

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru moxifloxacină (utilizare sistemică), concluziile științifice sunt următoarele:

- Pancitopenie:

Dintre cele 32 de cazuri identificate cumulativ după punerea pe piață în baza datelor de siguranță a DAPP, LMS consideră că 1 caz cu îmbunătățirea reacției odată cu întreruperea administrării medicamentului este probabil asociat cauzal cu moxifloxacină și 19 cazuri sunt posibil asociate cauzal cu moxifloxacină; în 7 dintre aceste 19 cazuri a putut fi identificată o îmbunătățire a reacției odată cu întreruperea tratamentului. Pentru 2 din cele 3 cazuri din studiile clinice, asocierea cauzală este considerată cel puțin suspectată de către LMS. Pancitopenia este o reacție adversă listată la pct. 4.8 din RCP de ciprofloxacină, levofloxacină și ofloxacină. Se justifică o actualizare a informațiilor despre produs (RCP la pct. 4.8 și Prospect la pct. 4) pentru a reflecta pancitopenia ca reacție adversă cu frecvența „foarte rară” în conformitate cu RCP.

- Pustuloza exantematica acuta generalizata (AGEP - Acute generalized exanthematous pustulosis):

Din cele 5 rapoarte după punerea pe piață identificate cumulativ în baza datelor de siguranță a DAPP și literatura de specialitate, 3 sunt considerate probabil asociate cauzal cu moxifloxacină și 1 posibil cauzal cu moxifloxacină. În 2 din cele 3 cazuri cu asociere cauzală probabilă, AGEP s-a rezolvat după întreruperea moxifloxacinăi plus terapie corectivă și în al treilea caz a fost înregistrată reapariția reacției la reexpunere. Nu au fost raportate cazuri din studiile clinice. AGEP este în prezent listat ca reacție adversă la pct. 4.8 din RCP atât pentru ciprofloxacină cât și pentru ofloxacină. Se justifică o actualizare a pct. 4.4 și 4.8 din RCP și a secțiunii respective din prospect pentru a reflecta AGEP în conformitate cu formularea recomandată de Ghidul SCAR și cu frecvența „necunoscută”.

- Comă hipoglicemică:

Dintre cele 8 cazuri identificate cumulativ după punerea pe piață în baza datelor de siguranță a DAPP, 6 sunt considerate de LMS ca fiind posibil asociate cauzal cu moxifloxacină. Două dintre aceste 6 cazuri au avut deznodământ letal, iar coma hipoglicemică a fost considerată de profesionistul din domeniul sănătății care a raportat reacțiile ca fiind una dintre cauzele de deces în fiecare caz și ca fiind în legătură cu utilizarea de moxifloxacină. În ambele cazuri diabetul nu a fost raportat ca fiind o afecțiune concomitentă. Asocierea cauzală într-unul din cele 2 cazuri identificate din studiile clinice este considerată cel puțin suspectată de LMS. În cadrul ultimului PSUSA pentru ciprofloxacină (utilizare sistemică), PRAC și CMDh au recomandat o actualizare a pct. 4.4 și 4.8 din RCP pentru a reflecta coma hipoglicemică, care este reflectată și la pct. 4.4 și 4.8 din RCP și punctele respective ale prospectului atât pentru levofloxacină cât și pentru ofloxacină. Se justifică o actualizare a Informațiilor despre Produs (RCP pct. 4.8 și prospect pct. 2 și 4) pentru a reflecta coma hipoglicemică ca reacție adversă cu frecvența „foarte rară” în conformitate cu ghidul privind RCP.

- Delir:

Din cele 369 de cazuri de delir identificate cumulativ în baza datelor de siguranță a DAPP, 30 de cazuri confirmate medical și cazuri grave au fost considerate de către DAPP că nu prezintă explicații alternative. LMS consideră o relație de timp rezonabilă pentru toate cele 30 de cazuri. În 5 din aceste 30 de cazuri a fost înregistrată o îmbunătățire a reacției odată cu întreruperea administrării medicamentului; în 3 dintre aceste cazuri, asocierea cauzală este considerată probabilă, în timp ce în celelalte două este posibilă. În patru cazuri suplimentare

raportate după punere pe piață din literatură, asocierea cauzală este considerată posibilă. Recent și în cadrul procedurii worksharing pentru levofloxacină și ofloxacină, delirul a fost recomandat să fie marcat ca reacție adversă la pct. 4.8 din respectivul RCP. Este necesară o actualizare a pct. 4.8 din RCP pentru a reflecta delirul ca reacție adversă cu frecvență „rară”, în conformitate cu recomandările RCP.

- Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion):

Din cele 5 rapoarte (1 caz de studiu clinic și 4 din rapoartele după punerea pe piață) identificate cumulativ în baza datelor de siguranță a DAPP, 1 caz raportat după punerea pe piață este considerat de LMS ca asociere cauzală probabilă, în timp ce în celelalte 3 cazuri raportate după punerea pe piață sunt considerate posibile. În unul din cele 4 cazuri a fost înregistrată o îmbunătățire a reacției odată cu întreruperea administrării și în celelalte 3 SIADH s-a rezolvat după întreruperea tratamentului cu moxifloxacină plus terapie corectivă cu soluții saline. Asocierea cauzală în cazul studiilor clinice nu poate fi exclusă. În cadrul ultimului PSUSA pentru ciprofloxacină (utilizare sistemică) și pentru levofloxacină (cu excepția produsului autorizat centralizat), PRAC și CMDh au recomandat actualizarea informațiilor despre produs pentru ciprofloxacină și respectiv levofloxacină pentru a reflecta SIADH ca reacție adversă. Se justifică o actualizare a informațiilor despre produs (pct. 4.8 din RCP și pct. 4 din prospect) pentru a reflecta SIADH ca reacție adversă cu frecvența „foarte rară”, în conformitate cu ghidul RCP.

- Rabdomioliză:

Dintre cele 40 de rapoarte post-marketing identificate cumulativ în baza datelor de siguranță a DAPP, 35 sunt considerate de către LMS că arată o relație rezonabilă în timp. Unul dintre aceste 35 de cazuri este probabil asociat cauzal cu moxifloxacină și eventual 34 sunt posibil asociate cu moxifloxacină. În 8 din cele 35 de cazuri s-a înregistrat o îmbunătățire a reacției odată cu întreruperea administrării, iar în unul dintre ele, de asemenea, o reapariție a reacției la reexpunerea la garenoxacină. Rabdomioliza este deja menționată ca reacție adversă la pct. 4.8 din RCP al levofloxacinei, ofloxacinei și norfloxacinei. Formularea din Informațiile despre Produs a moxifloxacinei nu reflectă dovezile actuale, deoarece afirmă că rabdomioliza a fost raportată doar pentru „alte fluorochinolone” (pct. 4.8). Prin urmare, informațiile despre produs (pct. 4.8 din RCP și pct. 4 din Prospect) trebuie actualizate pentru a prezenta rabdomioliza ca o posibilă reacție adversă la moxifloxacină, cu frecvența „necunoscută”.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS revizuit, PRAC a considerat că sunt necesare modificări ale Informațiilor despre Produse pentru medicamentele care conțin moxifloxacină pentru utilizare sistemică.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru moxifloxacină (utilizare sistemică), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin moxifloxacină (utilizare sistemică) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin moxifloxacină (utilizare sistemică) sau care fac

obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

• Punctul 4.4

~~Reacții cutanate buloase serioase~~

~~În timpul administrării moxifloxacinăi s-au raportat cazuri de reacții cutanate buloase de tipul sindromului Stevens Johnson sau necrolizei epidermice toxice (vezi pct. 4.8).~~

~~Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului înainte de a continua tratamentul, dacă apar reacții cutanate și/sau mucose.~~

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv necroliza epidermică toxică (TEN: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindromul Stevens Johnson (SJS) și Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale, au fost raportate cu moxifloxacină (vezi pct. 4.8). În momentul prescripției, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, moxifloxacină trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau AGEP, cu utilizarea de moxifloxacină, tratamentul cu moxifloxacină nu trebuie reinițiat la acest pacient în niciun moment.

• Punctul 4.8

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Tulburări hematologice și limfatice

Frecvența: foarte rare

Pancitopenie

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Tulburări endocrine

Frecvența: foarte rare

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvența: foarte rare

Comă hipoglicemică

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Tulburări psihice

Frecvența: rare

Delir

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvența: necunoscută

Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP)

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme: Tulburări ale țesutului musculo-scheletic, conjunctiv și osos

Frecvența: necunoscută

Rabdomioliză

[...]

Au fost cazuri foarte rare ale următoarelor reacții adverse raportate după tratamentul cu alte fluorochinolone, care pot, de asemenea, să apară în timpul tratamentului cu moxifloxacină: presiune intracraniană crescută (incluzând pseudotumor cerebri), hipernatriemie, hipercalcemie, anemie hemolitică, ~~rabdomioliză~~, reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4).

Prospect

Punctul 2

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament

Nu trebuie să luați medicamente antibacteriene care conțin fluorochinolone/chinolone, inclusiv [nume medicament], dacă în trecut ați manifestat vreo reacție adversă gravă atunci când ați luat un medicament care conține chinolone sau fluorochinolone. În această situație, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Înainte să luați moxifloxacină adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Dacă aveți diabet deoarece puteți prezenta un risc de modificare a valorilor zahărului din sânge atunci când luați moxifloxacină.**
- **Dacă ați avut vreodată o erupție cutanată severă sau descuamare, vezicule și / sau dureri bucale după ce ați luat moxifloxacină.**

Aveți grijă deosebită când luați moxifloxacină

- ~~Dacă aveți o reacție la nivelul pielii sau vezicule și/sau descuamări ale pielii și/sau reacții mucosale (vezi pct. 4) adresați-vă imediat medicului înainte de a continua tratamentul;~~

Reacții grave ale pielii

Reacțiile grave ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP) au fost raportate odată cu utilizarea de moxifloxacină.

- **SJS/TEN pot apărea pe trunchi inițial ca pete roșiatice asemănătoare unor pete sau pete circulare adesea cu vezicule centrale. De asemenea, pot apărea ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt adesea precedate de febră și / sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile cutanate**

pot progresa spre descumarea răspândită a pielii și complicații care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

- AGEP apare la inițierea tratamentului ca o erupție roșie, solzoasă, răspândită cu umflături sub piele și vezicule, însoțită de febră. Locația cea mai frecventă: localizată în principal pe pliurile pielii, trunchi și extremități superioare.

Dacă dezvoltăți o erupție cutanată sau una dintre aceste simptome ale pielii, încetați să mai luați moxifloxacină și contactați medicul sau solicitați imediat asistență medicală.

[...]

- Antibioticele fluorochinolone pot provoca tulburări ale zahărului din sânge, atât o scădere a zahărului din sânge sub nivelurile normale (hipoglicemie), cât și o creștere a valorilor dumneavoastră de zahăr din sânge peste nivelurile normale (hiperglicemie), sau scăderea valorilor dumneavoastră de zahăr din sânge sub valorile normale (hipoglicemie) cu potențial de pierdere a conștienței (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). La pacienții tratați cu Avelox, tulburări ale zahărului din sânge au avut loc în special la pacienții vârstnici diabetici care primesc tratament concomitent cu medicamente antidiabetice orale, care scad glucoza din sânge (de exemplu sulfoniluree) sau insulina. A fost raportată pierderea conștienței din cauza scăderii severe a nivelului de zahăr din sânge (comă hipoglicemică) în cazuri severe (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile). Dacă suferiți de diabet zaharat, nivelul zahărului din sânge trebuie monitorizat cu atenție;

Punctul 4

Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost observate următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu Avelox.

Dacă observați

[...]

- ~~modificări la nivelul pielii și mucoaselor, cum este apariția de vezicule dureroase în gură/nas sau la nivelul penisului/vaginului, sindrom Stevens Johnson sau necroliză epidermică toxică);~~
- Erupții grave la nivelul pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. Acestea pot apărea ca macule roșiatice asemănătoare cu o țintă sau platură circulare, adesea cu vezicule centrale pe trunchi, descumarea pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (efecte secundare foarte rare, pot pune viața în pericol)
- Erupție roșie, solzoasă, cu umflături sub piele și vezicule însoțite de febră la inițierea tratamentului (pustuloză exantematică generalizată acută) (frecvența acestei reacții adverse este necunoscută)
- Sindrom asociat cu tulburări de excreție de apă afectată niveluri scăzute de sodiu (SIADH) (reacție adversă foarte rară)
- Pierderea conștienței din cauza scăderii severe a nivelurilor de zahăr din sânge (comă hipoglicemică) (reacție adversă foarte rară)

[...]

- durere și inflamație a tendoanelor (tendinită) (reacții adverse rare) sau ruptură de tendon (reacții adverse rare)
- **slăbiciune musculară, sensibilitate sau durere și în special, dacă, în același timp, vă simțiți rău, aveți o temperatură ridicată sau aveți urină închisă la culoare. Pot fi cauzate de o tulburare anormală a mușchilor care poate pune viața în pericol și poate duce la probleme renale (o afecțiune numită rabdomioliză) (frecvența acestei reacții adverse este „necunoscută”)**

[...]

Alte reacții adverse care au fost observate în timpul tratamentului cu moxifloxacină sunt menționate mai jos în funcție de frecvența acestora:

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane) [...]

- **scădere a numărului de celule roșii și albe din sânge (pancitopenie)**

[..]

De asemenea, au fost foarte rare cazuri de apariție a următoarelor reacții adverse raportate după tratamentul cu alte chinolone și care ar putea să apară în timpul tratamentului cu [nume medicament]: tensiune intracraniană crescută (simptomele includ durere de cap tulburări de vedere, incluzând vedere încețoșată, puncte “oarbe”, vedere dublă, pierderea vederii), valori crescute ale sodiului în sânge, valori crescute ale calciului în sânge, distrugerea crescută a globulelor roșii sanguine (anemie hemolitică), reacții musculare cu ~~reacții musculare cu distrugerea celulelor musculare~~, sensibilitate crescută a pielii la lumina solară sau ultravioletă.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15/03/2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	15/05/2020