

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за левофлоксацин (с изключение на продукта, разрешен по централизирана процедура), научните заключения са, както следва:

Левофлоксацин за системно приложение (АТС код J01MA12)

- Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS): От данните от обобщените таблици се установява постоянно кумулиране на случаи на DRESS при употреба на левофлоксацин. Два добре документиранни случая на DRESS от литературата са оценени от водещата държава членка (Leading Member State, LMS) като вероятно причинно-свързани с употребата на левофлоксацин, тъй като времето до поява е сравнимо, отчетено е отшумяване на реакцията при спиране на лекарството и е малко вероятно DRESS да се дължи на други лекарства. Освен това, от 72 случая, свързани с DRESS, идентифицирани в базата данни за безопасност на ПРУ, 58 случая на DRESS са оценени от LMS като вероятно причинно-свързани с левофлоксацин главно поради съвместимо време до поява. DRESS е отразен в продуктовата информация (КХП и ЛП) на други флуорохинолони, а именно ципрофлоксацин и норфлоксацин, с честота „неизвестна“ и за двата продукта. Необходима е актуализация на продуктовата информация (КХП и ЛП) на левофлоксацин за системно приложение, за да се включи DRESS в съответствие с препоръчания текст в ръководството за сериозни кожни нежелани реакции (Serious Cutaneous Adverse Reactions, SCARs). Въз основа на кумулативните данни за експозиция в клинични изпитвания, налични от ПРУ Sanofi, честотата на събитието може да бъде оценена като „рядка“.
- Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH): от 17-те случая, идентифицирани от глобалната база данни за безопасност на ПРУ, два добре документиранни случая (и двата с отшумяване на реакцията при спиране на лекарството) са оценени като вероятно причинно-свързани с употребата на левофлоксацин, и 5 като възможни. Освен това, причинно-следствената връзка между левофлоксацин и развитието на SIADH в 1 случай от литературата се счита за възможна. Неотдавна в хода на PSUSA за ципрофлоксацин за системно приложение (PSUSA/00000775/201801), PRAC препоръча актуализация на точка 4.8 от КХП на ципрофлоксацин, за да се добави нежеланата реакция „синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)“ с честота „неизвестна“, и ЛП да бъде актуализирана по съответния начин. Освен това, има публикувани съобщения, които показват, че при моксифлоксацин има най-вероятна причинно-следствена връзка с развитието на SIADH. Препоръчва се актуализация на продуктовата информация (КХП и ЛП) на левофлоксацин за системно приложение, за да се включи SIADH. Въз основа на кумулативните данни за експозиция в клинични изпитвания, налични от ПРУ Sanofi, честотата на събитието може да бъде оценена като „рядка“.
- Фиксирана лекарствена ерупция: от 28-те случая с предпочитан термин (РТ) „Лекарствена ерупция“ и РТ „Фиксирана ерупция“, идентифицирани от базата данни за безопасност на ПРУ Terapia, LMS счита 4 случая на фиксирана лекарствена ерупция като вероятно причинно-свързани с употребата на левофлоксацин (при всички 4 случая е отчетено възобновяване на реакцията при повторно лечение), и 2 като възможни. Освен това, LMS проведе търсене в EV DAS с използване на РТ фиксирана ерупция и идентифицира 24 случая кумулативно. От тях, 10 се считат от LMS като вероятно причинно-свързани с употребата на левофлоксацин (при 7 случая е отчетено възобновяване на реакцията при повторно лечение), и 13 като

възможни. Обоснована е актуализация на продуктова информация (КХП и ЛП) на левофлоксацин за системно приложение, за да се включи „фиксирана лекарствена ерупция“. Въз основа на кумулативните данни за експозиция в клинични изпитвания, налични от ПРУ Sanofi, честотата на събитието може да бъде оценена като „рядка“.

Левофлоксацин за локално очно приложение (АТС код S01AE05)

При преглед на съобщенията, свързани с увреждане на сухожилията, на този етап не може да се изключи причинно-следствена връзка с левофлоксацин за локално очно приложение. Тъй като не може да се изключи въздействие на левофлоксацин за локално очно приложение върху уязвимата популация, е обоснована актуализация на продуктова информация, подчертаваща, че лечението с левофлоксацин за локално очно приложение трябва да се преустанови при първия признак на възпаление на сухожилията, както е посочено в продуктова информация на други флуорохинолони за локално очно приложение.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за левофлоксацин (с изключение на продукта, разрешен по централизирана процедура), CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) левофлоксацин (с изключение на продукта, разрешен по централизирана процедура) е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи левофлоксацин (с изключение на продукта, разрешен по централизирана процедура), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Левифлоксацин за системно приложение (АТС код J01MA12)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да бъде променено, както следва:

~~Тежки булезни реакции~~

~~Случаи на тежки булезни кожни реакции, като например синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са съобщавани при левифлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обръщат незабавно към техния лекар, преди да продължат лечението, ако настъпят реакции от страна на кожата и/или лигавиците.~~

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи токсична епидермална некролиза (TEN: известна още като синдром на Lyell), синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, се съобщават във връзка с употребата на левифлоксацин (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на левифлоксацин трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение. Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS, TEN или DRESS при употребата на левифлоксацин, лечение с левифлоксацин не трябва да се започва отново при този пациент.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят):

СОК Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: [...] **Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4), Фиксирана лекарствена ерупция**

СОК: **Ендокринни нарушения**

Редки: **Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)**

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Вашето лекарство, ако:

- Ако някога сте имали тежък кожен обрив или белене на кожата, поява на мехури и/или язви в устата след прием на левофлоксацин.

[...]

Сериозни кожни реакции

Сериозни кожни реакции, включващи синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се съобщават при употребата на левофлоксацин.

- Синдром на Стивънс Джонсън/токсична епидермална некролиза може да изглежда първоначално като червеникави, подобни на мишена петна по тялото, или кръгли петна често с мехури в центъра. Може да се появят също язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите (червени и подути очи). Тези сериозни кожни обриви често се предшества от повишена температура и/или грипоподобни симптоми. Обривите може да прогресират до широко разпространено белене на кожата и животозастрашаващи усложнения, или да завършат с летален изход.
- DRESS се проявява първоначално като грипоподобни симптоми и обрив по лицето, след това широко разпространен обрив с висока телесна температура, повишени нива на чернодробните ензими, наблюдавани при кръвни изследвания, и повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофили) и увеличени лимфни възли.

Ако развиете сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете приема на левофлоксацин и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете лекарска помощ.

4. Възможни нежелани реакции

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- Широко разпространен обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в кръвната картина (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи на тялото (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, която е известна още като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност). Вижте също точка 2.
- Синдром, свързан с нарушено отделяне на вода и ниски нива на натрий (SIADH)

[...]

Неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

- ~~Тежки кожни обриви, които могат да включват образуване на мехури или лющене на кожата около устните, очите, устата, носа и гениталиите~~
- Сериозни кожни обриви, включващи синдром на Стивънс Джонсън и токсична епидермална некролиза. Те може да изглеждат като червеникави, подобни на мишена петна по тялото, или кръгли петна често с мехури в центъра, белене на

кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите и може да се предшества от повишена температура и грипозни симптоми. Вижте също точка 2.

[...]

Уведомете Вашия лекар, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

[...]

Рязко очертани, еритематозни плаки със/без поява на мехури, които се развиват в рамките на часове след прилагане на левофлоксацин и отшумяват с поствъзпалителна остатъчна хиперпигментация; обикновено се повтарят на същото място по кожата или лигавиците при последващо излагане на левофлоксацин

Левовфлоксацин за локално очно приложение (АТС код S01AE05)

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.4:

Може да настъпи възпаление и скъсване на сухожилия при системна терапия с флуорохинолони, включително левофлоксацин, особено при по-възрастни пациенти и пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди. Поради това е необходимо повишено внимание и лечението с [Име на продукта] трябва да се преустанови при първите признаци на възпаление на сухожилията (вж. точка 4.8).

Точка 4.8 (под табличния списък на нежеланите реакции):

При пациенти, получаващи системни флуорохинолони, се съобщава за скъсвания на сухожилията на рамото, ръката, ахилесовото или други сухожилия, които изискват хирургично възстановяване или водят до продължителна инвалидност. Проучванията и постмаркетинговият опит със системни хинолони показват, че рискът от тези скъсвания може да бъде увеличен при пациенти, получаващи кортикостероиди, особено при пациенти в старческа възраст и при сухожилия, изложени на високо натоварване, включително ахилесовото сухожилие (вж. точка 4.4).

Листовка за пациента

Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Наблюдавани са оток и скъсване на сухожилия при хора, получаващи перорални или интравенозни флуорохинолони, особено при по-възрастни пациенти и при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди. Спрете приема на [име на продукта], ако развиете болка или оток на сухожилията (тендинит).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Май 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	13 юли 2019 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06 септември 2019 г.