

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju (moksifloksacin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Moksifloksacin PharmaS ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Moksifloksacin PharmaS.

Detaljne upute o primjeni lijeka Moksifloksacin PharmaS, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Moksifloksacin PharmaS i za što se koristi?

Moksifloksacin PharmaS je generički lijek. To znači da je Moksifloksacin PharmaS istovjetan referentnom lijeku Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju proizvođača Bayer Vital GmbH, Njemačka koji je već odobren u Europskoj uniji. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Moksifloksacin PharmaS pripada skupini antibiotika koji se zovu fluorokinoloni.

Koristi se za liječenje sljedećih infekcija:

- upala pluća (pneumonija) stečena izvan bolnice.
- infekcije kože i mekog tkiva.

#### Kako djeluje Moksifloksacin PharmaS?

Moksifloksacin PharmaS pripada skupini antibiotika koji se zovu fluorokinoloni, a djeluje tako da ubija bakterije koje uzrokuju infekcije, ako su uzrokovane bakterijama osjetljivima na moksifloksacin.

#### Kako se primjenjuje Moksifloksacin PharmaS?

Moksifloksacin PharmaS je otopina za infuziju i primjenjuje se intravenskom primjenom. Liječnik treba osigurati da se infuzija daje kontinuirano kroz 60 minuta, jednakomjernom brzinom. Preporučena doza od 400 mg moksifloksacina infundira se jedanput na dan.

Jednaka doza može se dati starijim bolesnicima, bolesnicima s niskom tjelesnom težinom ili bolesnicima s poremećajem u radu bubrega.

Liječnik će odlučiti o duljini trajanja liječenja s lijekom Moksifloksacin PharmaS. U nekim slučajevima liječnik može započeti liječenje s Moksifloksacin PharmaS otopinom za infuziju i onda nastaviti liječenje s moksifloksacin tabletama.

Trajanje liječenja ovisi o vrsti infekcije i o tome koliko dobro pacijent reagira na liječenje.

Preporučeno trajanje liječenja kod upale pluća (pneumonije) stečene izvan bolnice je 7-14 dana uz mogućnost prebacivanja pacijenta na terapiju moksifloksacin tabletama.

U bolesnika sa kompliciranim infekcijama kože i njezinih struktura, prosječno trajanje intravenskog liječenja iznosilo je otprilike 6 dana, a prosječno ukupno trajanje liječenja (s primjenom tableta nakon infuzija) 13 dana.

Važno je liječenje u cijelosti završiti čak i ako se nakon nekoliko dana pacijent osjeća bolje. Zbog preranog prestanka primjene ovog lijeka, infekcija možda neće biti u cijelosti izliječena, te se može vratiti ili se stanje može pogoršati, te se može razviti bakterijska otpornost na antibiotik.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Moksifloksacina PharmaS?**

Budući da je Moksifloksacin PharmaS generički lijek koji se primjenjuje u obliku infuzije i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Moksifloksacin PharmaS nije bilo potrebno provesti.

### **Koje su moguće nuspojave Moksifloksacin PharmaS?**

Budući da je Moksifloksacin PharmaS generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Moksifloksacin PharmaS može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

#### Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- Infekcije uzrokovane otpornim bakterijama ili gljivicama npr. oralna i vaginalna kandidijaza
- Glavobolja, omaglica
- Promjena srčanog ritma (EKG) u bolesnika sa niskom razinom kalija u krvi
- Mučnina, povraćanje, bolovi u želucu i trbuhu, proljev
- Porast posebnih jetrenih enzima u krvi (transaminaze)
- Bol ili upala na mjestu primjene

#### Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- Nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj određenih bijelih krvnih stanica (neutrofila), pad ili porast posebnih krvnih stanica potrebnih za zgrušavanje krvi, porast posebnih bijelih krvnih stanica (eozinofila), smanjeno zgrušavanje krvi
- Alergijska reakcija
- Povišena razina lipida u krvi (masnoća)
- Tjeskoba, nemir/uzbuđenost
- Trnci (iglice i bockanje) i/ili utrnulost, promjene osjeta okusa (u vrlo rijetkim slučajevima gubitak osjeta okusa), zbunjenost i dezorijentiranost, smetnje sna (najčešće nesanica), drhtanje, osjećaj vrtoglavice (vrtnje ili padanja), pospanost
- Smetnje vida uključujući dvoslike i zamagljen vid
- Promjena srčanog ritma (EKG), palpitacije (lupanje srca), nepravilan i ubrzan srčani ritam, teški poremećaji srčanog ritma, angina pectoris

- Širenje krvnih žila
- Otežano disanje uključujući astmatska stanja
- Gubitak apetita, vjetрови i zatvor, smetnje probave (dispepsija/žgaravica), upala želuca, povišena razina posebnih probavnih enzima u krvi (amilaze)
- Oštećenje funkcije jetre (uključujući porast posebnih jetrenih enzima u krvi (LDH)), porast bilirubina u krvi, porast posebnih jetrenih enzima u krvi (gamaglutamiltransferaza i/ili alkalnih fosfataza)
- Svrbež, osip, koprivnjača, suha koža
- Bol u zglobovima, bol u mišićima
- Dehidracija
- Opće loše osjećanje (pretežno slabost ili umor), bolovi u leđima, prsištu, zdjelici i udovima, znojenje
- Upala vene

Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- Teška, iznenadna generalizirana alergijska reakcija uključujući vrlo rijetko po život opasan šok (npr. otežano disanje, pad krvnog tlaka, ubrzan puls), oteklinu (uključujući oteklinu dišnih putova potencijalno opasnu po život)
- Povišena razina šećera u krvi, povišena razina urične kiseline u krvi
- Emocionalna nestabilnost, depresija (u vrlo rijetkim slučajevima dovodi do samoozljeđujućeg ponašanja, kao što su suicidalne ideje/misli ili pokušaji samoubojstva), halucinacije
- Poremećaj osjeta na koži, promjene osjeta njuha (uključujući gubitak osjeta njuha), abnormalni snovi, poremećaj ravnoteže i koordinacije (zbog omaglice), konvulzije, smetnje koncentracije, smetnje govora, djelomičan ili potpun gubitak pamćenja, problemi povezani sa živčanim sustavom poput boli, pečenja, trnaca, utrnulosti i/ili slabosti u udovima
- Zvonjenje/šum u ušima, oštećenje sluha uključujući gluhoću (obično reverzibilnu)
- Nenormalno brz srčani ritam, gubitak svijesti
- Visok krvni tlak, nizak krvni tlak
- Problemi s gutanjem, upala usne šupljine, teški proljev uz prisutnost krvi i/ili sluzi (kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis), koji u vrlo rijetkim slučajevima, može biti povezan sa po život opasnim komplikacijama
- Žutica (žute bjeloočnice ili koža), upala jetre
- Bol i oticanje tetiva (tendinitis), grčenje mišića, trzanje mišića, slabost mišića
- Oštećenje funkcije bubrega (uključujući porast ureje i kreatinina u laboratorijskim nalazima), zatajenje bubrega
- Oteklina (ruku, stopala, gležnjeva, usana, usta, grla).

Vrlo rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 000 bolesnika):

- Pojačano zgrušavanje krvi, značajno smanjenje određenih bijelih krvnih stanica (agranulocitoza)
- Depersonalizacija, gubitak razuma (potencijalno vodi do samo-ozljeđujućeg ponašanja, kao što su suicidalne ideje/misli ili pokušaji samoubojstva)
- Pojačana osjetljivost kože
- Nenormalni ritam srca, po život opasni nepravilni otkucaji srca, prestanak rada srca
- Prolazni gubitak vida
- Fulminantna upala jetre koja može dovesti do po život opasnog zatajenja jetre (uključujući smrtne slučajeve)

- Promjene na koži i sluznicama (bolni mjehuri u usnoj šupljini/nosu ili na penisu/u vagini), moguće opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- Puknuće tetive, upala zglobova, ukočenost mišića, pogoršanje simptoma miastenije gravis

Druge moguće nuspojave češće zabilježene u intravenozno liječenih bolesnika:

- Česte nuspojave: povišena vrijednost jetrenog enzima u krvi (gama-glutamil-transferaze)
- Manje česte nuspojave: abnormalno brzi ritam srca, nizak krvni tlak, oteklina (ruku, stopala, gležnjeva, usana, usta, grla), teški proljev uz prisutnost krvi i/ili sluzi u stolici (kolitis povezan s primjenom antibiotika) u vrlo rijetkim slučajevima povezan sa po život opasnim komplikacijama, konvulzije, halucinacije, oštećenje funkcije bubrega (što uključuje i porast vrijednosti ureje i kreatinina u laboratorijskim testovima), zatajenje bubrega.

Dodatno, prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nuspojava tijekom liječenja drugim kinolonskim antibioticima, koje bi se također mogle pojaviti tijekom liječenja s lijekom Moksifloksacin PharmaS kao što su porast koncentracije natrija u krvi, porast koncentracije kalcija u krvi, posebni oblik smanjenja broja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija), mišićne reakcije s oštećenjem mišićnih stanica, povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost ili UV zračenje, problemi povezani sa živčanim sustavom poput boli, pečenja, trnaca, utrnulosti i/ili slabosti u udovima.

U slučaju bilo kojeg od gore navedenih simptoma, potrebno se odmah javiti liječniku.

**Na koji način je Moksifloksacin PharmaS odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Moksifloksacin PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Moksifloksacin PharmaS veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

**Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Moksifloksacin PharmaS?**

Kako bi se osiguralo da se Moksifloksacin PharmaS koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Moksifloksacin PharmaS, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

**Ostale informacije o Moksifloksacinu PharmaS**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. siječnja 2015. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Moksifloksacin PharmaS, pročitajte u Uputi o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2016.

**Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

**Znanstvena rasprava**

**Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za  
infuziju  
(moksifloksacin)**

**Datum: Veljača 2016.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 27. siječnja 2015. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje sljedećih infekcija u odraslih pacijenata:

- pneumonije iz opće populacije (CAP = Community Acquired Pneumonia)
- kompliciranih infekcija kože i njezinih struktura (cSSSI = Complicated Skin and Skin Structure Infections)

Moksifloksacin treba primijeniti samo onda kada se uporaba antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za početno liječenje ovih infekcija smatra neprikladnom. Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

U djece i adolescenata u fazi rasta i razvoja, kontraindicirana je primjena moksifloksacina. Djelotvornost i neškodljivost moksifloksacina u djece i adolescenata nisu utvrđene.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijek pripada skupini fluorokinolonskih antibiotika. Moksifloksacin inhibira bakterijske topoizomerase tip II (DNK giraze i topoizomerase IV), potrebne za umnažanje, prepisivanje i popravak bakterijske DNK.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju nositelja odobrenja Bayer d.o.o., odobrenog 2001. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Moksifloksacin PharmaS je otopina za infuziju, pakirana u bezbojnoj staklenoj boci (staklo tip II) s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapičom. Dostupan je u pakiranju od 1 boce. Jedna boca s 250 ml otopine za infuziju sadrži 400 mg moksifloksacina u obliku moksifloksacinklorida. Lijek sadrži pomoćne tvari propilenglikol i vodu za injekcije.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je moksifloksacin (u obliku moksifloksacinklorida), opisana u Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.) i u Američkoj farmakopeji (USP).

Moksifloksacinklorid je svijetložuti ili žuti prašak ili kristali, blago higroskopan.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o djelatnoj tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar moksifloksacinklorid je odgovarajući; uključena su sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje te dodatna ispitivanja, uključujući ona navedena u dostavljenim Ovjernicama. Certifikati analize dostavljeni su za dvije proizvodne serije djelatne tvari od strane proizvođača lijeka. Rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvedene prema opisana dva proizvodna postupka te je za prvi proizvodni postupak potvrđen period retestiranja od 5 godina, dok je za moksifloksacinklorid proizveden prema drugom proizvodnom postupku potvrđen period retestiranja od 2 godine, uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

### **II.3 Lijek**

Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju je bistra, zelenkasto-žuta otopina bez stranih čestica, pakirana u bezbojnoj staklenoj boci (staklo tip II) s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Lijek je razvijen kao generički ekvivalent referentnom lijeku Avalox/Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju, proizvođača Bayer Vital GmbH, Njemačka i istog je kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatne tvari kao i referentni lijek.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o farmaceutskom razvoju lijeka, čiji je cilj bio dobivanje stabilne formulacije koja će odgovarati referentnom lijeku s obzirom na relativnu gustoću, osmolalnost i pH vrijednost otopine. Izbor pomoćnih tvari propilenglikola i vode za injekcije opravdan je, a njihova uloga objašnjena. Obje pomoćne tvari, opisane su i u skladu su s Ph. Eur. Propilenglikol je sredstvo za izotonizaciju, a voda za injekcije je otapalo u lijeku.

Također su dostavljeni odgovarajući podaci o proizvodnji lijeka, uključujući podatke o njegovoj validaciji.

Ispitana je kompatibilnost s 12 različitih parenteralnih otopina te je ustanovljeno da je lijek inkompatibilan s otopinom natrijevog hidrogenkarbonata. Podaci o inkompatibilnosti, odnosno kompatibilnosti uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka, u skladu s Ph. Eur. i važećim smjernicama. Opisane su sve korištene analitičke metode te dostavljeni odgovarajući podaci o njihovoj validaciji. Svi dobiveni rezultati analize ispitanih serija lijeka unutar su propisanih granica.

Rezultati ispitivanja stabilnosti potvrđuju prikladnost primjene primarnog spremnika u proizvodnji lijeka.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u dugoročnim (25°C/60%RV), intermedijarnim (30°C/65%RV, odnosno 30°C/75%RV) i ubrzanim uvjetima (40°C/75%RV). Svi dobiveni rezultati u skladu su s predloženim zahtjevima kakvoće u roku valjanosti lijeka. Temeljem



dostavljenih rezultata, prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Moksifloksacin PharmaS je generički lijek referentnog lijeka Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja meropenema već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar meropenem, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

### IV. KLINIČKI PODACI

Moksifloksacin je kinolonski antimikrobik koji inhibira bakterijske topoizomerase tip II (DNK giraze i topoizomerase IV), potrebne za umnažanje, prepisivanje i popravak bakterijske DNK.

Prema smjernici *Note for Guidance on the Investigating of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek pa se mogu smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Moksifloksacin PharmaS.

### V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku

*Moxifloxacin 400 mg film-coated tablets*, te prihvaćenog u sklopu decentraliziranog postupka DK/H/2218/001/DC.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Moksifloksacin PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Avelox 400 mg/250 ml otopina za infuziju čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Moksifloksacin PharmaS primjenjuje u obliku infuzije i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Moksifloksacin PharmaS 400 mg/250 ml otopina za infuziju 27. siječnja 2015. godine.