

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para moxifloxacina (uso sistémico), as conclusões científicas são as seguintes:

- Pancitopénia:

Dos 32 casos pós-comercialização identificados cumulativamente, pós-comercialização, na base de dados de segurança do titular de AIM, 1 caso com suspensão positiva é considerado pelo EMR como provavelmente associado, com causalidade, à moxifloxacina e 19 casos possivelmente; em 7 desses 19 casos, foi reconhecida uma suspensão positiva. Para 2 dos 3 casos de ensaios clínicos, a associação causal é considerada pelo menos suspeita pelo EMR. A pancitopénia é uma RAM listada na secção 4.8 do RCM da ciprofloxacina, levofloxacina e ofloxacina. É necessária uma atualização das informações do produto (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) para refletir a pancitopénia como RAM com frequência “muito raros”, de acordo com as diretrizes do RCM.

- AGEP:

Dos 5 relatórios pós-comercialização identificados cumulativamente na base de dados e na literatura de segurança do titular de AIM, 3 são considerados, provavelmente, causalmente associados à moxifloxacina e 1 possivelmente. Em 2 dos 3 casos com provável associação causal, a AGEP foi resolvida após a descontinuação da moxifloxacina mais terapia corretiva e no 3º foi registada uma nova suspensão positiva. Não foram relatados casos de ensaios clínicos. A AGEP está atualmente listada como uma RAM na secção 4.8 do RCM da ciprofloxacina e ofloxacina. Justifica-se uma atualização das secções 4.4 e 4.8 do RCM e da respetiva secção do FI para refletir a AGEP de acordo com a redação recomendada pelo Guia de SCARs e com a frequência “desconhecida”.

- Coma Hipoglicémico:

Dos 8 casos pós-comercialização identificados cumulativamente na base de dados de segurança do titular de AIM, 6 são considerados pelo EMR como possivelmente associados causalmente à moxifloxacina. Dois desses 6 casos terminaram fatalmente e o coma hipoglicémico foi considerado pelo respetivo Profissional de Saúde como uma causa de morte em cada caso e relacionada ao uso de moxifloxacina. Nos dois casos, diabetes não foi relatada como condição concomitante. A associação causal em um dos 2 casos identificados em ensaios clínicos é considerada pelo menos suspeita pelo EMR. No quadro do último PSUSA para ciprofloxacina (uso sistémico), o PRAC e o CMDh recomendaram uma atualização das secções 4.4 e 4.8 do RCM para refletir o coma hipoglicémico, o que também é refletido nas secções 4.4 e 4.8 do RCM e nas respetivas secções do FI da levofloxacina e ofloxacina. É necessária uma atualização das informações do produto (secção 4.8 do RCM e secções 2 e 4 do FI) para refletir o coma hipoglicémico como RAM com frequência “muito raros”, de acordo com as diretrizes do RCM.

- Delírio:

Dos 369 casos de delírio identificados cumulativamente na base de dados de segurança do titular de AIM, 30 casos confirmados e clinicamente graves foram considerados pelo titular de AIM como não apresentando uma explicação alternativa. O EMR considera uma relação de tempo razoável para todos os 30 casos. Em 5 desses 30 casos, foi registada uma suspensão positiva: em 3 desses casos a associação causal é considerada provável, enquanto nos outros dois, possível. Em quatro casos adicionais pós-comercialização da literatura, a associação causal é considerada possível. Recentemente, e no quadro do procedimento de partilha de trabalho para levofloxacina e ofloxacina, o delírio foi recomendado para ser incluído como uma RAM na secção 4.8 do respetivo RCM. É necessária uma atualização da secção 4.8 do

RCM para refletir o delírio como RAM com frequência “raros”, de acordo com as diretrizes do RCM.

- SIADH:

Dos 5 relatórios (1 caso de estudo clínico e 4 de pós-comercialização) identificados cumulativamente na base de dados de segurança do titular de AIM, 1 caso de pós-comercialização é considerado pelo LMS de provável associação causal, enquanto nos 3 casos de pós-comercialização restantes, possível. Em um dos quatro casos, uma suspensão positiva foi registada e nos 3 SIADH restantes resolvidos após a descontinuação da moxifloxacina mais terapia corretiva com soluções salinas. A associação causal no caso de ensaios clínicos não pode ser excluída. No quadro do último PSUSA para ciprofloxacina (uso sistémico) e levofloxacina (exceto para o produto autorizado centralmente), o PRAC e o CMDh recomendaram a atualização das informações sobre o produto da ciprofloxacina e da levofloxacina, respetivamente, para refletir a SIADH como RAM. É necessária uma atualização das informações do produto (secção 4.8 do RCM e secção 4 do FI) para refletir o SIADH como RAM com frequência “muito raros”, de acordo com as diretrizes do RCM.

- Rabdomiólise:

Dos 40 relatórios pós-comercialização identificados cumulativamente na base de dados de segurança do titular de AIM, 35 são considerados pelo EMR apresentado uma relação de tempo razoável. Um desses 35 casos, provavelmente, está associado causalmente à moxifloxacina e 34 possivelmente. Em 8 dos 35 casos, foi registado uma suspensão positiva e, em um deles, uma suspensão positiva com garenoxacina. A rabdomiólise já está rotulada como RAM na secção 4.8 do RCM de levofloxacina, ofloxacina e norfloxacina. O texto nas informações do produto da moxifloxacina não reflete as evidências atuais, pois afirma que a rabdomiólise foi relatada apenas para “outras fluoroquinolonas” (secção 4.8). Portanto, as informações do produto (secção 4.8 do RCM e secção 4 do PL) devem ser atualizadas para apresentar a rabdomiólise como uma possível RAM de moxifloxacina com frequência “desconhecida”.

Portanto, tendo em vista os dados apresentados no PSUR revisto, o PRAC considerou que eram necessárias alterações nas informações do medicamento contendo moxifloxacina para uso sistémico.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a moxifloxacina (uso sistémico), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) moxifloxacina (uso sistémico) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contém moxifloxacina (uso sistémico) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.4**

~~Reações bolhosas graves da pele~~

~~Foram notificados casos de reações bolhosas da pele, como síndrome de Stevens Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, com moxifloxacina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico antes de continuar o tratamento se ocorrerem reações cutâneas e/ou da mucosa.~~

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo necrólise epidérmica tóxica (TEN; também conhecida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SJS) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), que pode causar risco de vida ou ser fatal, foram relatados com moxifloxacina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, a moxifloxacina deve ser interrompida imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado. Se o doente desenvolveu uma reação grave, como SJS, TEN ou AGEP, com o uso de moxifloxacina, o tratamento com moxifloxacina não deve ser reiniciado nesse doente em nenhum momento.

- **Secção 4.8**

CSO Doenças do sangue e sistema linfático

Frequência: Muito raros

Pancitopénia

CSO Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequência: Muito raros

Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)

CSO Doenças do metabolismo e nutrição

Frequência: Muito raros

Coma hipoglicémico

CSO Perturbações do foro psiquiátrico

Frequência: Raros

Delírio

CSO Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência: Desconhecida

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP)

CSO Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência: Desconhecida

Rabdomiólise

[...]

Muito raramente, ocorreram casos dos seguintes efeitos secundários notificados após o tratamento com outras fluoroquinolonas, que possivelmente também podem ocorrer durante o tratamento com moxifloxacina: aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, rabdomiólise, reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4).

Folheto Informativo

Secção 2

Advertências e precauções

Antes de tomar este medicamento

Não deve tomar antibióticos do grupo das fluoroquinolonas/quinolonas, incluindo Avelox, se tiver tido qualquer reação adversa grave no passado quando tomou uma quinolona ou fluoroquinolona. Nesta situação, deve informar seu médico o mais rapidamente possível.

Fale com o seu médico antes de tomar moxifloxacina

- **Se é diabético porque pode experienciar um risco de alteração nos níveis de açúcar no sangue com moxifloxacina.**
- **Se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e / ou feridas na boca após tomar moxifloxacina.**

Ao tomar moxifloxacina

- ~~Se tiver uma reação da pele ou bolhas e/ou descamação da pele e/ou reações da mucosa (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis) contacte o seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento.~~

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) foram relatadas com o uso de moxifloxacina.

- **SJS / RTE podem aparecer inicialmente como manchas avermelhadas ou manchas circulares, geralmente com bolhas centrais no tronco. Além disso, podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Essas erupções cutâneas graves são frequentemente precedidas de febre e/ou sintomas**

semelhantes aos da gripe. As erupções cutâneas podem evoluir para descamação generalizada da pele e complicações com risco de vida ou serem fatais.

- A AGEP aparece no início do tratamento como uma erupção cutânea vermelha e escamosa generalizada, com inchaços sob a pele e bolhas acompanhadas de febre. Locais mais comuns: localizado principalmente nas dobras da pele, tronco e extremidades superiores.

Se desenvolver uma erupção cutânea grave ou outro sintoma cutâneo, pare de tomar moxifloxacina e entre em contato com seu médico ou procure atendimento médico imediatamente.

[...]

- Antibióticos do grupo das fluoroquinolonas podem causar alterações do açúcar no sangue, incluindo uma diminuição do açúcar no sangue abaixo dos níveis normais (hipoglicemia) ou um aumento do seu açúcar no sangue acima dos níveis normais (hiperglicemia) ou diminuição do seu açúcar no sangue abaixo dos níveis normais (hipoglicemia), potencialmente levando a perda de consciência (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis). Em doentes tratados com Avelox, as alterações do açúcar do sangue ocorreram predominantemente em doentes diabéticos idosos em tratamento simultâneo com antidiabéticos orais que diminuem o açúcar no sangue (ex.: sulfonilureia) ou insulina. Foi comunicada perda de consciência devido à redução severa do açúcar no sangue (coma hipoglicémico) em casos graves (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis). Se sofre de diabetes, o seu nível de açúcar no sangue deve ser cuidadosamente monitorizado.

Secção 4

Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os **efeitos secundários mais graves** observados durante o tratamento com Avelox estão mencionados abaixo:

Caso note

[...]

- ~~alterações da pele e das membranas mucosas, como bolhas dolorosas na boca/nariz ou no pénis/vagina (síndrome de Stevens Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) (efeitos secundários muito raros, com potencial risco de vida)~~
- Erupções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Podem aparecer como máculas avermelhadas ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (efeitos secundários muito raros, potencialmente fatais)
- Uma erupção cutânea generalizada e escamosa, vermelha, com inchaços sob a pele e bolhas acompanhadas de febre no início do tratamento (pustulose exantemática aguda generalizada) (a frequência desse efeito secundário é “desconhecida”)
- Síndrome associada à diminuição da excreção de água e baixos níveis de sódio (SIADH) (efeito secundário muito raro)

- **Perda de consciência devido a grave diminuição dos níveis de açúcar no sangue (coma hipoglicêmico) (efeito secundário muito raro)**

[...]

- dor e inchaço dos tendões (tendinite) (efeito secundário raro) ou uma rutura do tendão (efeito secundário muito raro)
- **fraqueza muscular, sensibilidade ou dor e, particularmente, se ao mesmo tempo se sentir mal, tiver uma temperatura alta ou urina escura. Podem ser causados por uma rutura muscular anormal que pode ser fatal e levar a problemas renais (uma condição chamada rabdomiólise) (a frequência desse efeito secundário é “desconhecida”)**

[...]

Outros efeitos secundários que têm sido observados durante o tratamento com Avelox estão mencionados abaixo de acordo com a sua frequência:

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) [...]

- **diminuição do número de glóbulos vermelhos e brancos e plaquetas (pancitopénia)**

[..]

Além disso, têm sido notificados casos muito raros dos seguintes efeitos secundários após o tratamento com outros antibióticos do grupo das quinolonas, que poderão possivelmente também ocorrer durante o tratamento com Avelox: pressão elevada no crânio (os sintomas incluem dor de cabeça, problemas visuais, incluindo visão turva, pontos “cegos”, visão dupla, perda de visão), aumento dos níveis de sódio no sangue, aumento de níveis de cálcio no sangue, diminuição da contagem de um tipo particular de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica), ~~reações musculares com lesão das células musculares,~~ aumento da sensibilidade da pele à luz solar ou luz UV.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Janeiro/2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15/03/2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14/05/2020