

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR για τη μοξιφλοξασίνη (συστηματική χρήση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για το DRESS από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης και της θετικής απόκρισης σε διακοπή χορήγησης του φαρμάκου (de-challenge) και ενόψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της μοξιφλοξασίνης (συστηματική χρήση) και του DRESS αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης, της θετικής απόκρισης σε διακοπή χορήγησης του φαρμάκου (de-challenge) και της θετικής απόκρισης σε επαναχορήγηση φαρμάκου (re-challenge), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της μοξιφλοξασίνης (συστηματική χρήση) και του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις αντιδράσεις φωτοευαισθησίας από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης, της θετικής απόκρισης σε διακοπή χορήγησης του φαρμάκου (de-challenge) και της θετικής απόκρισης σε επαναχορήγηση φαρμάκου (re-challenge) και ενόψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της μοξιφλοξασίνης (συστηματική χρήση) και των αντιδράσεων φωτοευαισθησίας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν μοξιφλοξασίνη (συστηματική χρήση) πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μοξιφλοξασίνη (συστηματική χρήση), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μοξιφλοξασίνη (συστηματική χρήση) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Οι προειδοποιήσεις πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

[...]

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί με τη μοξιφλοξασίνη σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN: γνωστή επίσης και ως σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), ~~και~~ οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) **και αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)**, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται για τα σημεία και συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η μοξιφλοξασίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξετασθεί μια εναλλακτική θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει μια σοβαρή αντίδραση όπως SJS, TEN, ή AGEP **ή DRESS** με τη χρήση της μοξιφλοξασίνης, η θεραπεία με τη μοξιφλοξασίνη δεν θα πρέπει να επαναληφθεί με αυτόν τον ασθενή ξανά.

[...]

Πρόληψη αντιδράσεων φωτοευαισθησίας

Οι κινολόνες έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας στους ασθενείς. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η μοξιφλοξασίνη έχει μικρότερο κίνδυνο να προκαλέσει φωτοευαισθησία. Ωστόσο, στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται να αποφεύγουν την έκθεση στην ακτινοβολία UV ή στο υπερβολικό ή/και έντονο ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη **(βλ. παράγραφο 4.8)**.

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADR) υπό την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με συχνότητα μη γνωστή:

Αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.4), Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4)

[...]

Υπήρξαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη θεραπεία με άλλες φθοριοκινολόνες οι οποίες μπορεί πιθανώς να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μοξιφλοξασίνη: αυξημένη ενδοκράνια πίεση (συμπεριλαμβανομένης της καλοήθους ενδοκράνιας υπέρτασης), υπερνατριαιμία, υπερασβεστιαίμια, αιμολυτική αναιμία, ~~αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4)~~.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε τη μοξιφλοξασίνη

[...]

Όταν λαμβάνετε μοξιφλοξασίνη

[...]

- **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις**

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση της μοξιφλοξασίνης σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), ~~και~~ οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) **και αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).**

- Οι SJS/TEN μπορεί να εμφανιστούν αρχικά ως κοκκινωπά κυκλικά σημάδια σαν στόχος, συχνά με φυσαλίδες στην περιοχή του κορμού. Επίσης πιθανώς να εμφανιστούν έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια (κόκκινα ή πρησμένα μάτια). Αυτών των σοβαρών εξανθημάτων μπορεί συχνά να προηγείται πυρετός και/ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη. Τα εξανθήματα μπορεί να οδηγήσουν σε εκτεταμένο ξεφλούδισμα του δέρματος και επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.
- Η AGEP εμφανίζεται στην έναρξη της θεραπείας ως ένα κοκκινωπό, εκτεταμένο εξάνθημα με διογκώσεις κάτω από το δέρμα και φλύκταινες που συνοδεύεται από πυρετό. Το πιο κοινό σημείο εμφάνισης: κυρίως παρουσιάζεται στις πτυχώσεις του δέρματος, στον κορμό και τα άνω άκρα.
- **Το DRESS εμφανίζεται αρχικά ως συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη και εξάνθημα στο πρόσωπο και στη συνέχεια ως εκτεταμένο εξάνθημα με υψηλή σωματική θερμοκρασία, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος και αύξηση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και διογκωμένους λεμφαδένες.**

Εάν αναπτύξετε σοβαρό εξάνθημα ή κάποιο άλλο από τα δερματικά συμπτώματα, σταματήστε τη λήψη της μοξιφλοξασίνης και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική παρακολούθηση αμέσως.

[...]

- Τα αντιβιοτικά κινολόνες μπορεί να κάνουν το δέρμα σας πιο ευαίσθητο στο ηλιακό φως ή στις υπεριώδεις ακτίνες. Θα πρέπει να αποφεύγετε την παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή το έντονο ηλιακό φως και δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε κρεβάτια με λάμπες τεχνητού μαυρίσματος ή κάποια άλλη λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της λήψης του [όνομα προϊόντος] **(βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).**

[...]

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν συμβαίνουν σε όλους.

Οι **πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη μοξιφλοξασίνη αναγράφονται παρακάτω:

Εάν παρατηρήσετε

[...]

- Ένα κοκκινωπό, εκτεταμένο εξάνθημα με απολέπιση και διογκώσεις κάτω από το δέρμα και φλύκταινες που συνοδεύεται από πυρετό κατά την έναρξη της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση) (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι 'μη γνωστή')
- Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή σωματική θερμοκρασία, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αιματολογικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένους λεμφαδένες και εμπλοκή άλλων οργάνων του σώματος (αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, που είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακα) (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι 'μη γνωστή').

[...]

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος] αναγράφονται παρακάτω σύμφωνα με το πόσο πιθανές είναι:

[...]

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως ή στην υπεριώδη ακτινοβολία (βλ. επίσης παράγραφο 2, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).
- Έντονα οριοθετημένες, ερυθρηματώδεις κηλίδες με/χωρίς φλύκταινες που αναπτύσσονται εντός ωρών από τη χορήγηση της μοξιφλοξασίνης και επουλώνονται με μεταφλεγμονώδη υπολειμματική υπερμελάγχρωση· συνήθως επανεμφανίζεται στο ίδιο σημείο του δέρματος ή του βλεννογόνου μετά από επακόλουθη έκθεση στη μοξιφλοξασίνη

[...]

Επιπλέον, έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες περιπτώσεις των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί μετά από θεραπεία με άλλες αντιβιοτικές κινολόνες, που μπορεί επίσης να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος]: αυξημένη ενδοκράνια πίεση (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης θολής όρασης, 'τυφλά' σημεία, διπλωπία, απώλεια όρασης), αύξηση των επιπέδων νατρίου στο αίμα, αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, ένας ιδιαίτερος τύπος μείωσης του αριθμού ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία), ~~αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως του ήλιου ή την υπεριώδη ακτινοβολία (UV).~~

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2024
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	10 Μαρτίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	09 Μαΐου 2024