

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levofloxacin (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Levofloxacin til systemisk brug (ATC-kode J01MA12)

- DRESS: Data fra oversigtstabeller viser en konstant akkumulering af DRESS-tilfælde ved brug af levofloxacin. Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at to veldokumenterede litteraturbeskrevne tilfælde af DRESS har en sandsynlig kausal sammenhæng med brug af levofloxacin, eftersom tid til indtræden er forligelig, eftersom der blev registreret positiv dechallenge og eftersom det er usandsynligt, at DRESS kan tilskrives andre lægemidler. Af de 72 DRESS-relaterede tilfælde, som er identificeret i markedsføringstilladelsesindehavernes sikkerhedsdatabaser blev 58 DRESS-tilfælde desuden vurderet af Lægemiddelstyrelsen til at have en sandsynlig kausal sammenhæng med levofloxacin hovedsageligt på grund af forligelig tid til indtræden. DRESS er afspejlet i produktinformationen (SmPC og PIL) for andre fluorquinoloner, hovedsageligt ciprofloxacin og norfloxacin, i begge tilfælde med hyppigheden "ikke kendt". En opdatering af produktinformationen (SmPC og PL) for levofloxacin til systemisk brug er påkrævet, således at DRESS afspejles i overensstemmelse med vejledningen for svære kutane bivirkninger (SCARs Guidance). På grundlag af de samlede eksponeringsdata fra kliniske studier fra markedsføringstilladelsesindehaveren Sanofi vurderes hyppigheden af hændelsen til at være sjælden.
- SIADH: Af de 17 tilfælde, der er identificeret i markedsføringstilladelsesindehavernes globale sikkerhedsdatabase, blev 2 veldokumenterede tilfælde (begge med positiv rechallenge) vurderet til at have en sandsynlig kausal sammenhæng med brug af levofloxacin og 5 tilfælde blev vurderet til at have en mulig kausal sammenhæng. Derudover anses den kausale sammenhæng mellem levofloxacin og udvikling af SIADH som mulig i 1 litteraturbeskrevet tilfælde. I rammen af PSUSA'en for ciprofloxacin til systemisk brug (PSUSA/00000775/201801) har PRAC for nylig anbefalet en opdatering af pkt. 4.8 i SmPC'et for ciprofloxacin, så bivirkningen "syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH)" tilføjes med hyppigheden "ikke kendt". PIL'en vil blive opdateret i overensstemmelse hermed. Ydermere viser publicerede rapporter, at moxifloxacin med stor sandsynlighed er kausalt relateret til udvikling af SIADH. En opdatering af produktinformationen (SmPC og PL) for levofloxacin til systemisk brug er påkrævet for at afspejle SIADH. På grundlag af de samlede eksponeringsdata fra kliniske studier fra markedsføringstilladelsesindehaveren Sanofi vurderes hyppigheden af hændelsen til at være sjælden.
- Fixed drug eruption (afgrænset medikamentelt udslæt): Af de 28 tilfælde med de foretrukne termer Drug eruption og Fixed eruption, som er identificeret i markedsføringstilladelsesindehaveren Terapias sikkerhedsdatabase, vurderer Lægemiddelstyrelsen, at 4 tilfælde af Fixed drug eruption har en sandsynlig kausal sammenhæng med brug af levofloxacin (i alle 4 tilfælde blev der registreret positiv rechallenge), og 2 tilfælde har en mulig kausal sammenhæng. Lægemiddelstyrelsen har endvidere udført en EVDAS-søgning med PT Fixed eruption og har identificeret 24 tilfælde kumulativt. Af disse vurderer Lægemiddelstyrelsen de 10 tilfælde til at have en sandsynlig kausal sammenhæng med brug af levofloxacin (i 7 tilfælde blev der registreret positiv rechallenge), og de 13 til at have en mulig kausal sammenhæng. En opdatering af produktinformationen (SmPC og PL) for levofloxacin til systemisk brug er påkrævet for at afspejle fixed drug eruption. På grundlag af de samlede eksponeringsdata fra kliniske studier fra markedsføringstilladelsesindehaveren Sanofi vurderes hyppigheden af hændelsen til at være sjælden.

Levofloxacin til topikal oftalmisk brug (ATC-kode S01AE05)

- Efter en gennemgang af rapporter relateret til senelidelser kan en kausal sammenhæng med levofloxacin til topikal oftalmisk brug ikke udelukkes på nuværende tidspunkt. Da det ikke kan udelukkes, at levofloxacin til topikal oftalmisk brug har en indvirken på den sårbare population er det påkrævet at opdatere produktinformationen for at understrege at levofloxacinbehandling til topikal oftalmisk brug skal seponeres ved de første tegn på seneinflammation, således som det er angivet i produktinformationen for andre fluorquinoloner til topikal oftalmisk brug.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levofloxacin (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder levofloxacin (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levofloxacin (med undtagelse af centralt godkendte lægemidler) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Levofloxacin til systemisk brug (ATC-kode J01MA12)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel bør revideres som følger:

Svære bulløse reaktioner

Tilfælde med svære bulløse hudreaktioner, f.eks. Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret med levofloxacin (se pkt. 4.8). Patienter bør rådes til øjenlikkeligt at kontakte deres læge, inden de fortsætter behandlingen, hvis der opstår reaktioner fra huden og/eller slimhinder.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCARs) med levofloxacin inklusive toksisk epidermal nekrolyse (TEN: også kendt som Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Ved ordineringen bør patienten gøres opmærksom på tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og monitoreres tæt. Levofloxacin skal straks seponeres, hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har udviklet en svær bivirkning, såsom SJS, TEN eller DRESS, der skyldes anvendelse af levofloxacin, må behandlingen med levofloxacin ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes:

Systemorganklasse: Hud og subkutane væv

Sjælden: [...] Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), Fixed drug eruption

Systemorganklasse: Det endokrine system

Sjælden: Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH)

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage {X}

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager {X}:

- hvis du på noget tidspunkt har udviklet alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller sår i munden efter at have taget levofloxacin.

[...]

Alvorlige hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapporteret i forbindelse med brug af levofloxacin.

- Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse kan i begyndelsen vise sig på kroppen som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer i midten. Der kan også opstå sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt opstår ofte efter feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden, medføre livstruende komplikationer eller være dødeligt.
- DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, herefter som et udbredt udslæt med høj feber, forhøjet niveau af leverenzymmer i blodprøver, en øget mængde af en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder.

Stop med at tage levofloxacin og kontakt straks lægen eller søg anden lægehjælp, hvis du får alvorligt udslæt eller får andre af disse hudsymptomer.

4. Bivirkninger

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Udbredt udslæt, høj feber, forhøjet niveau af leverenzymmer, forandringer i blodet (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og påvirkning af andre af kroppens organer (Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, også kendt som DRESS eller lægemiddelloverfølsomhedssyndrom). Se også afsnit 2.
- Syndrom forbundet med nedsat udskillelse af vand og lavt natriumindhold i blodet (SIADH)

[...]

Ikke kendt (bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt)

- Alvorlige hududslæt, som kan inkludere blæredannelse eller afskalning af huden omkring læberne, øjnene, munden, næsen og kønsdelene.
- Alvorligt udslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Det kan vise sig på kroppen som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer i midten, hudafskalning samt sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og øjne, og det kan opstå efter feber eller influenzalignende symptomer. Se også afsnit 2.

Fortæl det til din læge, hvis nogen af følgende bivirkninger bliver alvorlige eller varer længere end et par dage:

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

[...]

Skarpt afgrænsede, erytematøse områder med/uden blæredannelse, som opstår inden for få timer efter anvendelse af levofloxacin og som efter betændelse heler med en mørkere hudnuance (post-inflammatorisk residual hyperpigmentering); dette opstår sædvanligvis igen på samme sted på hud eller slimhinder ved efterfølgende brug af levofloxacin.

Levofloxacin til topikal oftalmisk brug (ATC-kode S01AE05)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Seneinflammation og seneruptur kan forekomme ved systemisk behandling med fluorquinolon, inklusive levofloxacin, især hos ældre patienter og patienter, der samtidigt behandles med kortikosteroider. Der skal derfor udvises forsigtighed, og behandling med [Produktnavn] bør seponeres ved de første tegn på seneinflammation (se pkt. 4.8).

Pkt. 4.8 (under bivirkningstabellen):

Der er rapporteret seneruptur i skulder, hånd, akilles og i andre sener, som krævede kirurgisk intervention eller medførte længerevarende invaliditet hos patienter, der har fået systemiske fluorquinoloner. Studier og erfaringer efter markedsføring med systemiske quinoloner indikerer, at risikoen for disse rupturer kan være øget hos patienter, der får kortikosteroider, især geriatriske patienter og i sener udsat for stressbelastning, herunder akillesenen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er forekommet hævelse og sprængning af sener hos personer, der får fluorquinoloner oralt eller intravenøst (som injektion), især hos ældre patienter og hos patienter, der er i samtidig behandling med kortikosteroider. Du skal stoppe med at tage [produktnavn], hvis du får smerter eller hævelse i senerne (tendinitis).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13. juli 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. september 2019