

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Võttes arvesse eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni kohta saadud andmeid kirjandusest ja spontaansetest teadetest, sh mõned lähedase ajalise seosega juhud, ja kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist ning pidades silmas usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni vahel on vähemalt põhjendatult võimalik.

Võttes arvesse fikseeritud ravimlööbe kohta saadud andmeid kirjandusest ja spontaansetest teadetest, sh mõned lähedase seosega juhud, kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist ja kõrvaltoime uuesti tekkimist ravi taasalustamisel, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) ja samale fikseeritud ravimlööbe vahel on vähemalt põhjendatult võimalik.

Võttes arvesse valgustundlikkusreaktsioonide kohta saadud andmeid kirjandusest ja spontaansetest teadetest, sh mõned lähedase ajalise seosega juhud, kõrvaltoime taandumist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist ja kõrvaltoime uuesti tekkimist ravi taasalustamisel, ning pidades silmas usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) ja valgustundlikkusreaktsioonide vahel on vähemalt põhjendatult võimalik.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et moksifloksatsiini (süsteemne kasutus) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.

II lisa

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

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

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatusse tuleb teha järgmised muudatused.

[...]

Masked naha kõrvaltoimed

Seoses moksifloksatsiini kasutamisega on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sh toksilise epidermaalse nekrolüüsi (nn Lyelli sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroomi, ning ägeda generaliseerunud eksanteemse pustuloosi **ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni** tekkimisest, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramisel tuleb patsiente nõustada raskete nahareaktsioonide 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 **või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon**, ei tohi ravi moksifloksatsiiniga sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

[...]

Valgustundlikkusreaktsioonide ennetamine

Kinolooneid on põhjustanud patsientidel valgustundlikkusreaktsioone. Uuringud on siiski näidanud, et moksifloksatsiiniga on valgustundlikkuse tekke oht väiksem. Sellest hoolimata tuleb patsientidele moksifloksatsiiniga ravi ajal soovitada vältida UV-kiirgust või pikaajalist ja/või tugevat päikesevalgust **(vt lõik 4.8)**.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused” alla esinemissagedusega „teadmata”.

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (vt lõik 4.4), fikseeritud ravimlööve, valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)

[...]

Väga harvadel juhtudel on teiste fluorokinoloonide kasutamisel tekkinud järgmised kõrvaltoimeid, mis võivad samuti ilmneda ravi ajal moksifloksatsiiniga: intrakraniaalse rõhu tõus (sh *pseudotumor cerebri*), hüpernatreemia, hüperkaltseemia, hemolüütiline aneemia, ~~valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)~~.

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne moksifloksatsiini võtmist

[...]

Moksifloksatsiini võtmise ajal

[...]

• Tõsised nahareaktsioonid

Seoses moksifloksatsiini kasutamisega on teatatud tõsiste nahareaktsioonide, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi, ning ägeda generaliseerunud eksanteemse pustuloosi ja **eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni** tekkimisest.

- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs võivad algselt 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 ülajäsemetel.
- **Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon avaldub algselt gripilaadsete sümptomitena ja lööbena näol, seejärel tekib ulatuslik lööve koos kõrge kehatemperatuuriga, maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega vereanalüüsides, teatud vere valgeliblede arvu suurenemisega (eosinofiilia) ja lümfisõlmede suurenemisega.**

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

[...]

- Kinoloonantibiootikumid võivad muuta teie naha päikesevalguse või UV-kiirguse suhtes tundlikumaks. [Ravimi nimetus (omastavas käändes)] võtmise ajal peate hoiduma pikaajalisest päikese käes viibimisest või tugevast päikesevalgusest ja mitte kasutama solaariumit ega muid UV-lampidega seadmeid (**vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“**).

[...]

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Allpool on loetletud **kõige tõsisemad** moksifloksatsiiniga ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed.

Kui teil tekib:

[...]

- ravi alustamisel punane ketendav ulatuslik lööve koos villide ja nahaaluste muhkudega, millega kaasneb palavik (äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos) (kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata);
- **ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsi näitustes (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja muude elundite haaratus (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon, mida nimetatakse ka ravimi ülitundlikkuse sündroomiks) (selle kõrvaltoime esinemissagedus on „teadmata“);**

[...]

Allpool on loetletud [ravimi nimetus (kaasaütlevas käändes)] ravi ajal täheldatud teised kõrvaltoimed nende esinemissageduste järgi.

[...]

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- **naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse või UV-kiirguse suhtes (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);**
- **teravalt piiritletud erütematoossed laigud, villidega või ilma, mis tekivad mõne tunni jooksul pärast moksifloksatsiini manustamist ja paranevad põletikujärgse jääkhüperpigmentatsiooniga; see kordub üldjuhul moksifloksatsiini järgmisel kokkupuutel naha või limaskestadega samas kohas.**

[...]

Kinoloonantibiootikumidega ravi ajal on teatatud väga harva esinevatest kõrvaltoimetest, mis võivad ilmned ka [ravimi nimetus (kaasaütlevas käändes)] ravi ajal: koljusisese rõhu tõus (sümptomite hulka kuuluvad peavalu, nägemishäired, sh hägune nägemine, nn pimealad, topeltnägemine, nägemiskaotus), vere naatriumisisalduse suurenemine, vere kaltsiumisisalduse suurenemine, teatud tüüpi vere punaliblede hulga vähenemine (hemolüütiline aneemia). ~~naha suurenenud tundlikkus päikesevalgusele või UV-kiirgusele.~~

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2024
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	10. märts 2024
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	09. mai 2024