

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu)

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących moksyflokscyny (stosowanie ogólnoustrojowe), wnioski naukowe są następujące:

- Pancytopenia:

Spośród 32 przypadków po dopuszczeniu do obrotu zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH), kraj wiodący (LMS) uznał, że 1 przypadek z pozytywną reakcją po próbie odstawienia leku jest prawdopodobnie związany przyczynowo z moksyflokscyną, a w 19 przypadkach związek ten jest możliwy; w 7 z tych 19 przypadków rozpoznano pozytywną reakcję po próbie odstawienia leku. W 2 z 3 przypadków z badań klinicznych, LMS co najmniej podejrzewa związek przyczynowy. Pancytopenia jest wymieniona jako niepożądane działanie leku (NDL) w punkcie 4.8 ChPL cyprofloksacyny, lewofloksacyny i ofloksacyny. Aktualizacja informacji o produkcie (punkt 4.8 w ChPL i punkt 4 w ulotce dla pacjenta) w celu uwzględnienia pancytopenii jako NDL o częstości występowania „bardzo rzadko” zgodnie z wytyczną ChPL jest uzasadniona.

- Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP):

Spośród 5 zgłoszeń po dopuszczeniu do obrotu zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH) i literaturze, 3 uważa się za prawdopodobnie związane przyczynowo z moksyflokscyną, a 1 możliwie związany. W 2 z 3 przypadków prawdopodobnie związanych przyczynowo, AGEP ustąpiła po odstawieniu moksyflokscyny i terapii korygującej, zaś w 3 przypadku odnotowano pozytywną reakcję po próbie wznowienia leczenia. Nie zgłoszono żadnych przypadków z badań klinicznych. AGEP jest obecnie wymieniona jako niepożądane działanie leku (NDL) w punkcie 4.8 ChPL zarówno cyprofloksacyny, jak i ofloksacyny. Aktualizacja punktów 4.4 i 4.8 w ChPL oraz odpowiedniego punktu w Ulotce dla pacjenta w celu uwzględnienia AGEP zgodnie z brzmieniem zalecanym przez wytyczne SCAR oraz z częstością występowania „częstość nieznaną” jest uzasadniona.

- Śpiączka hipoglikemiczna:

Spośród 8 przypadków po dopuszczeniu do obrotu zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH), LMS uważa, że 6 przypadków jest możliwie związanych przyczynowo z moksyflokscyną. Dwa z tych 6 przypadków zakończyły się zgonem, a śpiączka hipoglikemiczna została uznana przez odpowiedniego zgłaszającego pracownika opieki zdrowotnej za jedyną przyczynę śmierci w każdym przypadku i za związaną ze stosowaniem moksyflokscyny. W obu przypadkach cukrzycy nie zgłaszano jako schorzenia współistniejącego. W jednym z 2 przypadków zidentyfikowanych w badaniach klinicznych, LMS co najmniej podejrzewa związek przyczynowy. W ramach ostatniej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) dla cyprofloksacyny (stosowanie ogólnoustrojowe), komitet PRAC i grupa koordynacyjna CMDh zaleciły aktualizację punktów 4.4 i 4.8 ChPL, aby uwzględnić śpiączkę hipoglikemiczną, co znajduje również odzwierciedlenie w punktach 4.4 i 4.8 ChPL oraz odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta leku lewofloksacyna i ofloksacyna. Aktualizacja informacji o produkcie (punkt 4.8 w ChPL i punkt 2 i 4 w Ulotce dla pacjenta) w celu uwzględnienia śpiączki hipoglikemicznej jako NDL o częstości występowania „bardzo rzadko” zgodnie z wytyczną ChPL jest uzasadniona.

- Majaczenie:

Spośród 369 przypadków majaczenia zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH), podmiot odpowiedzialny uznał, że w 30

potwierdzonych medycznie i ciężkich przypadkach nie wykazano alternatywnych wyjaśnień. LMS rozważa uzasadniony związek czasowy dla wszystkich 30 przypadków. W 5 z tych 30 przypadków odnotowano pozytywną reakcję po próbie odstawienia leku: w 3 z tych przypadków związek przyczynowy jest uważany za prawdopodobny, podczas gdy w pozostałych dwóch za możliwy. W czterech dodatkowych przypadkach po dopuszczeniu do obrotu zidentyfikowanych w literaturze, związek przyczynowy uważa się za możliwy. Ostatnio i w ramach procedury podziału pracy nad lewofloksacyną i ofloksacyną, zalecono, aby majaczenie oznaczono jako NDL w punkcie 4.8 odpowiedniej ChPL. Aktualizacja punktu 4.8 w ChPL w celu uwzględnienia majaczenia jako NDL o częstości występowania „rzadko” zgodnie z wytyczną ChPL jest uzasadniona.

- Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH):

Spośród 5 zgłoszeń (1 przypadek z badania klinicznego i 4 przypadki po dopuszczeniu do obrotu) zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH), LMS uważa, że związek przyczynowy w 1 przypadku po dopuszczeniu do obrotu jest prawdopodobny, a w pozostałych 3 przypadkach jest możliwy. W jednym z 4 przypadków odnotowano pozytywną reakcję po próbie odstawienia leku, a w pozostałych 3 SIADH ustąpił po odstawieniu moksyflokscyny i terapii korekcyjnej przy zastosowaniu roztworów soli fizjologicznej. Nie można wykluczyć związku przyczynowego w przypadku z badania klinicznego. W ramach ostatniej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) dla cyprofloksacyny (stosowanie ogólnoustrojowe) i lewofloksacyny (z wyjątkiem produktu dopuszczonego centralnie), komitet PRAC i grupa koordynacyjna CMDh zaleciły aktualizację informacji o produkcie dla cyprofloksacyny i odpowiednio lewofloksacyny, tak aby uwzględnić SIADH jako NDL. Aktualizacja informacji o produkcie (punkt 4.8 w ChPL i punkt 4 w Ulotce dla pacjenta) w celu uwzględnienia SIADH jako NDL o częstości występowania „bardzo rzadko” zgodnie z wytyczną ChPL jest uzasadniona.

- Rabdomioliza:

Spośród 40 zgłoszeń po dopuszczeniu do obrotu zidentyfikowanych łącznie w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego (MAH), LMS uważa, że 35 przypadków wykazuje uzasadniony związek czasowy. Jeden z tych 35 przypadków jest prawdopodobnie związany przyczynowo z moksyflokscyną, a 34 przypadki możliwie związane. W 8 z 35 przypadków odnotowano pozytywną reakcję po próbie odstawienia leku, a w jednym z nich również pozytywną reakcję po próbie wznowienia garenoksacyny. Rabdomioliza jest już wymieniona jako NDL w punkcie 4.8 ChPL lewofloksacyny, ofloksacyny i norfloksacyny. Sformułowania w informacjach o produkcie moksyflokscyny nie odzwierciedlają aktualnych dowodów, ponieważ stwierdzają, że rabdomioliza była zgłaszana tylko w przypadku „innych fluorochinolonów” (punkt 4.8). W związku z tym należy zaktualizować informacje o produkcie (punkt 4.8 w ChPL i punkt 4 w Ulotce dla pacjenta), tak aby przedstawiała rabdomiolizę jako możliwe NDL moksyflokscyny o częstości występowania „częstość nieznaną”.

W związku z tym, w świetle danych przedstawionych w zweryfikowanym raporcie PSUR, komitet PRAC uznał, że zmiany informacji o produktach leczniczych zawierających moksyflokscynę do stosowania ogólnoustrojowego są uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących moksyflokscyny (stosowanie ogólnoustrojowe) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego moksyflokscynę (stosowanie ogólnoustrojowe) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych o produkcie.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych wspólną oceną PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające moksyflokscynę (stosowanie ogólnoustrojowe) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawca/podmioty odpowiedzialne w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- punkt 4.4

Poważne pęcherzowe reakcje skórne

Podczas stosowania moksyfloksacyny zgłaszano przypadki pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności skontaktowania się z lekarzem bezpośrednio przed kontynuowaniem leczenia, jeśli wystąpią reakcje skórne i/lub na śluzówce.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas stosowania moksyfloksacyny zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN: określana również jako zespół Lyella), zespół Stevensa Johnsona (ang. Stevens Johnson syndrome, SJS) i ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). W momencie zlecenia leku należy informować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i należy ściśle monitorować ich stan. W przypadku pojawienia się objawów wskazujących na takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie moksyfloksacyny i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli w czasie stosowania moksyfloksacyny u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub AGEP, u pacjenta nie można wznowić leczenia moksyfloksacyną w żadnym momencie.

- punkt 4.8

Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Częstość występowania: bardzo rzadko

Pancytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Częstość występowania: bardzo rzadko

Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)

Zaburzenia przemiany materii i odżywiania wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Częstość występowania: bardzo rzadko

Śpiączka hipoglikemiczna

Zaburzenia psychiczne wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Częstość występowania: rzadko

Majaczenie

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Częstość występowania: częstość nieznana

Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Częstość występowania: częstość nieznana

Rabdomioliza

[...]

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych zgłaszanych po leczeniu innymi fluorochinolonami, które mogą również wystąpić podczas leczenia moksyflokscyną: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (w tym guz rzekomy mózgu), hipernatremia, hiperkalcemia, niedokrwistość hemolityczna, ~~rabdomioliza~~, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zażyciem leku

Pacjenci, u których wcześniej wystąpiły dowolne poważne reakcje niepożądane podczas stosowania chinolonu lub fluorochinolonu, nie powinni przyjmować leków przeciwbakteryjnych z grupy leków fluorochinolonowych/chinolonowych, w tym [nazwa produktu]. W takiej sytuacji należy jak najszybciej poinformować swojego lekarza.

Należy skonsultować się ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania moksyflokscyny

- **Jeśli pacjent ma cukrzycę, ponieważ podczas stosowania moksyflokscyny może wystąpić ryzyko zmiany stężenia cukru we krwi.**
- **Jeśli po przyjęciu moksyflokscyny u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, powstawały pęcherze i (lub) owrzodzenie jamy ustnej.**

Podczas przyjmowania moksyflokscyny

- ~~Jeśli wystąpi reakcja skórna lub pęcherze/łuszczenie się skóry i/lub reakcje dotyczące błon śluzowych (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane) należy skontaktować się z lekarzem bezpośrednio przed kontynuowaniem leczenia.~~

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania moksyflokscyny zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (TEN) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP).

- **Zespoły SJS/TEN może początkowo mieć postać czerwonych plamek o wyglądzie tarczy strzelniczej lub okrągłych plam, często z pęcherzami na tułowiu. Mogą również**

wystąpić owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach (zaczerwienione i opuchnięte oczy). Wystąpienie takich ciężkich wysypek skórnych jest często poprzedzone gorączką i (lub) objawami grypopodobnymi. Wysypki mogą przekształcić się w uogólnione złuszczenie skóry i zagrażające życiu powikłania lub prowadzić do zgonu.

- Wysypka AGEP pojawia się na początku leczenia w postaci czerwonej, łuszczącej się, ogólnej wysypki z guzkami pod skórą oraz pęcherzami i z towarzyszącą gorączką. Najczęstsze miejsce występowania: zlokalizowana głównie na fałdach skóry, tułowiu i kończynach górnych.

W razie wystąpienia ciężkiej wysypki lub dowolnych z tych objawów skórnych, należy przerwać stosowanie moksyflokscyny i skontaktować się z lekarzem lub natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.

[...]

- Antybiotyki z grupy fluorochinolonów mogą powodować ~~zakłócenia w poziomie cukru we krwi, w tym zarówno obniżenie poziomu cukru do poziomu poniżej prawidłowego (hipoglikemia) oraz zwiększenie poziomu cukru we krwi do poziomu powyżej prawidłowego (hiperglikemia)~~ lub zmniejszenie poziomu cukru we krwi do poziomu poniżej prawidłowego (hipoglikemia), co może ewentualnie doprowadzić do utraty przytomności (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). U pacjentów leczonych [nazwa produktu] zaburzenia poziomów cukru we krwi występowały głównie u osób w podeszłym wieku z cukrzycą przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe, które obniżają poziom cukru we krwi (np. sulfonilomocznik) lub insulinę. Zgłaszano przypadki utraty przytomności spowodowane znacznym obniżeniem poziomu cukru we krwi (śpiączka hipoglikemiczna) w ciężkich przypadkach (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). W przypadku osób chorych na cukrzycę należy uważnie monitorować poziom cukru we krwi.

Punkt 4

Możliwe działania niepożądane

Tak jak w przypadku wszystkich leków, ten lek może wywoływać działania niepożądane, chociaż nie u wszystkich osób.

Poniżej wymieniono **najpoważniejsze działania niepożądane** obserwowane podczas leczenia [nazwa produktu]:

W przypadku zaobserwowania

[...]

- ~~zmian na skórze i błonach śluzowych, takich jak bolesne pęcherze w jamie ustnej/nosie lub na penisie/w pochwie (zespół Stevensa Johnsona lub martwica toksyczo-rozplywna naskórka) (bardzo rzadkie działania niepożądane, potencjalnie zagrażające życiu)~~
- Ciężka wysypka skórna, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczo-rozplywna naskórka. Może mieć postać czerwonych plamek o wyglądzie tarczy strzelniczej lub okrągłych plam, często z pęcherzami na tułowiu, złuszczonej skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, narządach płciowych i oczach, i może być poprzedzona gorączką i objawami grypopodobnymi (bardzo rzadkie działania niepożądane, potencjalnie zagrażające życiu)

- Czerwona, łuszcząca się, uogólniona wysypka z guzkami pod skórą i pęcherzami, której na początku leczenia towarzyszy gorączka (ostra uogólniona osutka kropkowa) (częstość występowania tego działania niepożądanego to „częstość nieznana”)
- Zespół związany z zaburzeniem wydalania wody i niskim poziomem sodu (SIADH) (bardzo rzadkie działanie niepożądane)
- Utrata przytomności z powodu znacznego zmniejszenia poziomu cukru we krwi (śpiączka hipoglikemiczna) (bardzo rzadkie działanie niepożądane)

[...]

- ból i obrzęk ścięgien (zapalenie ścięgien) (rzadkie działanie niepożądane) lub zerwanie ścięgien (bardzo rzadkie działanie niepożądane)
- osłabienie, tkliwość lub ból mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu złe samopoczucie, wysoka temperatura lub ciemne zabarwienie moczu. Może to być spowodowane nieprawidłowym rozpadem tkanki mięśniowej, co może zagrażać życiu i prowadzić do problemów z nerkami (schorzenie znane jako rabdomioliza) (częstość występowania tego działania niepożądanego to „częstość nieznana”)

[...]

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane obserwowane podczas leczenia moksycykliną, według prawdopodobieństwa ich wystąpienia:

Bardzo rzadkie (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 000 osób) [...]

- zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)

[..]

Ponadto zgłaszano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych po leczeniu innymi antybiotykami z grupy leków chinolonowych, które mogą również wystąpić podczas leczenia produktem [nazwa produktu]: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (objawy obejmują ból głowy, problemy z widzeniem, w tym niewyraźne widzenie, „ślepe” punkty, podwójne widzenie, utrata wzroku), podwyższony poziom sodu we krwi, podwyższony poziom wapnia we krwi, obniżona liczba określonego rodzaju czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna), ~~reakcje mięśni z uszkodzeniem komórek mięśniowych~~, zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne lub promieniowanie UV.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczeń/2020
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15. marca 2020
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14.maja 2020