

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za moksifloksacin (sistemska uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- Pancitopenija:

Od skupno 32 primerov iz obdobja trženja, ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, vodilna država članica (*lead member state - LMS*) meni, da je 1 primer, kjer je neželeni učinek prenehal po prekinitvi zdravljenja, bil verjetno vzročno povezan z uporabo moksifloksacina; 19 primerov pa je bilo morebitno vzročno povezanih; pozitivni učinki prenehanja uporabe zdravila so bili prepoznani v 7 od teh 19 primerov. Za 2 od 3 primerov iz kliničnih preskušanj LMS meni, da obstaja vsaj sum na vzročno povezavo. Pancitopenija je navedena kot neželeni učinek v poglavju 4.8 v povzetku glavnih značilnosti (SmPC) ciprofloksacina, levofloksacina in ofloksacina. Posodobitev informacij o zdravilu (poglavje 4.8 v SmPC in v poglavju 4 v navodilu za uporabo zdravila) z vključitvijo pancitopenije kot neželenega učinka s pogostostjo „zelo redki“ v skladu s smernicami za SmPC, je upravičena.

- Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

Od skupno 5 primerov iz obdobja trženja zdravila, ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in v literaturi, se za 3 primere ocenjuje, da so verjetno vzročno povezani z moksifloksacinom, 1 primer pa je morebiti vzročno povezan. V 2 od 3 primerov z verjetno vzročno povezavo je bila akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) po ukinitvi moksifloksacina in korektivni terapiji pozdravljena, v tretjem primeru pa so pri ponovnem začetku uporabe zdravila zabeležili ponovitev neželenega učinka. V kliničnih preskušanjih niso poročali o nobenemu primeru. AGEP je trenutno navedena kot neželeni učinek v poglavju 4.8 v SmPC za ciprofloksacin in ofloksacin. Posodobitev poglavij 4.4 in 4.8 v SmPC ter ustreznega poglavja v navodilu za uporabo, z vključitvijo AGEP s pogostnostjo „neznan“ v skladu s smernicami SCAR, je upravičena.

- Hipoglikemična koma:

Od skupno 8 primerov iz obdobja trženja zdravila, ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, LMS meni, da je 6 primerov morebitno vzročno povezanih z moksifloksacinom. Dva od teh 6 primerov sta bila smrtna in zdravstveni delavci (*Health Care Professionals - HCP*), ki so o njih poročali, so obravnavali hipoglikemično komo kot enega od vzrokov smrti pri posameznem primeru v povezavi z uporabo moksifloksacina. V nobenem od teh dveh primerov niso poročali o sladkorni bolezni kot sočasni bolezni. Za enega od dveh primerov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, LMS meni, da obstaja vsaj sum na vzročno povezavo. PRAC in CMDh sta v okviru zadnjega PSUSA postopka za ciprofloksacin (sistemska uporaba) priporočila posodobitev poglavij 4.4 in 4.8 v SmPC, z vključitvijo hipoglikemične kome, ki je že vključena v poglavja 4.4 in 4.8 v SmPC ter ustreznih poglavjih v navodilih za uporabo za levofloksacin in ofloksacin. Posodobitev informacij o zdravilu (poglavja 4.8 v SmPC in v poglavji 2 in 4 v navodilu za uporabo), z vključitvijo hipoglikemične kome kot neželenega učinka s pogostostjo „zelo redki“ v skladu s smernicami za SmPC, je upravičena.

- Delirij:

Od skupno 369 primerov delirija, ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, je 30 primerov klinično potrjenih in resnih, in po mnenju imetnika dovoljenja za promet za te primere ni druge razlage. LMS meni, da obstaja časovna povezava za vseh 30 primerov. V 5 od teh 30 primerov je bilo po prenehanju uporabe zdravila

zabeleženo prenehanje neželenega učinka: v 3 od teh primerov se smatra, da je vzročna povezava verjetna, v preostalih dveh pa možna. V štirih dodatnih primerih iz literature iz obdobja trženja zdravila se smatra, da je vzročna povezava možna. Pred kratkim in v okviru postopka delitve dela (*worksharing procedure*) za levofloksacin in ofloksacin, je bilo priporočeno, da se delirij vključi v poglavje 4.8 ustreznega SmPC kot neželeni učinek. Posodobitev poglavja 4.8 v SmPC z vključitvijo delirija kot neželenega učinka s pogostostjo „redki“ v skladu s smernicami za SmPC, je upravičena.

- Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH):

Od skupno petih primerov (1 primer iz kliničnega preskušanja in 4 iz obdobja trženja zdravila), ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, LMS meni, da je v 1 primeru iz obdobja trženja verjetna vzročna povezava, medtem ko je v preostalih 3 primerih iz obdobja trženja, vzročna povezava možna. V enem od štirih primerov je bilo po prenehanju uporabe zdravila zabeleženo prenehanje neželenega učinka, v preostalih 3 primerih pa je bil SIADH pozdravljen po ukinitvi moksifloksacina in korektivni terapiji s fiziološkimi raztopinami. Za primer iz kliničnega preskušanja vzročne povezave ni mogoče izključiti. V okviru zadnjega PSUSA postopka za ciprofloksacin (sistemska uporaba) in levofloksacin (razen za zdravilo odobreno po centraliziranem postopku) sta PRAC in CMDh priporočila posodobitev informacij o zdravilu za ciprofloksacin oziroma levofloksacin, z vključitvijo SIADH kot neželenega učinka. Posodobitev informacij o zdravilu (poglavje 4.8 v SmPC in poglavje 4 v navodilu za uporabo), z vključitvijo SIADH kot neželenega učinka s pogostostjo „zelo redki“ v skladu s smernicami za SmPC, je upravičena.

- Rabdomioliza:

Od skupno 40 primerov iz obdobja trženja zdravila, ki so bili zbrani v varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, LMS za 35 primerov meni, da obstaja časovna povezava. V 1 od teh 35 primerov je verjetna vzročna povezava z moksifloksacinom, v 34 primerih pa možna vzročna povezava. V 8 od 35 primerov je bilo po prenehanju uporabe zdravila zabeleženo prenehanje neželenega učinka, v enem od njih pa so po začetku uporabe garenoksacina ponovno zabeležili neželeni učinek. V poglavju 4.8 v SmPC za levofloksacin, ofloksacin in norfloksacin je rabdomioliza že navedena kot neželeni učinek. Besedilo v informacijah o zdravilu za moksifloksacin ne odraža trenutnih ugotovitev, saj navaja, da so o rabdomiolizi poročali le za „druge fluorokinolone“ (poglavje 4.8). Zato je treba posodobiti informacije o zdravilu (poglavje 4.8 v SmPC in poglavje 4 v navodilu za uporabo), da se rabdomioliza navede kot možni neželeni učinek pri uporabi moksifloksacina s pogostnostjo „neznana“.

Glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR, PRAC meni, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo moksifloksacin za sistemska uporaba, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za moksifloksacin (sistemska uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) moksifloksacin (sistemska uporaba) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo moksifloksacin (sistemska uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje

predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- **Poglavje 4.4**

##### **Hude bulozne kožne spremembe**

Pri uporabi moksifloksacina so poročali o buloznih kožnih spremembah, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru pojava sprememb na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujejo z zdravnikom.

##### **Hudi kožni neželeni učinki**

**Pri uporabi moksifloksacina so poročali o hudih neželenih učinkih na koži (*severe cutaneous adverse reactions - SCAR*), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (*toxic epidermal necrolysis - TEN* znani tudi kot Lyell-ov sindrom), Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki bi lahko bili življenjsko ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z moksifloksacinom takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju. Če se je pri uporabi moksifloksacina pri bolniku pojavila huda reakcija, kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ali akutna generalizirana eksantemska pustuloza, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z moksifloksacinom.**

- **Poglavje 4.8**

Organski sistem: bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogostnost: zelo redki

##### **pancitopenija**

Organski sistem: bolezni endokrinega sistema

Pogostnost: zelo redki

##### **sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)**

Organski sistem: presnovne in prehranske motnje

Pogostnost: zelo redki

##### **hipoglikemična koma**

Organski sistem: psihiatrične motnje

Pogostnost: redki

## delirij

Organski sistem: bolezni kože in podkožja

Pogostnost: »neznan«

## akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Organski sistem: bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogostnost: »neznan«

## rabdomioliza

[...]

Med zdravljenjem z drugimi fluorokinoloni so poročali o zelo redkih primerih naslednjih neželenih učinkov, ki bi se prav tako lahko pojavili med zdravljenjem z moksifloksacinom: povišan intrakranialni tlak (tudi cerebralni psevdotumor), hipernatriemija, hiperkalcemija, hemolitična anemija, ~~rabdomioliza~~, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

## Navodilo za uporabo

### Poglavje 2

#### Opozorila in varnostni ukrepi

##### Preden boste vzeli to zdravilo

Protibakterijskih zdravil, ki vsebujejo fluorokinolone/kinolone, vključno z zdravilom [ime zdravila], ne smete jemati, če so se vam pri jemanju fluorokinolonov ali kinolonov že kdaj pojavili kakršni koli resni neželeni učinki. V tem primeru čim prej obvestite zdravnika.

**Pred začetkom jemanja moksifloksacina se posvetujte z zdravnikom.**

- **Če imate sladkorno bolezen, lahko pri jemanju moksifloksacina pride do tveganja za spremembo ravni krvnega sladkorja.**
- **Če se vam je po jemanju moksifloksacina kdaj pojavil hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurčki in/ali razjede v ustih.**

##### Med jemanjem moksifloksacina

- ~~Če se pojavijo spremembe na koži ali mehurčki in/ali luščenje kože in/ali spremembe na sluznici (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki), se pred nadaljevanjem zdravljenja takoj posvetujte z zdravnikom.~~

##### Hude kožne reakcije

**Med uporabo moksifloksacina so poročali o hudih kožnih reakcijah kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)**

- **Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza se lahko najprej pojavita na trupu kot rdečkaste lise v obliki tarče ali okrogla področja luščenja kože, pogosto z mehurčki na sredini. Lahko se pojavijo tudi razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in**

očeh (rdeče in otekle oči). Pred pojavom teh hudih kožnih izpuščajev ima bolnik pogosto povišano telesno temperaturo in/ali gripi podobne simptome. Kožni izpuščaji lahko napredujejo do obsežnega luščenja kože in do življenjsko ogrožajočih ali smrtnih zapletov.

- Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) se pojavi na začetku zdravljenja kot rdeč, luskast razširjen izpuščaj s podkožnimi izboklinami in mehurčki, ki jih spremlja povišana telesna temperatura. Najpogosteje se pojavi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah.

Če se pri vas pojavijo hudi izpuščaji ali kateri koli od navedenih simptomov na koži, prenehajte jemati moksifloksacin in se takoj posvetujte z zdravnikom ali takoj poiščite medicinsko pomoč.

[...]

- Fluorokinolonski antibiotiki lahko povzročijo spremembe vrednosti sladkorja v krvi, tako zmanjšanje vrednosti sladkorja v krvi pod normalne vrednosti (hipoglikemija) kot tudi povečanje vrednosti sladkorja v krvi nad normalne vrednosti (hiperglikemija) ali zmanjšanje vrednosti sladkorja v krvi pod normalne vrednosti (hipoglikemija) kar lahko privede do izgube zavesti (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Pri bolnikih so se spremembe vrednosti sladkorja v krvi pojavile predvsem pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki, ki zmanjšujejo vrednosti sladkorja v krvi (tj. glibenklamid) ali z insulinom. Poročali so o izgubi zavesti zaradi hudega zmanjšanja vrednosti sladkorja v krvi (hipoglikemična koma) **v hudih primerih (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki)**. Če imate sladkorno bolezen, je treba skrbno spremljati vrednosti sladkorja v krvi.

## Poglavje 4

### Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Najbolj resni neželeni učinki**, ki so jih opazili med zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila], so navedeni v nadaljevanju.

Če opazite

[...]

- ~~spremembe na koži ali sluznicah kot so boleči mehurčki v ustih/nosu ali penisu/nožnici (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza) (zelo redek neželeni učinek, lahko tudi življenjsko ogrožajoč);~~
- **hude kožne izpuščaje vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Pojavijo se lahko kot rdečkaste lise v obliki tarče ali okrogla področja luščenja kože pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred pojavom teh hudih kožnih izpuščajev ima bolnik pogosto povišano telesno temperaturo in/ali gripi podobne simptome (zelo redki neželeni učinki, ki so lahko smrtni),**
- **rdeč, luskast razširjen izpuščaj s podkožnimi izboklinami in mehurčki, ki jih spremlja povišana telesna temperatura na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza) (pogostnost tega neželenega učinka je »neznana«),**
- **sindrom, povezan z neustreznim izločanjem vode in nizko vsebnostjo natrija (SIADH) (zelo redek neželeni učinek),**



- **izguba zavesti zaradi hudega zmanjšanja vrednosti sladkorja v krvi (hipoglikemična koma) (zelo redek neželeni učinek),**

[...]

- bolečina in oteklina v predelu kit (tendinitis) (redke neželeni učinek) ali pretrganje kite (zelo redek neželeni učinek),
- **mišična šibkost, občutljivost ali bolečina predvsem, če se hkrati slabo počutite, imate visoko telesno temperaturo ali imate temen urin. To lahko povzroči nenormalna razgradnja mišic, ki je lahko življenjsko ogrožajoča in privede do težav z ledvicami (stanje, imenovano rabdomioliza) (pogostnost tega neželenega učinka je »neznana«).**

[...]

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili v času zdravljenja z moksifloksacinom, so v nadaljevanju navedeni po pogostnosti:

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) [...]

- **zmanjšano število rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic (pancitopenija)**

[..]

V zelo redkih primerih so po zdravljenju z drugimi kinolonskimi antibiotiki poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko prav tako pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Avelox: povišan znotrajlobanjski tlak (simptomi vključujejo glavobol, motnje vida, vključno z zamegljenim vidom, lise v vidnem polju, dvojni vid, izguba vida), povečane vrednosti natrija v krvi, povečane vrednosti kalcija v krvi, posebna vrsta slabokrvnosti zaradi zmanjšane števila eritrocitov v krvi (hemolitična anemija), ~~mišične reakcije s poškodbo mišičnih celic~~, povečana občutljivost kože za sončno ali UV svetlobo.

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15/03/2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14/05/2020