

## **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:

Glede na razpoložljive podatke o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) iz literature in spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave in izboljšanja po prenehanju zdravljenja, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med moksifloksacinom (sistemska uporaba) in sindromom DRESS vsaj razumno mogoča.

Glede na razpoložljive podatke o fiksnem medikamentoznem eksantemu iz literature in spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja po prenehanju zdravljenja in ponovnega pojava ob ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med moksifloksacinom (sistemska uporaba) in fiksnim medikamentoznim eksantemom vsaj razumno mogoča.

Glede na razpoložljive podatke o fotosenzitivnih reakcijah iz literature in spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja po prenehanju zdravljenja in ponovnega pojava ob ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med moksifloksacinom (sistemska uporaba) in fotosenzitivnimi reakcijami vsaj razumno mogoča.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo moksifloksacin (sistemska uporaba) ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

### **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 koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) moksifloksacin (sistemska uporaba), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

## **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**

- Poglavlje 4.4

Opozorila je treba spremeniti, kot sledi:

[...]

### **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) **in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS)**, 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 SJS, TEN, ~~ali~~ AGEP **ali DRESS**, se pri tem bolniku nikoli več ne sme začeti zdravljenja z moksifloksacinom.

[...]

### **Zaščita pred fotosenzitivnimi reakcijami**

Ugotovili so, da kinoloni pri bolnikih povzročajo fotosenzitivne reakcije, vendar pa so s študijami dokazali, da je pri moksifloksacinu tveganje za nastanek fotosenzitivnosti manjše. Kljub temu pa je treba bolnikom svetovati, naj se med zdravljenjem z moksifloksacinom izogibajo bodisi UV-sevanju bodisi pretirani in/ali močni sončni svetlobi (**glejte poglavje 4.8**).

- Poglavlje 4.8

V preglednico neželenih učinkov zdravila je treba pod organski sistem Bolezni kože in podkožja dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

**reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4), fiksni medikamentozni eksantem, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)**

[...]

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, ~~fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)~~.

### **Navodilo za uporabo**

#### **Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli moksifloksacin**

[...]

#### **Med jemanjem moksifloksacina**

[...]

- **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) **in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS).**

- 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.
- **DRESS se sprva pojavi v obliki gripi podobnih simptomov in izpuščajem na obrazu, temu pa sledi razširjen izpuščaj z zvišano telesno temperaturo, zvišanimi ravnimi jetrnih encimov, ki jih opazimo pri krvnih preiskavah, ter povečanjem števila vrste belih krvnih celic (eozinofilija) in povečanimi bezgavkami.**

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.

[...]

- Kinolonski antibiotiki lahko povzročijo večjo občutljivost vaše kože na sončno svetlobo ali UV-svetlobo. Med uporabo zdravila [ime zdravila] se morate izogibati daljšemu izpostavljanju sončni svetlobi ali močni sončni svetlobi in ne smete uporabljati solarija ali drugih UV svetilk (**glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki.**)

[...]

#### **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 moksifloksacinom, so navedeni v nadaljevanju.

Če opazite

[...]

- 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«),
- **razširjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, zvišane ravni jetrnih encimov, nepravilnosti v krvi (eozinofilija), povečane bezgavke in vpletenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo) (pogostnost tega neželenega učinka je »neznana«).**

[...]

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili v času zdravljenja z zdravilom [ime zdravila], so v nadaljevanju navedeni po pogostnosti:

[...]

**Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

- **povečana občutljivost kože na sončno svetlobo ali UV-svetlobo (glejte tudi poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi)**
- **ostro omejeni, eritematozni plaki z mehurčki ali brez njih, ki se razvijejo v nekaj urah po dajanju moksifloksacina in se pozdravijo s povnetno preostalo hiperpigmentacijo; običajno se ponavljajo na istem mestu na koži ali sluznici po naknadni izpostavljenosti moksifloksacinu**

[...]

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 [ime zdravila]: 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), ~~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 2024
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10. marec 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	9. maj 2024