

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir moxifloxacín (til altækrar notkunar) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um DRESS sem hafa birst í vísindagreinum, borist í tilkynningum eftir markaðssetningu, m.a. í sumum tilvikum nánin tímatengsl og aukaverkanir sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt, og í ljósi sennilegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamhengi milli moxifloxacíns (til altækrar notkunar) og DRESS sé að minnsta kosti líklegt.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um endurtekin lyfjaútbrot á sama stað sem hafa birst í vísindagreinum, borist í tilkynningum eftir markaðssetningu, m.a. í sumum tilvikum nánin tímatengsl og aukaverkanir sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og komu aftur þegar notkun var hafin á ný, telur PRAC að orsakasamhengi milli moxifloxacíns (til altækrar notkunar) og endurtekinna lyfjaútbrot á sama stað sé að minnsta kosti líklegt.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um ljósnæmi sem hafa birst í vísindagreinum, borist í tilkynningum eftir markaðssetningu, m.a. í sumum tilvikum nánin tímatengsl og aukaverkanir sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt, og í ljósi sennilegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamhengi milli moxifloxacíns (til altækrar notkunar) og ljósnæmis sé að minnsta kosti líklegt.

Niðurstaða PRAC er að lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda moxifloxacín (altæk notkun) skuli breytt í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir moxifloxacín (til altækrar notkunar) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda moxifloxacín (til altækrar notkunar), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Viðvörðunum skal breyta með eftirfarandi hætti:

[...]

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð við notkun moxifloxacíns, þ.m.t. eitrunardreplos húðþekju (TEN: einnig þekkt sem Lyell heilkenni), Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eðg-bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) og lyfjaviðbrögð með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað skal vara sjúklinga við teiknum og einkennum alvarlegra viðbragða í húð og fylgjast skal náið með þeim. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal hætta meðferð með moxifloxacíni tafarlaust og íhuga skal aðra meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð svo sem SJS, TEN, ~~eða~~ AGEP eða DRESS við notkun moxifloxacíns má aldrei aftur hefja meðferð með moxifloxacíni hjá sjúklingnum.

[...]

Fyrirbyggjandi aðgerðir vegna ljósnæmisviðbragða

Sýnt hefur verið fram á að kínólón valdi ljósnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum. Hins vegar hafa rannsóknir sýnt að moxifloxacín feli í sér minni hættu á myndun ljósnæmis. Samt sem áður skal ráðleggja sjúklingum að forðast útsetningu fyrir annað hvort útfjólubláum geislum (UV) eða langvarandi og/eða sterku sólarljósi meðan á meðferðinni með moxifloxacíni stendur (sjá kafla 4.8).

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum í töflunni yfir aukaverkanir undir líffæraflokknum með tíðni ekki þekkt:

**Lyfjaviðbrögð með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4),
endurtekin lyfjaútbrot á sama stað, ljósnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4)**

[...]

Ennfremur hefur verið tilkynnt um örfá tilvik eftirtalinna aukaverkana eftir meðferð með öðrum flúorókinólónum, sem gætu hugsanlega einnig komið fram meðan á meðferð með moxifloxacíni stendur: hækkaður innankúpuþrýstingur (þ.m.t. falskt heilaæxli (pseudotumor cerebri)), hækkuð natríumgildi í blóði, hækkuð kalsíumgildi í blóði, blóðleysi, ~~rákvæðvalýsa, aukið ljósnæmi~~ (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

Kafli 2. Áður en byrjað er að nota moxifloxacín

[...]

Meðan á meðferð með moxifloxacíni stendur

[...]

- **Alvarleg húðviðbrögð**

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) **og lyfjaviðbrögð með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS)** við notkun moxifloxacíns.

- Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju getur í upphafi komið fram sem rauðleitir skífulaga blettir eða hringlaga blettir á bolnum, oft með blöðrum í miðjunni. Einnig geta komið fram sár í munni, koki, nefi, á kynfærum eða í augum (rauð og þrútin augu). Oft koma þessi alvarlegu húðútbrot fram í kjölfar hita og/eða flensulíkra einkenna. Útbrotin geta þróast í útbreidda flögnun á húð og lífshættulega kvilla eða verið banvæn.
- Bráð útbreidd graftarútpot (AGEP) birtast við upphaf meðferðar sem útbreidd rauð og flagnandi útbrot með hnútum undir húð og blöðrum, ásamt hita. Algengast er að þau komi fram í húðfellingum, á bol og efri útlimum.
- **DRESS birtist fyrst sem flensulík einkenni og útbrot í andliti og síðan sem útbreidd útbrot með háum hita, hækkun lifrarensíma kemur fram í blóðsýnum og sem fjölguná tegund hvítra blóðkorna (rauðkyrningafjölgun) ásamt eitlastækkun.**

Ef þú færð alvarleg útbrot eða einhver önnur þessara einkenna í húð skaltu hætta notkun moxifloxacíns og hafa samband við lækinn eða leita lækniástoðar tafarlaust.

[...]

- Kínólón sýklalyf geta valdið því að húðin verði næmari fyrir sólarljósi eða útfjólubláu ljósi (UV). Þú skalt forðast útsetningu fyrir sólarljósi eða að vera í sterkri sól og þú skalt ekki fara í sólbekk eða neina aðra tegund sólarlampa á meðan þú notar [heiti lyfs] **(sjá kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir).**

[...]

Kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með monofloxacíni eru taldar upp hér fyrir neðan:

Ef vart verður við

[...]

- Útbreidd, rauð og flagnandi útbrot með hnútum undir húð og blöðrum, ásamt hita við upphaf meðferðar (bráð útbreidd graftarútpot) (tíðni ekki þekkt)
- **Útbreidd útbrot, háan líkamshita, hækkun lifrarensíma, frávik í blóðhag (rauðkyrningafjölgun, stækkaða eitla og áhrif á önnur líffæri (lyfjaviðbrögð með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum sem einnig kallast DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni) (tíðni ekki þekkt).**

[...]

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með [heiti lyfs] eru taldar upp hér fyrir neðan eftir tíðniflokkum:

[...]

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Aukið næmi húðarinnar fyrir sólarljósi eða útfjólubláu ljósi (UV) (sjá einnig kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).
- Skýrt afmarkaðir rauðir blettir með/án blöðrumyndunar sem koma fram innan nokkurra klukkustunda frá notkun moxifloxacíns og skilja eftir oflitun húðar þegar bólgan er gengin til baka; þeir koma fram á sama stað á húðinni eða slímhúð við síðari útsetningu fyrir moxifloxacíni.

[...]

Ennfremur hefur verið tilkynnt um örfá tilvik eftirtaldrá aukaverkanna eftir meðferð með öðrum kínólón sýklalyfjum og möguleiki er á að þær komi líka fram meðan á meðferð með [heiti lyfs] stendur: hækkaður þrýstingur innan höfuðkúpu (meðal einkenna eru höfuðverkur og sjónvandamál, þ.m.t. þokusýn, „blindir“ blettir, tvísýni, sjóntap), hækkuð natríumgildi í blóði, hækkuð kalsíumgildi í blóði, sérstök gerð fækkunar á rauðum blóðkornum (rauðalosblóðleysi), ~~aukið næmi fyrir sólarljósi eða útfjólubláu ljósi.~~

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2024
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	10. mars 2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	9. maí 2024