

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.

Ņemot vērā literatūrā publicētos datus par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), spontānos ziņojumus, tajā skaitā dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, kā arī, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloniskā saistība starp moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) un *DRESS* ir vismaz pamatoti iespējama.

Ņemot vērā literatūrā publicētos datus par fiksētiem zāļu izraisītiem izsitumiem, spontānos ziņojumus, tajā skaitā dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz lietošanas pārtraukšanu un atkārtotu zāļu lietošanas atsākšanu, *PRAC* uzskata, ka cēloniskā saistība starp moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) un fiksētiem zāļu izraisītiem izsitumiem ir vismaz pamatoti iespējama.

Ņemot vērā literatūrā publicētos datus par fotosensitizācijas reakcijām, spontānos ziņojumus, tajā skaitā dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un atkārtotu zāļu lietošanas atsākšanu, kā arī, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloniskā saistība starp moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) un fotosensitizācijas reakcijām ir vismaz pamatoti iespējama.

PRAC uzskata, ka ir atbilstoši jāatjauno zāļu informācija zālēm, kas satur moksifloksacīnu (sistēmiskai lietošanai).

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

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

Brīdinājumu sadaļa jāpapildina šādi:

[...]

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar moksifloksacīna lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), tostarp toksiska epidermas nekrolīze (TEN: pazīstams arī kā Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP) **un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)**, 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, SDŽS, TEN, vai AĢEP **vai DRESS**, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu ar moksifloksacīnu.

[...]

Fotosensitizācijas reakciju profilakse

Hinoloni ir izraisījuši pacientiem fotosensitizācijas reakcijas. Tomēr pētījumi liecina, ka moksifloksacīnam ir mazāks fotosensitizācijas izraisīšanas risks. Tomēr pacientiem jāiesaka izvairīties no UV starojuma vai plašas un/vai spēcīgas saules starojuma ietekmes ārstēšanās laikā ar moksifloksacīnu **(skatīt 4.8. apakšpunktu)**.

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamo blakusparādību tabulā orgānu sistēmas klases sadaļā „Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu „nav zināms” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu), fiksēti zāļu izraisīti izsitumi, fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

[...]

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, **fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)**.

Lietošanas instrukcija

2. punkts „Kas Jums jāzina pirms moksifloksacīna lietošanas”

[...]

Lietojot moksifloksacīnu

[...]

- **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) **un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).**

- SJS/TEN sākotnēji uz ķermeņa var parādīties kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi plankumi vai riņķveida laukumi, bieži ar pūslīti centrā. Var rasties arī mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas (sarkanas un pietūkušas acis). Pirms šiem nopietnajiem 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.
- AGEP parādās ārstēšanas sākumā kā sarkani, zvīņaini, plaši izsitumi ar zemādas izcilņiem un pūslīšiem, vienlaikus ar drudzi. Visbiežākā lokalizācija: galvenokārt ādas krokās, uz ķermeņa un augšējām ekstremitātēm.
- **DRESS sākotnēji izpaužas kā gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, pēc tam izsitumu skartā zona palielinās, paaugstinās ķermeņa temperatūra, asins analīzēs palielinās aknu enzīmu līmenis un palielinās noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofilija), kā arī palielinās limfmezgli.**

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

[...]

- Hinolonu grupas antibiotikas var padarīt Jūsu ādu jutīgāku pret saules gaismu vai UV starojumu. Jums jāizvairās no ilgstošas uzturēšanās saules gaismā vai spēcīgā saules gaismā, un Jūs nedrīkstat izmantot solāriju vai jebkādu citu UV staru lampu [zāļu nosaukums] lietošanas laikā **(skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).**

[...]

4. punkts „Iespējamās blakusparādības”

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

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas moksifloksacīna terapijas laikā, ir uzskaitītas tālāk:

Ja pamanāt

[...]

- ārstēšanas sākumā sarkanus, zvīņainus, plaši izplatītus izsitumus ar zemādas izciļņiem un pūslīšiem līdztekus drudža simptomiem (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze) (šīs blakusparādības biežums ir “nav zināms”).
- **plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, izmaiņas asinīs (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu orgānu iesaiste (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ko sauc arī par DRESS vai zāļu hipersensitivitātes sindromu) (šīs blakusparādības biežums ir „nav zināms”).**

[...]

Citas blakusparādības, kas tika novērotas [zāļu nosaukums] lietošanas laikā, ir uzskaitītas tālāk atbilstoši to biežumam:

[...]

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- **Ādas paaugstināta jutība pret saules gaismu vai UV starojumu (skatīt arī 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).**
- **Apsārtuši ādas laukumi ar asām robežām ar/bez pūšļu veidošanās, kas parādās dažu stundu laikā pēc moksifloksacīna lietošanas un sadzīst ar pēciekaisuma hiperpigmentāciju; pēc atkārtotas moksifloksacīna lietošanas tie parasti rodas tajā pašā vietā uz ādas vai gļotādām.**

[...]

Bez tam ļoti retos gadījumos ziņots par šādām blakusparādībām, kas parādījušās 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), paaugstināts nātrijs līmenis asinīs, paaugstināts kalcija līmenis asinīs, īpašs sarkano asins šūnu skaita samazināšanās veids (hemolītiskā anēmija), ~~palielināta ādas jutība pret saules gaismu vai UV starojumu.~~

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2024. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	10/03/2024
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	09/05/2024