

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre moxifloxacín (na systémové použitie) sú vedecké závery nasledovné:

- Pancytopenia:

Z 32 kumulatívnych prípadov z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii, je podľa LMS 1 prípad s pozitívnou dechallenge (ústup príznakov po ukončení podávania lieku) pravdepodobne kauzálne súvisiaci s moxifloxacínom a 19 prípadov možno kauzálne súvisiacich; u 7 z týchto 19 prípadov bola rozpoznateľná pozitívna dechallenge. V 2 z 3 prípadov z klinických skúšaní je kauzálna súvislosť považovaná LMS za minimálne podozrivú. Pancytopenia je uvedená v zozname nežiaducich účinkov v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov (SmPC) obsahujúcich ciprofloxacín, levofloxacín a ofloxacín. Je potrebná aktualizácia informácií o liekoch (časť 4.8 SmPC a časť 4 písomnej informácie pre používateľa (PIL)) pridaním pancytopenie do časti nežiaducich účinkov s frekvenciou výskytu „veľmi zriedkavé“, v súlade s odporúčaniami pre tvorbu SmPC.

- Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP):

Z 5 kumulatívnych hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii a v literatúre, sú 3 hlásenia považované za pravdepodobne kauzálne súvisiace s moxifloxacínom a 1 hlásenie za možno kauzálne súvisiace. V 2 z 3 prípadov s pravdepodobnou kauzálnou súvislosťou, AGEP ustúpila po vysadení moxifloxacínu v kombinácii s korekčnou terapiou a v treťom prípade bola zaznamenaná pozitívna rechallenge (opätovný výskyt príznakov po opätovnom podaní lieku). V klinických skúšaní neboli hlásené žiadne prípady. AGEP je v súčasnosti uvedená v zozname nežiaducich účinkov v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich ciprofloxacín a ofloxacín. Je odôvodnená aktualizácia častí 4.4 a 4.8 SmPC a príslušnej časti PIL, aby obsahovali informácie o AGEP v súlade so znením odporúčaným v Pokyne pre závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR Guidance) a s frekvenciou výskytu „neznáme“.

- Hypoglykemická kóma:

Z 8 kumulatívnych prípadov z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii, je podľa LMS 6 prípadov možno kauzálne súvisiacich s moxifloxacínom. Dva z týchto 6 prípadov skončili smrteľne a príslušný hlásiaci zdravotnícky pracovník považoval v oboch prípadoch hypoglykemickú kómu za jednu z príčin úmrtia a za súvisiacu s užívaním moxifloxacínu. V oboch prípadoch nebola súčasne hlásená prítomnosť diabetu. U jedného z 2 prípadov zistených z klinických skúšaní je kauzálna súvislosť považovaná LMS za minimálne podozrivú. V rámci poslednej PSUSA pre ciprofloxacín (na systémové použitie), PRAC a CMDh odporučili aktualizáciu častí 4.4 a 4.8 SmPC pridaním informácie o hypoglykemickú kómu, ktorá sa už nachádza v častiach 4.4 a 4.8 SmPC a v príslušných častiach PIL liekov obsahujúcich levofloxacín a ofloxacín. Je potrebná aktualizácia informácií o liekoch (časť 4.8 SmPC a časti 2 a 4 PIL) pridaním hypoglykemickú kómu do časti nežiaducich účinkov s frekvenciou výskytu „veľmi zriedkavé“, v súlade s odporúčaniami pre tvorbu SmPC.

- Delírium:

Z 369 kumulatívnych prípadov delíria z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii, v 30 medicínsky potvrdených a závažných prípadoch nenašli držiteľia rozhodnutí o registrácii iné alternatívne vysvetlenie.

LMS zvažuje primeranú časovú súvislosť pri všetkých 30 prípadoch. V 5 z týchto 30 prípadov bola zaznamenaná pozitívna dechallenge: v 3 z týchto prípadov je kauzálna súvislosť považovaná za pravdepodobnú, zatiaľ čo v zostávajúcich dvoch za možnú. V štyroch ďalších prípadoch hlásených po uvedení lieku na trh pochádzajúcich z literatúry je kauzálna súvislosť považovaná za možnú. Nedávno bolo v rámci worksharigovej procedúry pre levofloxacín a ofloxacín odporučené, aby bolo delírium uvedené ako nežiadúci účinok v časti 4.8 príslušných SmPC. Je potrebná aktualizácia časti 4.8 SmPC pridaním delíria do časti nežiaducich účinkov s frekvenciou výskytu „zriedkavé“, v súlade s odporúčaniami pre tvorbu SmPC.

- Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion):

Z 5 kumulatívnych hlásení (1 prípad z klinických skúšaní a 4 z obdobia po uvedení lieku na trh), ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii, je podľa LMS 1 prípad hlásený v období po uvedení lieku na trh pravdepodobne kauzálne súvisiaci s moxifloxacínom, zatiaľ čo zvyšné 3 prípady hlásené v tomto období sú možno kauzálne súvisiace. V 1 z týchto 4 prípadov bola zaznamenaná pozitívna dechallenge a u zvyšných troch sa SIADH upravil po vysadení moxifloxacínu v kombinácii s korekčnou terapiou soľnými roztokmi. V prípade z klinických skúšaní sa kauzálna súvislosť nedá vylúčiť. V rámci poslednej PSUSA pre ciprofloxacín (na systémové použitie) a levofloxacín (s výnimkou centrálne registrovaného lieku), PRAC a CMDh odporučili aktualizáciu informácií o liekoch obsahujúcich ciprofloxacín a levofloxacín pridaním informácie o SIADH do časti nežiaducich účinkov. Je potrebná aktualizácia informácií o liekoch (časť 4.8 SmPC a časť 4 PIL) pridaním SIADH do časti nežiaducich účinkov s frekvenciou výskytu „veľmi zriedkavé“, v súlade s odporúčaniami pre tvorbu SmPC.

- Rabdomyolýza:

Zo 40 kumulatívnych hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré boli zistené v bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii, je podľa LMS v 35 prípadoch preukázaná primeraná časová súvislosť. Jeden z týchto 35 prípadov je pravdepodobne kauzálne súvisiaci s moxifloxacínom a 34 prípadov je možno kauzálne súvisiacich. V 8 z týchto 35 prípadov bola zaznamenaná pozitívna dechallenge a u jedného z nich tiež pozitívna rechallenge s garenoxacínom. Rabdomyolýza je už uvedená ako nežiaduci účinok v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich levofloxacín, ofloxacín a norfloxacín. Znenie v informáciách o liekoch obsahujúcich moxifloxacín neodráža aktuálne dôkazy, pretože uvádza, že rabdomyolýza bola hlásená len v prípade „iných fluórchinolónov“ (časť 4.8). Informácie o liekoch (časť 4 SmPC a časť 4 PIL) majú byť preto aktualizované pridaním rabdomyolýzy ako možného nežiaduceho účinku moxifloxacínu s frekvenciou výskytu „neznáme“.

Vzhľadom na údaje prezentované v aktualizovaných PSUR považoval PRAC zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich moxifloxacín na systémové použitie za potrebné.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre moxifloxacín (na systémové použitie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) moxifloxacín (na systémové použitie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce moxifloxacín (na systémové použitie), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Závažné bulózne kožné reakcie

Pri moxifloxacíne sa hlásili prípady bulóznych kožných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.8). Pacientom sa má odporučiť, aby okamžite vyhľadali svojho lekára pred pokračovaním liečby, keď sa objavia kožné a/alebo slizničné reakcie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Počas liečby moxifloxacínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN, známej aj ako Lyellov syndróm), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce možnosť týchto reakcií, je potrebné ihneď ukončiť liečbu moxifloxacínom a zvážiť alternatívnu liečbu. Ak sa u pacienta pri užívaní moxifloxacínu vyskytne závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo AGEP, liečba moxifloxacínom sa u neho nesmie nikdy znovu začať.

- Časť 4.8

Trieda orgánových systémov: Poruchy krvi a lymfatického systému

Frekvencia výskytu: veľmi zriedkavé

Pancytopenia

Trieda orgánových systémov: Poruchy endokrinného systému

Frekvencia výskytu: veľmi zriedkavé

Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

Trieda orgánových systémov: Poruchy metabolizmu a výživy

Frekvencia výskytu: veľmi zriedkavé

Hypoglykemická kóma

Trieda orgánových systémov: Psychické poruchy

Frekvencia výskytu: zriedkavé

Delírium

Trieda orgánových systémov: Poruchy kože a podkožného tkaniva

Frekvencia výskytu: neznáme

Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)

Trieda orgánových systémov: Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Frekvencia výskytu: neznáme

Rabdomyolýza

[...]

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po liečbe inými fluórchinolónmi hlásili nasledovné nežiaduce účinky, ktoré sa môžu pravdepodobne vyskytnúť aj počas liečby moxifloxacinom: zvýšený intrakraniálny tlak (vrátane pseudotumoru cerebri), hypernatriémia, hyperkalciémia, hemolytická anémia, rabdomyolýza, fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako <užijete> <použijete> tento liek

Neužívajte antibiotiká obsahujúce chinolón/fluórchinolón vrátane <názov lieku>, ak sa u vás v minulosti pri užívaní chinolónu alebo fluórchinolónu vyskytol akýkoľvek závažný vedľajší účinok. V takom prípade o tom čo najskôr informujte svojho lekára.

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára

- **Ak máte cukrovku, pretože pri užívaní moxifloxacinu u vás môže existovať riziko zmeny hladiny cukru v krvi.**
- **Ak sa u vás niekedy po užití moxifloxacinu vyskytla závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgier a/alebo vredy v ústach.**

Ak <užívate> <používate> <názov lieku>

- ~~Ak sa u vás vyvinie kožná reakcia alebo tvorba pľuzgierov a/alebo olupovanie kože a/alebo reakcie na slizniciach (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky), ihneď vyhľadajte svojho lekára skôr, ako budete pokračovať v liečbe.~~

Závažné kožné reakcie

Počas liečby moxifloxacinom bol hlásený výskyt závažných kožných nežiaducich reakcií vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP).

- **SJS/TEN sa zo začiatku môže prejaviť ako červenkasté ohraničené škvrny alebo okrúhle flaky často s pľuzgierom uprostred, ktoré sa vyskytujú na trupe. Môžu sa vyskytnúť aj vredy v ústach, v krku, v nose, na pohlavných orgánoch a v očiach (červené a opuchnuté oči). Týmto závažným kožným vyrážkam obvykle predchádza horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke. Vyrážky môžu prerásť do stavu rozsiahleho olupovania kože a život ohrozujúcich komplikácií, alebo môžu byť smrteľné.**
- **AGEP sa na začiatku liečby prejavuje ako červená, šupinatá rozšírená vyrážka s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi, sprevádzaná horúčkou. Najčastejšie sa vyskytuje v kožných záhyboch, na trupe a horných končatinách.**

Ak sa u vás vyskytne závažná vyrážka alebo niektorý z uvedených kožných príznakov, prestaňte moxifloxacin užívať a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

[...]

- Fluórchinolónové antibiotiká môžu spôsobiť ~~poruchy hladiny cukru v krvi, vrátane zníženia hladiny cukru v krvi pod normálne hodnoty (hypoglykémia) a zvýšenie hladiny cukru vo~~ **vašej krvi nad normálne hodnoty (hyperglykémia), alebo zníženie hladiny cukru vo vašej krvi pod normálne hodnoty (hypoglykémia), čo môže v závažných prípadoch viesť k strate vedomia** (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Spomedzi pacientov liečených <názov lieku> sa poruchy hladiny cukru v krvi vyskytovali najmä u starších diabetických pacientov, ktorí boli súbežne liečení perorálnymi (užívanými ústami) antidiabetikami, ktoré znižujú hladinu cukru v krvi (napr. sulfonylmočovina) alebo inzulínom. Bola hlásená strata vedomia spôsobená výrazným znížením hladiny cukru v krvi (hypoglykemická kóma) **(pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky)**. Ak máte diabetes (cukrovku), je potrebné dôkladne monitorovať hladinu cukru vo vašej krvi.

- **Časť 4 Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky pozorované počas liečby <názov lieku> sú uvedené nižšie:

Ak spozorujete

[...]

~~zmeny kože a sliznice, ako sú bolestivé pľuzgierne v ústnej dutine/nose alebo na penise/pošve (Stevensov Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza) (veľmi zriedkavé vedľajšie účinky, potenciálne život ohrozujúce)~~

- **závažné kožné vyrážky vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Môžu sa prejaviť ako červenkasté ohraničené škvrny alebo okrúhle flaky často s pľuzgierom uprostred, ktoré sa vyskytujú na trupe, olupovanie kože, vredy v ústach, v krku, v nose, na pohlavných orgánoch a v očiach a môžu byť sprevádzané horúčkou a príznakmi podobnými chrípke (veľmi zriedkavé vedľajšie účinky, potenciálne ohrozujúce život).**
- **na začiatku liečby červenú, šupinatú rozšírenú vyrážku s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi, sprevádzanú horúčkou (akútna generalizovaná exantémová pustulóza) (častosť výskytu tohto vedľajšieho účinku je neznáma).**
- **syndróm spojený s poruchou vylučovania vody a s nízkymi hladinami sodíka (SIADH).**
- **stratu vedomia v dôsledku závažného poklesu hladiny cukru v krvi (hypoglykemická kóma) (veľmi zriedkavý vedľajší účinok).**

[...]

- bolesť a opuch šliach (tendinitída) (zriedkavý vedľajší účinok) alebo roztrhnutie šľachy (veľmi zriedkavý vedľajší účinok)
- **svalovú slabosť, citlivosť alebo bolesť a najmä, ak sa súčasne necítite dobre, máte vysokú teplotu alebo máte tmavý moč. Môžu byť spôsobené nadmerným rozpadom svalov, čo môže byť život ohrozujúce a môže viesť k problémom s obličkami (stav nazývaný rabdomyolýza) (častosť výskytu tohto vedľajšieho účinku je neznáma).**

[...]

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali počas liečby moxifloxacinom sú uvedené nižšie podľa pravdepodobnosti ich výskytu:

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) [...]

- **zníženie počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopénia)**

[..]

Okrem toho sa vo veľmi zriedkavých prípadoch po liečbe inými chinolónovými antibiotikami hlásili nasledovné vedľajšie účinky, ktoré sa pravdepodobne môžu vyskytnúť aj počas liečby <názov lieku>: zvýšený vnútroľbečný tlak (príznaky zahŕňajú bolesť hlavy, zrakové problémy vrátane rozmazaného videnia, „slepých“ škvŕn, dvojitého videnia, straty videnia), zvýšené hladiny sodíka v krvi, zvýšené hladiny vápnika v krvi, špeciálny druh zníženia počtu červených krviniek (hemolytická anémia), ~~svalové reakcie s poškodením svalových buniek~~, zvýšená citlivosť kože na slnečné lúče alebo UV žiarenie.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Január/2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15/03/2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14/05/2020