

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt moksifloksasiinia (systeminen käyttö) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- Pansytopenia:

Arviointia johtava jäsenvaltio (Lead Member State, LMS) arvioi, että myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta kumulatiivisesti markkinoille tulon jälkeen tunnistetuista 32 tapauksesta yhdessä tapauksessa, jossa haittavaikutus hävisi valmisteen käytön lopettamisen jälkeen, syy-yhteys moksifloksasiinin käyttöön oli todennäköinen ja 19 tapauksessa mahdollinen. Näistä 19 tapauksesta seitsemässä valmisteen käytön lopettamisen jälkeen havaittiin haitan häviäminen (positive dechallenge). LMS arvioi, että kliinisissä tutkimuksissa todetuista 3 tapauksesta kahdessa voidaan ainakin epäillä olevan syy-yhteys moksifloksasiiniin. Pansytopenia mainitaan haittavaikutuksena siprofloksasiini-, levofloksasiini- ja ofloksasiinivalmisteiden valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Valmistetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4) on aiheellista päivittää niin, että pansytopenia mainitaan hyvin harvinaisena haittavaikutuksena valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaisesti.

- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP):

Myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta ja kirjallisuudesta kumulatiivisesti markkinoille tulon jälkeen tunnistetuista 5 tapauksesta 3 tapauksessa arvioidaan olevan todennäköinen ja 1 tapauksessa mahdollinen syy-yhteys moksifloksasiinin käyttöön. Kahdessa tapauksessa kolmesta, joissa syy-yhteys on todennäköinen, AGEP-oireyhtymä hävisi moksifloksasiinin käytön lopettamisen ja korjaavan hoidon jälkeen. Kolmannessa tapauksessa haitan raportoitiin uusiutuneen, kun valmisteen käyttö aloitettiin uudelleen (positive rechallenge). Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu raportoituja tapauksia. AGEP mainitaan tällä hetkellä haittavaikutuksena siprofloksasiini- ja ofloksasiinivalmisteiden valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 sekä pakkausselosteen vastaavat kohdat on aiheellista päivittää ja noudattaa lääkeaineiden aiheuttamia vaikeita ihoreaktioita (Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs, SCAR) koskevassa ohjeessa suositeltua sanamuotoa niin, että AGEP-oireyhtymän yleisyydeksi kirjataan "tuntematon".

- Hypoglykeeminen kooma:

LMS arvioi, että myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta kumulatiivisesti markkinoille tulon jälkeen tunnistetuista 8 tapauksesta kuudessa on mahdollinen syy-yhteys moksifloksasiinin käyttöön. Kaksi näistä 6 tapauksesta johti kuolemaan, ja raportin lähettänyt terveydenhuollon ammattilainen arvioi hypoglykeemisen kooman olleen yksi kuolemaan johtaneista syistä kummassakin tapauksessa ja liittyneen moksifloksasiinin käyttöön. Kummassakaan tapauksessa henkilöllä ei raportoitu olleen diabetesta. LMS arvioi, että kliinisissä tutkimuksissa todetuista 2 tapauksesta toisessa voidaan ainakin epäillä olevan syy-yhteys moksifloksasiiniin. Systemisesti käytetyn siprofloksasiinin viimeisimmän PSUSA:n mukaisesti PRAC ja CMDh suosittelivat, että hypoglykeeminen kooma päivitetään valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8. Hypoglykeeminen kooma mainitaan sekä levofloksasiinin ja ofloksasiinin valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 4.8 sekä pakkausselosteen vastaavissa kohdissa. Valmistetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohdat 2 ja 4) on aiheellista päivittää niin, että hypoglykeeminen kooma mainitaan hyvin harvinaisena haittavaikutuksena valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaisesti.

- Delirium:

Myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta kumulatiivisesti markkinoille tulon jälkeen tunnistetuista 369 delirium-tapauksesta 30:ssa lääketieteellisesti vahvistetussa ja vakavassa tapauksessa ei myyntiluvan haltijan arvion mukaan ollut vaihtoehtoja selitystä. LMS arvioi, että kaikissa 30 tapauksessa on mahdollinen ajallinen yhteys moksifloksasiinin käyttöön. Näistä 30 tapauksesta viidessä kirjattiin haittavaikutuksen hävinneen valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (positive dechallenge): 3 tapauksessa syy-yhteys arvioidaan todennäköiseksi ja 2 tapauksessa mahdolliseksi. Kirjallisuudesta markkinoille tulon jälkeen tunnistetuissa 4 lisätapauksessa on arvioitu olevan mahdollinen syy-yhteys. Levofloksasiin ja ofloksasiinin työnjakoprosessiin liittyen delirium suositeltiin hiljattain lisättäväksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8. Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 on aiheellista päivittää niin, että delirium mainitaan harvinaisena haittavaikutuksena valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaisesti.

- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH):

LMS arvioi, että myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta kumulatiivisesti tunnistetuista 5 tapauksesta (1 tapaus kliinisessä tutkimuksessa ja 4 tapausta markkinoille tulon jälkeen) yhdessä markkinoille tulon jälkeen todetussa tapauksessa on todennäköinen syy-yhteys ja kolmessa muussa markkinoille tulon jälkeen todetussa tapauksessa mahdollinen syy-yhteys moksifloksasiinin käyttöön. Yhdessä näistä 4 tapauksesta kirjattiin haitan hävinneen valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (positive dechallenge), ja 3 muussa tapauksessa SIADH hävisi, kun moksifloksasiinihoito lopetettiin ja potilaalle annettiin suolaliuosta korjaavana hoitona. Kliinisessä tutkimuksessa todetussa tapauksessa syy-yhteyttä ei voida sulkea pois. Siprofloksasiinin (systeminen käyttö) ja levofloksasiinin (keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) viimeisimmän PSUSA:n mukaisesti PRAC ja CMDh suosittelevat, että siprofloksasiinin ja levofloksasiinin valmistetiedot päivitetään ja SIADH mainitaan haittavaikutuksena. Valmistetiedot (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4) on aiheellista päivittää niin, että SIADH mainitaan hyvin harvinaisena haittavaikutuksena valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaisesti.

- Rabdomyolyyysi:

LMS arvioi, että myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta kumulatiivisesti markkinoille tulon jälkeen tunnistetuista 40 tapauksesta 35 tapauksessa on mahdollinen ajallinen yhteys moksifloksasiinin käyttöön. Näistä 35 tapauksesta yhdessä syy-yhteys moksifloksasiiniin on todennäköinen ja 34 tapauksessa mahdollinen. Kaikista 35 tapauksesta kahdeksassa kirjattiin haitan hävinneen valmisteen käytön lopettamisen jälkeen (positive dechallenge), ja yhdessä tapauksessa haittavaikutus uusiutui, kun hoito aloitettiin uudelleen garenoksasiinilla (positive rechallenge). Rabdomyolyyysi mainitaan jo haittavaikutuksena levofloksasiini-, ofloksasiini- ja norfloksasiinivalmisteiden valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Moksifloksasiinin valmistetiedoissa käytetty sanamuoto ei vastaa nykyistä näyttöä, sillä valmistetiedoissa sanotaan, että rabdomyolyyysiä olisi raportoitu vain "muiden fluorokinolonien" käytön yhteydessä (kohta 4.8). Tämän vuoksi valmistetietoja (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4) on päivitettävä niin, että rabdomyolyyysi mainitaan moksifloksasiinin mahdollisena haittavaikutuksena, jonka yleisyys on "tuntematon".

Tämän vuoksi määräaikaisessa turvallisuusraportissa arvioitujen tietojen perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea PRAC:n kanta on, että muutosten tekeminen moksifloksasiinia sisältävien systeemisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin on aiheellista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä CMDh on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Moksifloksasiinia (systeminen käyttö) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että moksifloksasiinia (systeminen käyttö) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin moksifloksasiinia (systeminen käyttö) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- **Kohta 4.4**

Vakavat rakkuloivat ihoreaktiot

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu rakkuloivia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee kehottaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä ennen hoidon jatkamista, jos iho ja/tai limakalvoreaktioita esiintyy.

Vaikeat ihoreaktiot

Moksifloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, joka tunnetaan myös nimellä Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Valmistetta määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, moksifloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Jos potilaalle on kehittynyt moksifloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

- **Kohta 4.8**

Elinjärjestelmäluokka: veri ja imukudos

Yleisyys: hyvin harvinainen

Pansytopenia

Elinjärjestelmäluokka: umpieritys

Yleisyys: hyvin harvinainen

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

Elinjärjestelmäluokka: aineenvaihdunta- ja ravitsemus

Yleisyys: hyvin harvinainen

Hypoglykeeminen kooma

Elinjärjestelmäluokka: psyykkiset häiriöt

Yleisyys: harvinainen

Delirium

Iho ja ihonalainen kudos

Yleisyys: "tuntematon"

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Elinjärjestelmäluokka: luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys: "tuntematon"

Rabdomyolyyysi

[...]

Muiden fluorokinolonien käytön yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin seuraavia haittavaikutuksia, jotka ovat mahdollisia myös moksifloksasiinihoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (mukaan lukien aivojen pseudotuumori), hypernatremia, hyperkalsemia, hemolyyttinen anemia, ~~rabdomyolyyysi~~, valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Ennen tämän lääkkeen ottamista

Älä ota fluorokinolonia/kinolonia sisältäviä bakteerilääkkeitä, mukaan lukien [valmisteen nimi]-valmistetta, jos olet aikaisemmin saanut mitä tahansa vakavia haittavaikutuksia otettuasi kinolonia tai fluorokinolonia. Kerro tällöin asiasta viipymättä lääkärillesi.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat moksifloksasiinia

- **Jos sinulla on diabetes, koska veren sokeripitoisuus voi mahdollisesti muuttua moksifloksasiinihoidon aikana.**
- **Jos sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kesimistä, rakkuloita ja/tai suun haavaumia moksifloksasiinia sisältävän lääkkeen oton jälkeen.**

Kun otat moksifloksasiinia

- ~~Jos sinulle ilmaantuu ihomuutoksia tai rakkuloita / ihon hilseilyä ja/tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.~~

Vakavat ihoreaktiot

Moksifloksasiinin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä märkärakkulaista ihottumaa (AGEP).

- **Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi voivat aluksi ilmetä vartalon punertavina, rengasmaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakkuloita. Myös haavaumia suussa, nielussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä (silmiin punoitus ja turvotus) voi ilmetä. Ennen näitä vakavia ihottumia ilmenee usein**

kuumetta ja/tai flunssan kaltaisia oireita. Ihottumat voivat johtaa ihon kesimiseen laajalla alueella ja hengenvaarallisiin komplikaatioihin tai kuolemaan.

- Akuutti yleistynyt märkärakkulainen ihottuma (AGEP) ilmenee hoidon alussa laajalle levinneenä punoittavana ja hilseilevänä ihottumana, johon liittyy ihon alla tuntuja kyhmyjä sekä rakkuloita ja kuumetta. Ihottumaa ilmenee tavallisimmin paikallisesti taipeissa, vartalolla ja yläraajoissa.

Jos sinulle kehittyy vakava ihottuma tai jokin muu näistä iho-oireista, lopeta moksifloksasiinin käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu hoitoon.

[...]

- ~~Fluorokinoloniantibiootit voivat aiheuttaa häiriötä veren sokeripitoisuudessa, joko liian matalan (hypoglykemia) tai liian korkean (hyperglykemia) veren sokeripitoisuuden (hyperglykemia) tai liian matalan veren sokeripitoisuuden (hypoglykemia), joka voi johtaa tajuttomuuteen~~ (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset). [Valmisteen nimi]-valmistetta saavilla potilailla veren sokeripitoisuuden häiriötä esiintyi lähinnä iäkkäillä diabetespotilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti suun kautta otettavilla verensokeria alentavilla lääkkeillä (esimerkiksi sulfonyyliurealla) tai insuliinilla. Voimakkaasta veren sokeripitoisuuden laskusta johtuvaa tajuttomuutta (hypoglykeeminen kooma) vaikeissa tapauksissa (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset) on raportoitu. Jos sinulla on diabetes, veresi sokeripitoisuutta seurataan huolellisesti.

Kohta 4

Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat [valmisteen nimi]-hoidon aikana havaitut **haittavaikutukset** on lueteltu alla:

Jos

[...]

- ~~sinulla on iho ja limakalvomuutoksia kuten kivuliaita rakkuloita suussa/nenässä tai peniksessä/emättimessä (Stevens Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, mahdollisesti henkeä uhkaavia)~~
- sinulla on vakavaa ihottumaa, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Ne voivat ilmetä vartalolla punertavina, rengasmaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kesimisenä ja haavaumina suussa, nielussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä. Ennen ihottumaa voi ilmetä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, mahdollisesti henkeä uhkaavia)
- sinulla on hoidon alussa laajalle levinnyttä punoittavaa ja hilseilevää ihottumaa, johon liittyy ihon alla tuntuja kyhmyjä sekä rakkuloita ja kuumetta (akuutti yleistynyt märkärakkulainen ihottuma) (tämän haittavaikutuksen yleisyys on "tuntematon")
- sinulla on oireyhtymä, johon liittyy virtsan heikentynyt erittyminen ja veren alhaiset natriumpitoisuudet (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä, SIADH) (hyvin harvinainen haittavaikutus)

- menetät tajunnan voimakkaasta verensokeripitoisuuden laskusta johtuen (hypoglykeeminen kooma) (hyvin harvinainen haittavaikutus)

[...]

- sinulla on jännekipua ja -turvotusta (jännetulehdus, tendoniitti) (harvinainen haittavaikutus) tai jännerepeämä (hyvin harvinainen haittavaikutus)
- lihaksissasi tuntuu heikkoutta, arkuutta tai kipua ja etenkin jos olet samaan aikaan huonovointinen, sinulla on kuumetta tai virtsasi värjäytyy tummaksi. Oireet saattavat johtua lihasten äkillisestä vaurioitumisesta, joka voi olla henkeä uhkaavaa tai johtaa munuaisongelmiin (tätä lihastautia kutsutaan nimellä rabdomyolyysi) (tämän haittavaikutuksen yleisyys on "tuntematon")

[...]

Muita moksifloksasiinihoidon aikana havaittuja haittavaikutuksia on lueteltu alla yleisyyden mukaan:

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä 1 käyttäjällä kymmenestä tuhannesta) [...]

- veren puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden väheneminen (pansytopenia)

[..]

Hyvin harvinaisina tapauksina on lisäksi ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia muiden kinoloniantibioottien käytön yhteydessä, joten niitä voi esiintyä myös [valmisteen nimi]-hoidon aikana: kohonnut kallonsisäinen paine (oireita ovat päänsärky, näköhäiriöt kuten hämärtynyt näkö, "sokeat" pisteet, kaksoiskuvat, näön menetys), veren natriumpitoisuuden suurenemista, veren kalsiumpitoisuuden suurenemista, tietynlaista punasolujen määrän vähentymistä (hemolyyttinen anemia), ~~lihaksereaktioita ja lihassoluvaurioita~~, lisääntynyttä herkkyyttä auringonvalolle ja UV-valolle.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuussa 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15.03.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14.05.2020