

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:

Ottaen huomioon saatavilla olevat yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) koskevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista mukaan lukien tapaukset, joihin on liittynyt läheinen ajallinen yhteys tai oireet ovat hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen (positive de-challenge), sekä todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että moksifloksasiinin (systeminen käyttö) ja DRESS:n välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Ottaen huomioon saatavilla olevat toistopunoittumaa koskevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista mukaan lukien tapaukset, joihin on liittynyt läheinen ajallinen yhteys tai oireet ovat hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) tai palanneet hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (positive de-challenge), PRAC katsoo, että moksifloksasiinin (systeminen käyttö) ja toistopunoittuman välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Ottaen huomioon saatavilla olevat valoyliherkkyysoireita koskevat tiedot kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista mukaan lukien tapaukset, joihin on liittynyt läheinen ajallinen yhteys tai oireet ovat hävinneet hoidon lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) tai palanneet hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (positive de-challenge), sekä todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että moksifloksasiinin (systeminen käyttö) ja valoyliherkkyysoireiden välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

PRAC päätti, että moksifloksasiinia (systeminen käyttö) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

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

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

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

Varoituksia on muutettava seuraavasti:

[...]

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) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), 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 tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, moksifloksasiinihoitoa ei saa missään vaiheessa aloittaa uudelleen.

[...]

Valoyliherkkyyksireaktioiden ehkäisy

Kinolonien on todettu aiheuttavan valoyliherkkyyksireaktioita. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että valoyliherkkyyden riski moksifloksasiinia käytettäessä on pienempi kuin muita kinoloneja käytettäessä. Potilaita on silti syytä neuvoa välttämään altistumista UV-säteilylle tai voimakkaalle ja/tai laajoille ihoalueille kohdistuvalle auringonvalolle moksifloksasiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset tulee lisätä haittavaikutustaulukon elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudokset” yleisyydellä tuntematon:

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma, valoyliherkkyyksireaktiot (ks. kohta 4.4)

[...]

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

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat moksifloksasiinia

[...]

Moksifloksasiinihoidon aikana

[...]

- **Vakavat ihoreaktiot**

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

- 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 tuntuvia kyhmyjä sekä rakkuloita ja kuumetta. Ihottumaa ilmenee tavallisimmin paikallisesti taiveissa, vartalolla ja yläraajoissa.
- **Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ilmenee aluksi flunssan kaltaisina oireina ja kasvojen ihottumana ja sen jälkeen laaja-alaisena ihottumana, johon liittyy kuumetta, verikokeissa todettavaa maksaentsyymiarvojen nousua ja tietyn tyyppisten valkosolujen määrän lisääntymistä (eosinofilia) sekä imusolmukkeiden suurenemista.**

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

[...]

- kinoloniantibiootit saattavat herkistää ihon auringonvalolle tai UV-säteilylle. Vältä pitkäkestoista altistumista auringonvalolle tai voimakasta auringonvaloa, äläkä käytä solariumia tai UV-lamppuja [valmisteen nimi]-hoidon aikana. **(ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset)**.

[...]

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavimmat moksifloksasiinihoidon aikana havaitut **haittavaikutukset** on lueteltu alla:

Jos

[...]

- sinulla on hoidon alussa laajalle levinnyttä punoittavaa ja hilseilevää ihottumaa, johon liittyy ihon alla tuntuvia kyhmyjä sekä rakkuloita ja kuumetta (akuutti yleistynyt märkärakkulainen ihottuma) (tämän haittavaikutuksen yleisyys on ”tuntematon”)
- **sinulla on laaja-alaista ihottumaa, kuumetta, maksaentsyymiarvojen nousua, veren poikkeavuuksia (eosinofilia), imusolmukkeiden suurenemista ja muiden elinten oireita (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, tunnetaan myös nimellä DRESS tai lääkeyliherkkysoireyhtymä) (tämän haittavaikutuksen yleisyys on ”tuntematon”).**

[...]

Muita [valmisteen nimi]-hoidon aikana havaittuja haittavaikutuksia on lueteltu alla yleisyyden mukaan:

[...]

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- **ihon lisääntynyt herkkyys auringonvalolle tai UV-valolle (ks. myös kohta 2. Varoitukset ja varotoimet).**
- **muutamassa tunnissa moksifloksasiinin annon jälkeen kehittyvät tarkkarajaiset, punoittavat läiskät, joissa voi olla rakkuloita ja joista jää ihon hyperpigmentaatiota tulehduksen parannuttua; näitä ilmenee yleensä uudelleen samalla iho- tai limakalvoalueella, jos altistus moksifloksasiinille toistuu**

[...]

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).~~lisääntynyttä herkkyyttä auringonvalolle ja UV-valolle.~~

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu 2024
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10.03.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	09.05.2024