas ar fizioloģisko šķīdumu. Klīnisko pētījumu gadījumā nevar izslēgt iespējamu cēloņsakarību. Jaunākā PSUSA ietvaros par ciprofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) un levofloksacīnu (izņemot centrālā reģistrācijas procedūrā reģistrētas zāles), PRAC un CMDh ieteica atjaunot ciprofloksacīna un levofloksacīna zāļu informāciju, lai atspoguļotu SIADH kā zāļu blakusparādību. Izmaiņas zāļu informācijā (zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 4. punktā), lai atspoguļotu SIADH kā zāļu blakusparādību ar sastopamības biežumu “ļoti reti”, atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām, ir pamatotas.

- Rabdomiolīze

No 40 pēcreģistrācijas gadījumiem, kas kumulatīvi identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datubāzē, LMS uzskata, ka 35 gadījumi uzrāda saprātīgu laika cēloņsakarību. Viens no šiem 35 gadījumiem ir varbūtēji cēloņsakarīgi saistīts ar moksifloksacīna lietošanu un 34 iespējami. 8 no 35 gadījumiem tika konstatēta pozitīva reakcija pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un vienā no tiem arī pozitīva atbildes reakcija uz atkārtotu zāļu lietošanas uzsākšanu ar garenoksacīnu. Pašlaik rabdomiolīze ir norādīta kā zāļu blakusparādība levofloksacīna, ofloksacīna un norfloksacīna zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā. Moksifloksacīna zāļu informācijā norādītais izteiksmes veids neatspoguļo pašreizējos pierādījumus, jo tas norāda, ka rabdomiolīze ir ziņota tikai “citiem fluorhinoloniem” (4.8. apakšpunkts). Līdz ar to, zāļu informācija (zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcijas 4. punkts) ir jāatjauno, lai atspoguļotu rabdomiolīzi kā iespējamu moksifloksacīna zāļu blakusparādību ar sastopamības biežumu “nav zināms”.

Tādēļ, ņemot vērā datus, kas norādīti pārskatītajā PSUR, PRAC uzskata, ka izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas satur moksifloksacīnu sistēmiskai lietošanai ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human* — CMDh) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur moksifloksacīnu (sistēmiskai

lietošanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

- **4.4. apakšpunkts**

Nopietnas bullozas ādas reakcijas

Lietojot moksifloksacīnu, ir aprakstītas bullozas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas ādas un/vai gļotādu reakcija, pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, pirms turpināt terapiju.

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (**Severe cutaneous adverse reactions - SCARs**), tostarp toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN: pazīstams arī kā Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). **Zāļu izrakstīšanas laikā pacienti jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un pacienti rūpīgi jānovēro. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc moksifloksacīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšana. Ja pacientam, lietojot moksifloksacīnu, attīstās nopietna blakusparādība, piemēram, SJS, TEN vai AGEP, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu ar moksifloksacīnu.**

- **4.8. apakšpunkts**

Orgānu sistēmas klase: Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Biežums: ļoti reti

Pancitopēnija

Orgānu sistēmas klase: Endokrīnās sistēmas traucējumi

Biežums: ļoti reti

Antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (Syndrome associated with impaired water excretion and low levels of sodium - SIADH)

Orgānu sistēmas klase: Vielmaiņas un uztures traucējumi

Biežums: ļoti reti

Hipoglikēmiskā koma

Orgānu sistēmas klase: Psihiskie traucējumi

Biežums: reti

Delīrijs

Orgānu sistēmas klase: Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums: “nav zināmi”

Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)

Orgānu sistēmas klase: Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Biežums: “nav zināmi”

Rabdomiolīze

[...]

Lietojot citus fluorhinolonus, ļoti reti ziņots par tālāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas, iespējams, arī varētu rasties ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu: palielināts intrakraniālais spiediens (tai skatā smadzeņu pseidoaudzējs – *pseudotumor cerebri*), hipernatriēmija, hiperkalciēmija, hemolītiskā anēmija, rabdomiolīze, fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot fluorhinolonus/hinolonus saturošus antibakteriālos līdzekļus, tai skaitā [zāļu nosaukums], ja Jums kādreiz pēc hinolonu vai fluorhinolonu lietošanas ir bijusi kāda nopietna nevēlama blakusparādība. Šajā gadījumā Jums pēc iespējas ātrāk jāinformē ārsts.

Pastāstiet ārstam pirms moksifloksacīna lietošanas

- **Jā Jums ir cukura diabēts, jo, lietojot moksifloksacīnu, Jums var rasties cukura līmeņa izmaiņas asinīs.**
- **Jā pēc moksifloksacīna lietošanas Jums kādreiz ir bijuši nopietni ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi un/vai čūlas mutē.**

Lietojot moksifloksacīnu

- ~~Jā Jums attīstās ādas reakcija vai ādas čūlu veidošanās vai lobīšanās un/vai gļotādas reakcijas (skatīt 4. punktā Iespējamās blakusparādības), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu pirms terapijas turpināšanas.~~

Nopietnas ādas reakcijas

Lietojot moksifloksacīnu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome - SJS*), toksisku epidermas nekrolīzi (*Toxic epidermal necrolysis - TEN*) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP).

- **SJS/TEN sākotnēji uz ķermeņa var parādīties kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai rīnkveida laukumi, bieži ar pūšļi centrā. Var rasties arī mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas (sarkanas un pietūkušas acis). Pirms šiem nopietniem ādas izsitumiem bieži vien ir drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi. Izsitumi var progresēt**

līdz plaši izplatītām ādas lobīšanās un dzīvībai bīstamām komplikācijām, kas var būt letālas.

- Ārstēšanas sākumā AGEF parādās kā sarkani, zvīnaini, plaši izsitumi ar zemādas izcilniem un pūslīšiem, vienlaikus ar drudzi. Visbiežākā lokalizācija: galvenokārt ādas krokās, uz ķermeņa un augšējām ekstremitātēm.

Ja Jums rodas nopietni izsitumi vai kāds cits no šiem ādas simptomiem, pārtrauciet moksifloksacīna lietošanu un sazinieties ar ārstu vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

[...]

- Fluorhinolonu grupas antibiotikas var izraisīt cukura līmeņa izmaiņas asinīs, tai skaitā cukura līmeņa pazemināšanos asinīs zem normas robežām (hipoglikēmija) un **Jūsu cukura līmeņa paaugstināšanos virs normas robežām (hiperglikēmija), vai pazemināt Jūsu cukura līmeni zem normas robežām (hipoglikēmija), potenciāli izraisot sāpīgas zudumu** (skatīt 4.punktā Iespējamās blakusparādības). Pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar [zāļu nosaukums] un iekšķīgi lietojamām cukura līmeni pazeminošām zālēm (piemēram, sulfonilurīnvielas grupa) vai insulīnu, cukura līmeņa izmaiņas, galvenokārt, novēroja gados vecākiem pacientiem ar cukura diabētu. Ziņots par sāpīgas zuduma gadījumiem ievērojamas cukura līmeņa pazemināšanās asinīs dēļ **nopietnos gadījumos** (hipoglikēmiskā koma) (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”). Ja Jums ir cukura diabēts, Jums ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis asinīs.

4. punkts

Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās novērotās **nevēlamās blakusparādības** [zāļu nosaukums] terapijas laikā ir uzskaitītas zemāk:

Ja pamanāt

[...]

- izmaiņas ādā un gļotādā, piemēram, sāpīgas čūlas mute/degunā vai uz dzimumlocekļa/maksti (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermālā nekrolīze) (ļoti retas blakusparādības, potenciāli dzīvību apdraudoši bojājumi);
- **nopietnus izsitumus uz ādas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Tie var parādīties uz ķermeņa kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai riņķveida laukumi bieži vien ar pūslīti centrā, ādas lobīšanās, mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas, vienlaikus ar drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (ļoti reta blakusparādība, iespējami dzīvībai bīstama).**
- **ārstēšanas sākumā sarkanus, zvīnainus, plaši izplatītus izsitumus ar zemādas izcilniem un pūslīšiem līdztekus drudža simptomiem (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze) (šīs blakusparādības biežums ir “nav zināmi”).**
- **sindromu, kas saistīts ar traucētu ūdens izdalīšanos un zemu nātrija līmeni (antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms - SIADH) (ļoti reta blakusparādība)**

- **samaņas zudumu ievērojamas cukura līmeņa pazemināšanās asinīs dēļ (hipoglikēmiskā koma) (ļoti reta blakusparādība)**

[...]

- cīpslu sāpes un tūsku (tendinīts) (reta blakusparādība) vai cīpslu plīsumu (ļoti reta blakusparādība)
- **muskuļu vājumu, jutīgumu vai sāpes, it īpaši, ja vienlaicīgi jūtaties slikti, Jums ir augsta temperatūra vai tumšs urīns. Tos var izraisīt patoloģiski muskuļu bojājumi, kas var būt dzīvībai bīstami un izraisīt nieru darbības traucējumus (šo stāvokli sauc par rabdomiolīzi) (šīs blakusparādības biežums ir “nav zināmi”)**

[...]

Citas blakusparādības, kas tika novērotas moksifloksacīna lietošanas laikā, ir uzskaitītas zemāk atbilstoši to biežumam:

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10000 cilvēkiem) [...]

- **sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaita samazināšanās (pancitopēnija)**

[..]

Bez tam ļoti retos gadījumos ziņots par šādām blakusparādībām, kas sekojušas pēc ārstēšanas ar citām hinolonu grupas antibiotikām, kas, iespējams, varētu rasties arī [zāļu nosaukums] terapijas laikā: palielināts spiediens galvaskausā (simptomi ietver galvassāpes, redzes problēmas, tai skaitā neskaidru redzi, “aklos” plankumus, redzes dubultošanos, redzes zudumu), palielināts nātrijs līmenis asinīs, palielināts kalcija līmenis asinīs, īpaša veida sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (hemolītiskā anēmija), ~~muskuļu reakcijas ar muskuļu šūnu bojājumu~~, palielināta ādas jutība pret saules gaismu vai UV starojumu.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	15/03/2020
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	14/05/2020