

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet (süsteemselt kasutatava) moksifloksatsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

- Pantsütopeenia:

Müügiloa hoidja ohutusosalases andmebaasis tuvastati kumulatiivselt 32 turuletulekujärgset juhtu, millest ühe puhul kõrvaltoime möödus ravimi kasutamise lõpetamisel ning see loeti hindava liikmesriigi poolt tõenäoliselt põhjuslikult seotuks moksifloksatsiini kasutamise. 19 juhu puhul hinnati seose olemasolu võimalikuks, nendest 19 juhust 7 puhul oli kõrvaltoime möödumine ravimi ärajätmisel märgatav. Kliinilistes uuringutes tuvastatud 2-1 juhul 3-st pidas hindav liikmesriik põhjusliku seose olemasolu võimalikuks. Pantsütopeenia on tsiprofloksatsiini, levofloksatsiini ja ofloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoime. Ravimiteabe ajakohastamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste, lisamaks pantsütopeenia väga harvade kõrvaltoimete alla (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 ja pakendi infolehe lõigus 4) on põhjendatud.

- Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP):

Müügiloa hoidja ohutusosalases andmebaasis ja erialaväljaannetes tuvastati kumulatiivselt viis turuletulekujärgset juhtu, millest kolme puhul peeti põhjuslikku seost moksifloksatsiiniga tõenäoliseks ja ühe juhu puhul võimalikuks. Kahe tõenäolise põhjusliku seosega juhu puhul taandus äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos pärast moksifloksatsiini ärajätmist (koos vastava raviga) ning kolmanda juhu puhul tekkis taas pärast ravimi uuesti kasutamise hakkamist. Kliiniliste uuringute raames ei teatatud ühestki juhust. Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos on loetletud kõrvaltoimena nii tsiprofloksatsiini kui ka ofloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõttes (lõik 4.8). Ravimi omaduste kokkuvõtte (lõik 4.4 ja 4.8) ning pakendi infolehe täiendamine (äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos kui teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime) kooskõlas SCARs-i (*severe cutaneous adverse reactions*, tõsised kutaansed kõrvaltoimed) juhendis soovitatava sõnastusega, on põhjendatud.

- Hüopoglükeemiline kooma:

Müügiloa hoidja ohutusosalases andmebaasis tuvastati kumulatiivselt 8 turuletulekujärgset juhtu, millest 6 puhul pidas hindav liikmesriik põhjuslikku seost moksifloksatsiiniga võimalikuks. 6-st juhust kaks lõppesid surmaga ning hüopoglükeemiline kooma loeti tervishoiutöötaja poolt mõlemal juhul üheks surmapõhjuseks, mis oli seotud moksifloksatsiini kasutamise. Kummagi juhu puhul ei olnud diabeet kaasuvaks haiguseks märgitud. Kliiniliste uuringute raames teatatud kahest juhust ühe puhul pidas hindav liikmesriik põhjuslikku seost võimalikuks. Süsteemselt kasutatava tsiprofloksatsiini viimase ohutusaruande hindamise raames soovitasid ravimiohutuse riskihindamise komitee ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm lisada hüopoglükeemiline kooma ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.8. Hüopoglükeemiline kooma on juba kirjeldatud nii levofloksatsiini kui ka ofloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõttes (lõigud 4.4 ja 4.8) ning pakendi infolehes. Ravimiteabe ajakohastamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste, lisamaks hüopoglükeemilise kooma väga harvade kõrvaltoimete alla (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 ja pakendi infolehe lõikudes 2 ja 4) on põhjendatud.

- Delirium:

Müügiloa hoidja ohutusosalases andmebaasis tuvastati kumulatiivselt 369 deliiriumi juhtu, millest 30 meditsiiniliselt kinnitatud ja tõsise juhu puhul ei olnud müügiloa hoidja hinnangu alusel muud tekkepõhjust. Hindava liikmesriigi hinnangul esineb kõigi 30 juhu puhul mõistlik ajaline seos. Nendest 30 juhust 5 puhul teatati kõrvaltoime möödumisest ravimi kasutamise

lõpetamisel, nendest omakorda 3 juhu puhul peeti põhjuslikku seost tõenäoliseks, kahe juhu puhul aga võimalikuks. Erialaväljaannetes kirjeldatud nelja turuletulekujärgselt teatatud juhu puhul peetakse põhjuslikku seost võimalikuks. Levofloksatsiini ja ofloksatsiini hiljutise tööjaotusmenetluse protseduuri raames soovitati deliirium lisada kõrvaltoimena nende ravimi omaduste kokkuvõttesse (lõiku 4.8). Ravimiteabe ajakohastamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste, lisamaks deliirium harvade kõrvaltoimete alla (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8) on põhjendatud.

- Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH*):

Müügiloa hoidja ohutusalas andmebaasis tuvastati kumulatiivselt 5 juhtu (1 kliinilisest uuringust ja 4 turuletulekujärgselt). Ühe turuletulekujärgse juhu puhul pidas hindav liikmesriik põhjuslikku seost tõenäoliseks, 3 ülejäänud juhu puhul võimalikuks. Ühel juhul neljast möödus kõrvaltoime ravimi ärajätmisel ning ülejäänud kolme juhu puhul möödus SIADH pärast moksifloksatsiini ärajätmist ja soolalahuste manustamist. Kliinilises uuringus esinenud juhu puhul ei saa põhjuslikku seost välistada. Süsteemselt kasutatava tsiprofloksatsiini ja levofloksatsiini (välja arvatud tsentraalse müügiloaga ravim) hiljutise ohutusaruande hindamise raames soovitasid ravimiohutuse riskihindamise komitee ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm uuendada tsiprofloksatsiini ja levofloksatsiini ravimiteavet ning lisada kõrvaltoimena SIADH. Ravimiteabe ajakohastamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste, lisamaks SIADH väga harvade kõrvaltoimete alla (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 ja pakendi infolehe lõigus 4) on põhjendatud.

- Rabdomüolüüs:

Müügiloa hoidja ohutusalas andmebaasis tuvastati turuletulekujärgselt kumulatiivselt 40 juhtu, millest 35 puhul esines hindava liikmesriigi hinnangul mõistlik ajaline seos. Nendest 35 juhust ühe puhul on põhjuslik seos moksifloksatsiiniga tõenäoline ja 34 puhul võimalik. 8-l juhul 35-st möödus kõrvaltoime ravimi kasutamise lõpetamisel ning ühel juhul tekkis kõrvaltoime uuesti garenoksatsiini manustamisel. Rabdomüolüüs on juba loetletud kõrvaltoimena levofloksatsiini, ofloksatsiini ja norfloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8. Moksifloksatsiini ravimiteabe sõnastus ei kajasta praeguseid tõendeid, kuna selles väidetakse, et rabdomüolüüsi esines ainult teiste fluorokinolonide puhul (lõik 4.8). Seetõttu tuleb ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja pakendi infolehe lõiku 4) ajakohastada ja lisada rabdomüolüüs moksifloksatsiini võimaliku teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimena.

Perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmete põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et süsteemselt kasutatavate moksifloksatsiini sisaldavate preparaate ravimiteabe muutmine on õigustatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

(Süsteemselt kasutatava) moksifloksatsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et (süsteemselt kasutatavat) moksifloksatsiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba

(müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele (süsteemselt kasutatavatele) moksifloksatsiini sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 4.4**

Tõsised bulloossed nahareaktsioonid

Moksifloksatsiiniga on seostatud bulloosete nahareaktsioonide, nt Stevens-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtumeid (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et naha ja/või limaskestade reaktsioonide korral peaksid nad enne raviga jätkamist oma arsti sellest kohe informeerima.

Rasket naha kõrvaltoimed

Seoses moksifloksatsiini kasutamisega on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sh toksilise epidermaalse nekrolüüsi (nn Lyell'i sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroomi ning ägeda generaliseerunud eksanteemse pustuloosi tekkimisest, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramisel tuleb patsiente nõustada tõsise nahareaktsiooni nähtude ja sümptomite osas, samuti peab patsiente ravi ajal hoolikalt jälgima. Juhul kui patsiendil tekivad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab moksifloksatsiini kasutamise kohe lõpetama ning kaaluma alternatiivset ravi. Kui patsiendil on tekkinud moksifloksatsiini kasutamisel tõsine reaktsioon, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs või äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos, ei tohi ravi moksifloksatsiiniga sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

- **Lõik 4.8**

Organsüsteemi klass: vere ja lümfisüsteemi häired

Esinemissagedus: väga harv

Pantsütopeenia

Organsüsteemi klass: endokriinsüsteemi häired

Esinemissagedus: väga harv

Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom

Organsüsteemi klass: ainevahetus- ja toitumishäired

Esinemissagedus: väga harv

Hüpoglükeemiline kooma

Organsüsteemi klass: psühhiaatrilised häired

Esinemissagedus: harv

Delirium

Organsüsteemi klass: naha ja nahaaluskoe kahjustused

Esinemissagedus: teadmata

Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos

Organsüsteemi klass: lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Esinemissagedus: teadmata

Rabdomüolüüs

[...]

Erandjuhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed, mis võivad ilmned ka ravi ajal moksifloksatsiiniga: intrakraniaalse rõhu tõus (sh *pseudotumor cerebri*), hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hemolüütiline aneemia, rabdomüolüüs, valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi kasutamist

Te ei tohi võtta fluorokinolooni/kinolooni sisaldavaid antibakteriaalseid ravimeid, sh [ravimi nimetus], kui teil on varem tekkinud fluorokinolooni/kinolooni võtmisel mis tahes tõsiseid kõrvaltoimeid. Sellisel juhul teavitage oma arsti esimesel võimalusel.

Enne moksifloksatsiini kasutamist pidage nõu oma arstiga

- **Kui teil on diabeet, kuna moksifloksatsiini kasutamisel võib teie veresuhkru tase muutuda.**
- **Kui teil on kunagi pärast moksifloksatsiini kasutamist tekkinud tõsine nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid.**

Moksifloksatsiini kasutamise ajal

- Kui teil tekib nahareaktsioon või villid ja/või naha ketendus ja/või reaktsioonid limaskestal (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed"), võtke enne ravi jätkamist kohe ühendust oma arstiga.

Tõsised nahareaktsioonid

Seoses moksifloksatsiini kasutamisega on teatatud tõsiste nahareaktsioonide, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning ägeda generaliseerunud eksanteemse pustuloosi tekkimisest.

- **Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs võivad algset avalduda kehatüvel nt punakate märklaualaadsete või ringjate laikudena, mille keskel on sageli vill. Samuti võivad tekkida haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades (punased ja paistes silmad). Sellisele tõsisele nahalööbele eelneb sageli palaviku ja/või gripilaadsete sümptomite teke. Lööve võib progresseeruda laiaulatuslikuks naha koorumiseks ja põhjustada eluohtlikke tüsistusi või isegi surma.**

- Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos avaldub ravi alustamisel punase ketendava ulatusliku lööbena koos villide ja nahaaluste muhkudega, millega kaasneb palavik. Lööve paikneb üldjuhul peamiselt nahavoltides, kehatüvel ja ülajäsematel.

Kui teil tekib tõsine nahalööve või mõni neist nahasümptomitest, lõpetage moksifloksatsiini kasutamine ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge tervishoiuasutusse.

[...]

- Fluorokinolonide rühma kuuluvad antibiootikumid võivad põhjustada **teie** kõrvaltoimeid vere suhkrusisalduses, sh nii vere suhkrusisalduse vähenemist alla normi piiri (hüpoglükeemia), kui ka selle tõusu üle normi piiri (hüperglükeemia) **või teie vere suhkrusisalduse vähenemist alla normi piiri (hüpoglükeemia), mis võib rasketel juhtudel viia teadvusekaotuseni** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). [ravimi nimi] ravi ajal esines vere suhkrusisalduse häireid enamasti eakatel suhkurtõvega patsientidel, kes said samaaegset ravi suukaudse vere suhkrusisaldust alandava ravimiga (nt sulfonüüluurea preparaadi) või insuliiniga. Teatatud on vere suhkrusisalduse suurest langusest tingitud teadvusekaotusest (hüpoglükeemiline kooma) **(vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“)**. Kui teil on suhkurtõbi, tuleb teie vere suhkrusisaldust hoolikalt jälgida.

Lõik 4

Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allpool on loetletud **kõige tõsisemad** [ravimi nimetus]-ravi ajal täheldatud **kõrvaltoimed**:

Kui teil tekib

[...]

- ~~naha ja limaskestade muutused, nt valulikud villid suus/ninas või peenisel/tupes (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs) (väga harv kõrvaltoime, võib olla eluohtlik)~~
- **tõsine nahalööve, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, mis võib avalduda lööbena kehatüvel, nt punakate märklaualaadsete või ringjate laikudena, mille keskel on tihti vill; naha koorumisena; haavanditena suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Lööbele võib eelneeda palaviku ja gripilaadsete sümptomite teke (väga harv kõrvaltoime, mis võib olla eluohtlik);**
- **ravi alustamisel punane ketendav ulatuslik lööve koos villide ja nahaaluste muhkudega, millega kaasneb palavik (äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos) (kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata);**
- **sündroom, mille korral on häiritud vee eritus ja tekib madal naatriumisisaldus organismis (antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom) (väga harv kõrvaltoime);**
- **vere suhkrusisalduse tugevast langusest põhjustatud teadvusekaotus (hüpoglükeemiline kooma) (väga harv kõrvaltoime);**

[...]

- ~~kõõluste valu ja turse (tendonit) (harv kõrvaltoime) või kõõluserebend (väga harv kõrvaltoime);~~

- **nõrkus, hellus või valu lihastes, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne, kõrge palavik või uriini tumedaks värvumine. Seda võib põhjustada lihaste ebanormaalne lagunemine, mis võib olla eluohtlik ja põhjustada neeruprobleeme (nn rabdomüolüüs) (kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata);**

[...]

Allpool on loetletud moksifloksatsiin-ravi ajal täheldatud teised kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi:

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) [...]

- **punaste ja valgete vereliblede ning trombotsüütide arvu langus (pantsütopeenia)**

[...]

Kinoloonantibiootikumide ravi ajal on täheldatud järgmiseid väga harva esinevaid kõrvaltoimeid, mis võivad ilmned ka [ravimi nimetus]-ravi ajal: koljusisese rõhu tõus (sümptomite hulka kuuluvad peavalu, nägemishäired, sh hägune nägemine, nn pimealad, topeltnägemine, nägemiskaotus), vere naatriumisisalduse tõus, vere kaltsiumisisalduse tõus, teatud tüüpi vere punaliblede hulga langus (hemolüütiline aneemia), ~~reaktsioonid lihastes koos lihaskude kahjustusega~~, naha suurenenud tundlikkus päikesevalgusele või UV-kiirgusele.

III lisa
Müügilubade tingimused

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2020.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15/03/2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14/05/2020