

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) moxifloxacinu (systémové podání) byly přijaty tyto vědecké závěry:

- Pancytopenie:

Ze 32 případů po uvedení přípravku na trh identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci je 1 případ s pozitivní reakcí na vysazení přípravku (dechallenge) považován za pravděpodobně příčinně související s moxifloxacinem a 19 případů je považováno jako možná souvisejících; v 7 z těchto 19 případů byla pozorována pozitivní reakce na vysazení přípravku (dechallenge). U 2 ze 3 případů z klinických studií je příčinná souvislost považovaná přinejmenším za podezřelou. Pancytopenie je uvedená nežádoucí reakce v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro ciprofloxacin, levofloxacin a ofloxacin. V souladu s pokyny pro tvorbu SmPC je nutná aktualizace informací o přípravku (SmPC bod 4.8 a PIL bod 4) a zohlednění pancytopenie jako nežádoucí reakce s frekvencí „velmi vzácné“.

- AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza):

Z 5 hlášení po uvedení přípravku na trh identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci a v literatuře jsou 3 považovány za pravděpodobně příčinně související s moxifloxacinem a 1 je považován za možná související. Ve 2 ze 3 případů pravděpodobně příčinně souvisejících s moxifloxacinem AGEP odezněla po ukončení podávání moxifloxacinu a zahájení korektivní léčby a u třetího případu byla zaznamenána pozitivní rechallenge (znovuobjevení se nežádoucí reakce po opětovném nasazení léčivého přípravku). Nebyly hlášeny žádné případy z klinických studií. AGEP je v současné době uvedena jako nežádoucí reakce v bodě 4.8 SmPC (souhrnu údajů o přípravku) jak pro ciprofloxacin tak pro ofloxacin. Je odůvodněná aktualizace SmPC v bodech 4.4 a 4.8 a odpovídající body PIL (příbalové informace) se zohledněním AGEP podle znění doporučeného Pokynem pro závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs Guidance) s frekvencí „není známo“.

- Hypoglykemické kóma:

Z 8 případů po uvedení přípravku na trh identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci je 6 případů považováno za možná příčinně souvisejících s moxifloxacinem. Dva z těchto 6 případů skončily fatálně a hypoglykemické kóma bylo příslušným hlásícím zdravotnickým pracovníkem považováno za jednu z příčin úmrtí u každého z případů a rovněž bylo považováno za související s použitím moxifloxacinu. U žádného z obou případů nebyl hlášen diabetes jako současně se vyskytující stav. Příčinná souvislost u jednoho ze 2 případů identifikovaných z klinických studií je považována za přinejmenším podezřelou. V rámci poslední procedury PSUSA pro ciprofloxacin (systémové použití) výbor PRAC a skupina CMDh doporučily aktualizaci SmPC v bodech 4.4 a 4.8 a zohlednění hypoglykemického kómatu, jež je rovněž zohledněno v bodech 4.4 a 4.8 SmPC a v příslušných bodech PIL jak pro levofloxacin tak pro ofloxacin. V souladu s pokyny pro tvorbu SPC je nutná aktualizace informací o přípravku (SmPC bod 4.8 a PIL body 2 a 4) a zohlednění hypoglykemického kómatu jako nežádoucí reakce s frekvencí „velmi vzácné“.

- Delirium:

Z 369 případů po uvedení přípravku na trh identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci je 30 lékařsky potvrzeno a závažné případy byly vyhodnoceny držitelem rozhodnutí o registraci s tím, že neukazují na jiné vysvětlení. Stát vedoucí hodnocení má za to, že časová souvislost je odůvodněná u všech 30 případů. U 5 z

těchto 30 případů byla zaznamenána pozitivní reakce po vysazení (dechallenge): u 3 z těchto případů je příčinná souvislost považována za pravděpodobnou, zatímco u zbývajících dvou za možnou. V nedávné době a v rámci worksharing procedury pro levofloxacin a ofloxacin bylo doporučeno uvedení deliria jako nežádoucí reakce v bodě 4.8 příslušných SmPC. Je nutná aktualizace SmPC v bodě 4.8 ke zohlednění deliria jako nežádoucí reakce s frekvencí „vzácné“ podle pokynu pro tvorbu SmPC.

- SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu)

Z 5 hlášení (1 případ z klinické studie a 4 z období po uvedení přípravku na trh) identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci, je 1 případ po uvedení přípravku na trh hodnocen jako pravděpodobně příčinně související, zatímco zbývajících 3 případy po uvedení přípravku na trh jako možná související. U jednoho z těchto 4 případů byla zaznamenána pozitivní reakce na vysazení léčivého přípravku (dechallenge) a u zbývajících 3 SIADH odezněl po vysazení moxifloxacinu a korektivní léčbě solnými roztoky. Nelze vyloučit příčinnou souvislost také u případu z klinické studie. V rámci poslední PSUSA pro ciprofloxacin (systémové použití) a pro levofloxacin (s výjimkou centrálně registrovaných léčivých přípravků) výbor PRAC a skupina CMDh doporučily aktualizaci informací o přípravku pro ciprofloxacin a levofloxacin ke zohlednění SIADH jako nežádoucí reakce. Je nutná změna informací o přípravku (bod 4.8 SmPC a bod 4 PIL) ke zohlednění SIADH jako nežádoucí reakce s frekvencí „velmi vzácné“ v souladu s pokynem pro tvorbu SmPC.

- Rhabdomyolýza

Ze 40 případů po uvedení přípravku na trh identifikovaných kumulativně v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci je 35 považováno za vykazující odůvodněnou časovou souvislost. Jeden z těchto 35 případů je pravděpodobně v příčinné souvislosti s moxifloxacinem a 34 je možná v příčinné souvislosti. V 8 z těchto 35 případů byla zaznamenána pozitivní reakce po vysazení léčivého přípravku (dechallenge) a u jednoho z nich rovněž pozitivní rechallenge (reakce na znovupodání léčivého přípravku) pro garenoxacin. Rhabdomyolýza je již uvedená jako nežádoucí reakce v bodě 4.8 SmPC pro levofloxacin, ofloxacin a norfloxacin. Znění v informacích o přípravku pro moxifloxacin neodráží současné důkazy, protože uvádí, že rhabdomyolýza byla hlášena pouze pro „jiné fluorochinolony“ (bod 4.8). Proto je nutné aktualizovat informace o přípravku (bod 4.8 SmPC a bod 4 PIL) aby byla uvedena rhabdomyolýza jako možná nežádoucí reakce moxifloxacinu s frekvencí „není známo“.

Proto vzhledem na údaje posuzované v hodnoceném PSUR výbor PRAC došel k závěru, že je nutné upravit informaci o přípravku léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin pro systémové použití.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se moxifloxacinu (pro systémové použití) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících moxifloxacin (pro systémové použití) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem moxifloxacinu (pro systémové použití) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

## Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.4**

Vážné bulózní kožní reakce

V souvislosti s užíváním moxifloxacinu byl zaznamenán výskyt případů puchýřovitých kožních reakcí odpovídajících Stevens Johnsonovu syndromu nebo toxické epidermální nekrolýze (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit, aby při výskytu kožních nebo mukozálních reakcí, dříve, než budou pokračovat v léčbě, kontaktovali okamžitě svého lékaře.

### Závažné kožní nežádoucí účinky

**Při léčbě moxifloxacinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé též jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léčivého přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky těchto reakcí, je nutné moxifloxacin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při <užívání> <používání> moxifloxacinu rozvinula závažná reakce jako SJS, TEN nebo AGEP, nesmí se u tohoto pacienta léčba moxifloxacinem již nikdy znovu zahajovat.**

- **Bod 4.8**

Třída orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému

Frekvence: velmi vzácné

### Pancytopenie

Třída orgánových systémů Endokrinní poruchy

Frekvence: velmi vzácné

### Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Třída orgánových systémů Poruchy metabolismu a výživy

Frekvence: velmi vzácné

### Hypoglykemické kóma

Třída orgánových systémů Psychiatrické poruchy

Frekvence: vzácné

### Delirium

Třída orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence: není známo

### **Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)**

Třída orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Frekvence: není známo

### **Rhabdomyolýza**

[...]

Ve velmi vzácných případech byly pozorované následující nežádoucí účinky po léčbě jinými fluorochinolony, které se mohou vyskytnout i při léčbě moxifloxacinem: zvýšený intrakraniální tlak (včetně pseudotumoru mozku), hypernatremie, hyperkalcemie, hemolytická anémie, rhabdomyolýza a fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)

## **Příbalová informace**

### **Bod 2**

#### **Upozornění a opatření**

**Než začnete tento léčivý přípravek užívat <používat>**

Pokud se u Vás v minulosti při používání fluorochinolonového nebo chinolonového antibiotika vyskytl jakýkoli závažný nežádoucí účinek, nemáte fluorochinolon/chinolon, včetně přípravku [název přípravku], používat. V takovém případě o tom co nejdříve informujte svého lékaře.

**Před užitím<použitím> přípravku X se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem:**

- **jestliže trpíte cukrovkou, protože při <užívání> <používání> moxifloxacinu se může vyskytnout riziko změny hladiny cukru v krvi.**
- **jestliže se u Vás v minulosti po léčbě moxifloxacinem objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vřidky v ústech.**

**Při užívání <používání > moxifloxacinu**

- **Jestliže se u Vás objeví kožní reakce, puchýře a/nebo loupání kůže a/nebo sliznic (viz bod 4. Možné nežádoucí účinky), okamžitě vyhledejte lékaře a to dříve, než budete pokračovat v léčbě.**

### **Závažné kožní reakce**

**Při léčbě moxifloxacinem byl hlášen výskyt závažných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP).**

- **SJS/TEN se zpočátku mohou projevit jako zarudlé terčovitě skvrny nebo okrouhlé skvrny často s puchýřkem uprostřed, které se objeví na trupu. Mohou se objevit též vřidky v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a v očích (červené a oteklé oči). Těmto závažným kožním vyrážkám obvykle předchází horečka a/nebo příznaky podobné chřipce. Vyrážka může pokročit do stavu rozsáhlého olupování kůže a život ohrožujících nebo smrtelných komplikací.**

- **AGEP se zpočátku může projevit jako červená šupinatá rozšířená vyrážka s uzlíky pod kůží a s puchýřky doprovázená horečkou. Nejčastější lokalizace: lokalizace především v kožních záhybech, na trupu a horních končetinách.**

**Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiný z těchto kožních příznaků, přestaňte moxifloxacin <užívat> <používat> a okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.**

[...]

- Fluorochinolonová antibiotika mohou způsobit poruchy v hladině cukru v krvi, zahrnující jak snížení hladiny cukru v krvi pod normální úroveň (hypoglykemie), tak zvýšení **Vaší hladiny cukru v krvi nad normální úroveň (hyperglykemie) nebo snížení Vaší hladiny cukru v krvi pod normální hladinu (hypoglykemie), což může v závažných případech vést k bezvědomí** (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). U pacientů léčených [název přípravku] se poruchy v hladině cukru v krvi objevovaly především u starších pacientů s cukrovkou, kteří užívali současně léčbu perorálními antidiabetiky, které snižují hladinu cukru v krvi (například sulfonylurea) nebo inzulín. Ztráta vědomí kvůli závažnému poklesu hladiny cukru v krvi (hypoglykemické kóma) **(viz bod 4 Možné nežádoucí účinky)**. Pokud máte cukrovku, má se u Vás pečlivě sledovat hladina cukru v krvi.

## Bod 4

### Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky pozorované během léčby moxifloxacinem jsou uvedeny níže:

Pokud zaznamenáte

[...]

- ~~změny na kůži a sliznicích jako bolestivé puchýře v ústech/nosu nebo na penisu/pochvě (Stevens Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza) (velmi vzácné nežádoucí účinky, potenciálně život ohrožující)~~
- **Závažné kožní vyrážky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Mohou se projevit jako zarudlé terčovitě skvrny nebo okrouhlé skvrny často s puchýřkem uprostřed, které se objeví na trupu, jako olupování kůže, vřídky v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a v očích a může jim předcházet horečka a příznaky připomínající chřipku (velmi vzácné nežádoucí účinky, potenciálně život ohrožující)**
- **Červená šupinatá rozšířená vyrážka s uzlíky pod kůží a s puchýřky doprovázená horečkou po zahájení léčby (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza) (frekvence tohoto nežádoucího účinku „není známo“)**
- **Syndrom spojený s poruchou vylučování vody a s nízkými hladinami sodíku (SIADH) (velmi vzácný nežádoucí účinek)**
- **Ztráta vědomí kvůli závažnému poklesu hladiny cukru v krvi (hypoglykemické kóma) (velmi vzácný nežádoucí účinek)**

[...]

- bolest a otok šlach (zánět šlach) (vzácný nežádoucí účinek) nebo přetržení šlachy (velmi vzácný nežádoucí účinek)
- **svalová slabost, citlivost nebo bolest, zejména pokud se současně necítíte dobře, máte vysokou teplotu nebo máte tmavou moč. Může to být způsobeno abnormálním rozpadem svalů, který může být život ohrožující a může mít za následek postižení ledvin (stav zvaný rhabdomyolýza) (frekvence tohoto nežádoucího účinku „není známo“)**

[...]

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány během léčby moxifloxacinem, jsou uvedeny níže podle pravděpodobnosti výskytu:

**Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob) [...]

- **pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)**

[..]

Dále byly po léčbě jinými chinolonovými antibiotiky ve velmi vzácných případech hlášeny následující nežádoucí účinky, které by se mohly vyskytnout také během léčby <přípravkem X>: zvýšený nitrolební tlak (příznaky zahrnují bolesti hlavy, zrakové problémy včetně rozmazaného vidění, "slepé" skvrny, dvojité vidění, ztrátu zraku), zvýšení hladiny sodíku v krvi, zvýšení hladiny vápníku v krvi, určitý typ snížení počtu červených krvinek (hemolytickou anémií), ~~reakce svalů s poškozením svalových buněk~~, zvýšená citlivost kůže na sluneční nebo UV záření.



### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Schválení závěrů skupinou CMDh:   | na zasedání skupiny CMDh v lednu 2020 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:                     | 15/03/2020                            |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 14/05/2020                            |