

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal moxifloxacin (użu sistemiku), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

- Panċitopenija:

Mit-32 każ ta' wara t-tqegħid fis-suq identifikati b'mod kumulattiv fil-bażi tad-data tas-sigurtà tal-MAH, każ wiehed li għadda wara li twaqqfet il-medicina (*positive dechallenge*) huwa kkunsidrat mil-LMS bħala probabbilment assoċjat b'mod kawżali ma' moxifloxacin u 19-il każ bħala possibbilment; f'7 minn dawn id-19-il każ, kien rikonoxxut fejqan wara t-twaqqif (*positive dechallenge*). Għal 2 mit-3 każijiet minn provi kliniċi l-assoċjazzjoni kawżali hija kkunsidrata bħala tal-inqas issuspettata mil-LMS. Paċitopenija hija ADR elenkata fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' ciprofloxacina, levofloxacina u ofloxacina. Aġġornament tal-informazzjoni tal-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex jirrifletti panċitopenija bħala ADR bi frekwenza "rari hafna" skont il-linja gwida tal-SmPC huwa ġġustifikat.

- AGEP:

Mill-5 rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq identifikati b'mod kumulattiv fil-bażi tad-datata-sigurtà tal-MAH u fil-letteratura, 3 huma kkunsidrati bħala probabbilment assoċjati b'mod kawżali ma' moxifloxacin u 1 bħala possibbilment. Fi 2 mit-3 każijiet b'assoċjazzjoni kawżali probabbli, AGEP għaddiet wara li twaqqaf moxifloxacin flimkien ma' terapija korrettiva u fit-tielet każ ġie rreġistrat li l-effett kien osservat mill-ġdid b'użu mill-ġdid tal-medicina (*positive rechallenge*). Ma kien irrappurtat l-ebda każ minn provi kliniċi. AGEP bhalissa hija mniżżla bħala ADR fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC kemm ta' ciprofloxacina kif ukoll ta' ofloxacina. Aġġornament tas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC u s-sezzjoni rispettiva tal-PL biex jirrifletti AGEP f'konformità mal-kliem rakkomandat mill-Gwida SCARs u bi frekwenza 'mhux magħrufa' huwa ġġustifikat.

- Koma ipoglicemika:

Mit-8 każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq identifikati b'mod kumulattiv fil-bażi tad-data tas-sigurtà tal-MAH, 6 huma kkunsidrati mil-LMS bħala possibbilment assoċjati b'mod kawżali ma' moxifloxacin. Tnejn minn dawn is-6 każijiet spiċċaw b'fatalità u koma ipoglicemika kienet ikkunsidrata mill-HCP rispettiv li għamel ir-rapport bħala waħda mill-kawżi tal-mewt f'kull każ u bħala relatata mal-użu ta' moxifloxacin. Fiz-żewġ każijiet id-dijabete ma ġiet irrappurtata bħala kundizzjoni li kienet qed isseħħ fl-istess hin. L-assoċjazzjoni kawżali f'wiehed miż-2 każijiet identifikati minn provi kliniċi hija kkunsidrata bħala mill-inqas issuspettata mil-LMS. Fil-qafas tal-aħħar PSUSA għal ciprofloxacina (użu sistemiku), PRAC u CMDh irrakkomandaw aġġornament tas-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC biex jirriflettu koma ipoglicemika, li hija riflessa wkoll fis-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC u fis-sezzjonijiet rispettivi tal-PL kemm ta' levofloxacina kif ukoll ta' ofloxacina. Aġġornament tal-informazzjoni tal-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjonijiet 2 u 4) biex jirrifletti koma ipoglicemika bħala ADR bi frekwenza 'rari hafna' skont il-linja gwida tal-SmPC huwa ġġustifikat.

- Delirju:

Mit-369 każ ta' delirju identifikati b'mod kumulattiv fil-bażi tad-data tas-sigurtà tal-MAH, 30 każ serju u kkonfermati b'mod mediku kienu kkunsidrati mill-MAH bħala li ma jurux spjegazzjoni alternattiva. L-LMS tikkunsidra relazzjoni ta' żmien raġonevoli għat-30 każ kollha. F'5 minn dawn it-30 każ ġie rreġistrat li l-effett għadda wara t-twaqqif tal-medicina (*positive dechallenge*): fi 3 minn dawn il-każijiet l-assoċjazzjoni kawżali hija kkunsidrata bħala probabbli, filwaqt li fit-tnejn l-oħra bħala possibbli. F'erba' każijiet addizzjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq misjuba fil-letteratura, l-assoċjazzjoni kawżali hija kkunsidrata bħala possibbli. Riċentement u fil-qafas tal-proċedura ta' *worksharing* għal levofloxacina u ofloxacina,

delirju kien rakkomandat li jiġi mniżżel bhala ADR fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC rispettiv. Aġġornament tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex jirrifletti d-delirju bhala ADR bi frekwenza 'rari' skont il-linja gwida tal-SmPC huwa ġustifikat.

- **SIADH:**

Mill-5 rapporti (każ 1 minn prova klinika u 4 minn wara t-tqegħid fis-suq) identifikati b' mod kumulattiv fil-bażi tad-data tas-sigurtà tal-MAH, każ 1 ta' wara t-tqegħid fis-suq huwa kkunsidrat mil-LMS bhala probabbilment assoċjat b' mod kawżali, waqt li t-3 każijiet l-oħra ta' wara t-tqegħid fis-suq bhala possibbilment. F' wieħed mill-erba' każijiet ġie rreġistrat li l-effett għadda wara t-twaqqif (*positive dechallenge*) u fit-3 l-oħra, SIADH għaddiet wara li twaqqaf moxifloxacin u ingħatat terapija korrettiva b' soluzzjonijiet ta' melħ. L-assoċjazzjoni kawżali fil-każ minn provi kliniċi ma tistax tiġi eskluża. Fil-qafas tal-aħħar PSUSA għal ciprofloxacina (użu sistemiku) u għal levofloxacina (minbarra l-prodott awtorizzat ċentralment), il-PRAC u s-CMDh irrakkomandaw l-aġġornament tal-informazzjoni tal-prodott ta' ciprofloxacina u levofloxacina rispettivament biex jirriflettu SIADH bhala ADR. Aġġornament tal-informazzjoni tal-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) biex jirrifletti SIADH bhala ADR bi frekwenza 'rari hafna' skont il-linja gwida tal-SmPC huwa ġustifikat.

- **Rabdomijolisi:**

Mill-40 rapport ta' wara t-tqegħid fis-suq identifikati b' mod kumulattiv fil-bażi tad-data tas-sigurtà tal-MAH, 35 huma kkunsidrati mill-LMS bhala li juru relazzjoni ta' żmien raġonevoli. Wieħed minn dawn il-35 każ huwa probabbilment assoċjat b' mod kawżali ma' moxifloxacin u 34 bhala possibbilment. Fi 8 mill-35 każ ġie rreġistrat *positive dechallenge* fejn l-effett għadda wara t-twaqqif u f' wieħed minnhom ġie rreġistrat ukoll *positive rechallenge* fejn l-effett reġa' tfaċċa mill-ġdid b' garenoxacin. Rabdomijolisi diġà hija mniżżla bhala ADR fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' levofloxacina, ofloxacina u norfloxacina. Il-kliem fl-informazzjoni tal-prodott ta' moxifloxacin ma jirriflettix l-evidenza kurrenti peress li jiddikjara li rabdomijolisi kienet irrappurtata biss għal "*fluoroquinolones* oħrajn" (sezzjoni 4.8). Għalhekk, l-informazzjoni tal-prodott (SmPC sezzjoni 4.8 u PL sezzjoni 4) għandha tiġi aġġornata sabiex tippreżenta rabdomijolisi bhala ADR possibbli ta' moxifloxacin bi frekwenza 'mhux magħrufa'.

Għalhekk, fid-dawl tad-data ppreżentata fil-PSUR analizzat, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom moxifloxacin għall-użu sistemiku kienu ġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal moxifloxacin (użu sistemiku) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom moxifloxacin (użu sistemiku) mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom moxifloxacin (użu sistemiku) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid **sottolinjat u b'tipa grassa**, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- **Sezzjoni 4.4**

Reazzjonijiet serji bullużi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet bullużi tal-ġilda bħas sindrome ta' Stevens Johnson jew nekrolisi tossika tal-epidermide ġew irrappurtati b'moxifloxacin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement qabel ma jkomplu t-trattament jekk isehħu reazzjonijiet tal-ġilda u/jew tal-mukuża.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) li jinkludu nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN, toxic epidermal necrolysis: magħrufa wkoll bħala s-sindrome ta' Lyell), is-sindrome ta' Stevens Johnson (SJS, Stevens Johnson syndrome) u Pustulożi Eżantematuża Ġeneralizzata Akuta (AGEP, Acute Generalised Exanthematous Pustulosis), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati b'moxifloxacin (ara sezzjoni 4.8). Fil-hin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda u jkunu mmonitorjati mill-qrib. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-reazzjonijiet, moxifloxacin għandu jitwaqqaf immedjatement, u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv. Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS, TEN jew AGEP bl-użu ta' moxifloxacin, it-trattament b'moxifloxacin m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda hin.

- **Sezzjoni 4.8**

SOC Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika

Frekwenza: rari hafna

Panċitopenija

SOC Disturbi fis-Sistema Endokrinatja

Frekwenza: rari hafna

Sindrome ta' sekrezzjoni mhux xieraq tal-ormon antidiuretiku (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

SOC Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni

Frekwenza: rari hafna

Koma ipoglicemika

SOC Disturbi Psikjatriċi

Frekwenza: rari

Delirju

Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' taħt il-Ġilda

Frekwenza: 'mhux magħrufa'

Pustulożi Eżantematuża Ġeneralizzata Akuta (AGEP, Acute Generalised Exanthematous Pustulosis)

SOC Disturbi Muskoluskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi

Frekwenza: 'mhux magħrufa'

Rabdomijolisi

[...]

Kien hemm każijiet rari ħafna tal-effetti sekondarji li ġejjin irrappurtati wara trattament bi fluoroquinolones oħrajn, li possibbilment jistgħu jseħħu wkoll waqt it-trattament b'moxifloxacin: żieda fil-pressjoni ta' ġol-kranju (inkluża *pseudotumor cerebri*), ipernatrimija, iperkalcemija, anemija emolitika, rabdomijolisi, reazzjonijiet ta' fotosensittività (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tieħu din il-mediċina

M'għandekx tieħu mediċini antibatterji li fihom fluoroquinolone/quinolone, inkluż [isem il-prodott], jekk qatt kellek xi reazzjoni avversa serja fil-passat meta ħadt quinolone jew fluoroquinolone. F'din is-sitwazzjoni, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu moxifloxacin

- **Jekk għandek id-dijabete għax jista' jkollok riskju ta' bidla fil-livelli taz-zokkor fid-demem b'moxifloxacin.**
- **Jekk qatt żviluppajt raxx sever fil-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-halgq wara li ħadt moxifloxacin.**

Meta tieħu moxifloxacin

- ~~Jekk tiżviluppa reazzjoni fil-ġilda jew infafet / tqaxxir tal-ġilda u/jew reazzjonijiet tal-mukuża (ara sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli) ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament qabel tkompli t-trattament.~~

Reazzjonijiet serji fil-ġilda

Reazzjonijiet serji fil-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide u pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis) ġew irrappurtati bl-użu ta' moxifloxacin.

- SJS/TEN fil-bidu jistghu jidhru bhala tikek hamranin li jixbhu bersall jew irqajja' tondi hafna drabi b'infafet ċentrali fil-parti prinċipali tal-ġisem. Barra dan, jista' jkun hemm ulċeri fil-halq, gerżuma, imnieher, ġenitali u għajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin). Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda hafna drabi jkunu preċeduti minn deni u/jew sintomi li jixbhu lill-influwenza. Ir-raxxijiet jistghu jimxu lejn tqaxxir mifruġ tal-ġilda u kumplikazzjonijiet li jkunu ta' periklu għall-hajja jew ikunu fatali.
- AGEP tidher fil-bidu tat-trattament bhala raxx aħmar, bil-qxur u mifruġ b'għoġiedi taħt il-ġilda u infafet flimkien ma' deni. L-iktar post komuni: il-biċċa l-kbira lokalizzat fejn il-ġilda tintena, fil-parti prinċipali tal-ġisem, u fl-estrematajiet ta' fuq.

Jekk tiżviluppa raxx serju jew xi sintomu ieħor tal-ġilda minn dawn, waqqaf it-tehid ta' moxifloxacin u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika minnufih.

[...]

- L-antibijotiċi fluoroquinolone jistghu jikkawżaw disturbi fiż-zokkor fid-demem, inkluż kemm tnaqqis taz-zokkor fid-demem taħt il-livelli normali (ipoglicemija) kif ukoll żieda fil-tal-livelli taz-zokkor fid-demem tiegħek 'l fuq mil-livelli normali (iperglicemija), jew tnaqqis tal-livelli taz-zokkor fid-demem tiegħek taħt il-livelli normali (ipoglicemija), li potenzjalment jwassal għal telf mis-sensi (ara sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli). F'pazjenti ttratti b'[isem il-prodott], disturbi fiż-zokkor fid-demem sehhu b'mod predominanti f'pazjenti diabetiċi anzjani li jirċievu trattament fl-istess ħin b'mediċini orali kontra d-dijabete li jibaxxu z-zokkor fid-demem (eż. sulfonilurea) jew bl-insulina. Telf mis-sensi minħabba tnaqqis sever taz-zokkor fid-demem (koma ipoglicemika) f'kazijiet severi (ara sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli) għe rrapportat. Jekk tbatu mid-dijabete, iz-zokkor fid-demem tiegħek għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni.

Sezzjoni 4

Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

L-**effetti sekondarji l-iktar serji** osservati waqt it-trattament b'[isem il-prodott] huma elenkati hawn taħt:

Jekk tinnota

[...]

- ~~bidliet fil-ġilda u fil-membrani mukużi bħal infafet bl-uġieħ fil-halq/imnieher jew fil-pene/vagina (sindrome ta' Stevens Johnson jew nekrolisi tossika tal-epidermide) (effetti sekondarji rari hafna, potenzjalment ta' theddida għall-hajja)~~
- Raxxijiet serji fil-ġilda inkluża is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Dawn jistghu jidhru bhala makuli hamranin li jixbhu bersall jew irqajja' tondi hafna drabi b'infafet ċentrali fil-parti prinċipali tal-ġisem, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-halq, griżmejn, imnieher, ġenitali u għajnejn u jistghu jiġu preċeduti minn deni u sintomi jixbhu lill-influwenza (effetti sekondarji rari hafna, potenzjalment ta' theddida għall-hajja)

- **Raxx mifruq ahmar, bil-qxur b'għoqiedi taħt il-ġilda u infafet flimkien ma' deni fil-bidu tat-trattament (pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta) (il-frekwenza ta' dan l-effett sekondarju hija 'mhux magħrufa')**
- **Sindrome assoċjat ma' tneħħija indebolita tal-ilma u livelli baxxi ta' sodium (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) (effett sekondarju rari hafna)**
- **Telf mis-sensi minħabba tnaqqis qawwi fil-livelli taz-zokkor fid-demm (koma ipoglicemika) (effett sekondarju rari hafna)**

[...]

- uġiġħ u nefha fit-tendons (tendinite) (effett sekondarju rari) jew tiċrit ta' tendon (effett sekondarju rari hafna)
- **dgħjufija, sensitività jew uġiġħ fil-muskoli u b'mod partikolari, jekk fl-istess hin, iħossok ma tiflaħx, ikollok temperatura għolja jew ikollok awrina skura. Dawn jistgħu jkunu kkawżati minn tifrik mhux normali tal-muskoli li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja u jista' jwassal għal problemi fil-kliewi (kundizzjoni msejha rabdomijolisi) (il-frekwenza ta' dan l-effett sekondarju hija 'mhux magħrufa')**

[...]

Effetti sekondarji oħra li ġew osservati waqt it-trattament b' moxifloxacin huma elenkati hawn taħt skont il-frekwenza tagħhom:

Rari hafna (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10,000) [...]

- **tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demm u tal-plejtlits (panċitopenija)**

[..]

Barra dan, kien hemm każijiet rari hafna tal-effetti sekondarji li ġejjin irrappurtati wara trattament b'antibijotiċi quinolone oħrajn, li possibbilment jistgħu jseħħu wkoll waqt it-trattament b'[isem il-prodott]: pressjoni għolja fil-kranju (sintomi jinkludu uġiġħ ta' ras, problemi fil-vista, inkluża vista mċajpra, "blind" spots, vista doppja, telf tal-vista), zieda fil-livelli ta' sodium fid-demm, zieda fil-livelli ta' calcium fid-demm, tip speċjali ta' għadd imnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija emolitika), ~~reazzjonijiet fil-muskoli bi ħsara fiċ-ċelluli tal-muskoli~~, zieda fis-sensittività tal-ġilda għad-dawl tax-xemx jew dawl UV.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Jannar /2020
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	15/03/2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14/05/2020