

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Levofloxacin (außer für das zentral zugelassene Produkt) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Levofloxacin zur systemischen Anwendung (ATC-Code J01MA12)

- DRESS: Anhand der Daten in den summarischen Tabellen ist eine konstante Häufung von DRESS-Fällen unter Anwendung von Levofloxacin erkennbar. Zwei gut dokumentierte Literaturfälle von DRESS wurden vom LMS als wahrscheinlich in einem Kausalzusammenhang mit einer Levofloxacin-Anwendung stehend eingestuft, da der Zeitpunkt des Auftretens kompatibel ist, eine positive Dechallenge verzeichnet wurde und DRESS wahrscheinlich nicht auf andere Arzneimittel zurückzuführen ist. Darüber hinaus wurden unter den 72 Fällen im Zusammenhang mit DRESS, die in der Sicherheitsdatenbank der Zulassungsinhaber identifiziert wurden, 58 Fälle von DRESS vom LMS als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit einer Levofloxacin-Anwendung stehend eingestuft, hauptsächlich aufgrund eines kompatiblen Zeitpunkts des Auftretens. DRESS wird in der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) anderer Fluorchinolone, namentlich Ciprofloxacin und Norfloxacin, in beiden unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) von Levofloxacin zur systemischen Anwendung zur Abbildung von DRESS gemäß des in Richtlinien empfohlenen Wortlauts bzgl. schwerer arzneimittelinduzierter Hautreaktionen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions* [SCARs]) ist gerechtfertigt. Auf Basis der Daten zur kumulativen Exposition in klinischen Studien, die vom Zulassungsinhaber Sanofi zur Verfügung gestellt wurden, kann die Häufigkeit des Ereignisses als „selten“ eingeschätzt werden.
- SIADH: Unter den 17 Fällen, die in der globalen Sicherheitsdatenbank der Zulassungsinhaber identifiziert wurden, wurden zwei gut dokumentierte Fälle (beide mit positiver Rechallenge) als wahrscheinlich und fünf Fälle als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit einer Levofloxacin-Anwendung stehend eingestuft. Zusätzlich wird in einem Literaturfall ein Kausalzusammenhang zwischen einer Levofloxacin-Anwendung und der Entwicklung von SIADH als möglich angesehen. Kürzlich und im Rahmen des PSUSA für Ciprofloxacin zur systemischen Anwendung (PSUSA/00000775/201801) empfahl der PRAC die Aktualisierung des Abschnitts 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ciprofloxacin, um die Nebenwirkung „Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen und die Packungsbeilage entsprechend zu aktualisieren. Darüber hinaus zeigen veröffentlichte Berichte, dass Moxifloxacin mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Kausalzusammenhang mit einer SIADH-Entwicklung steht. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) von Levofloxacin zur systemischen Anwendung zur Abbildung des SIADH ist gerechtfertigt. Auf Basis der Daten zur kumulativen Exposition in klinischen Studien, die vom Zulassungsinhaber Sanofi zur Verfügung gestellt wurden, kann die Häufigkeit des Ereignisses als „selten“ eingeschätzt werden.
- Fixes Arzneimittelexanthem: Unter den 28 Fällen des PT „Arzneimittelexanthem“ und des PT „Fixes Exanthem“, die in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers Terapia identifiziert wurden, stuft der LMS 4 Fälle eines fixen Arzneimittelexanthems als wahrscheinlich (in allen 4 Fällen wurde eine positive Rechallenge verzeichnet) und 2 Fälle als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit einer systemischen Levofloxacin-Anwendung stehend ein. Zusätzlich führte der LMS eine EVDAS-Recherche mit dem PT „Fixes Exanthem“ durch und identifizierte insgesamt 24 Fälle. Von diesen werden 10 Fälle vom LMS als wahrscheinlich (in 7 Fällen wurde eine positive Rechallenge verzeichnet) und 13 Fälle als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit einer Levofloxacin-Anwendung stehend eingestuft. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage) von Levofloxacin zur systemischen Anwendung zur Abbildung des fixen Arzneimittelexanthems ist berechtigt. Auf Basis der Daten zur kumulativen Exposition in klinischen Studien, die vom Zulassungsinhaber Sanofi zur Verfügung gestellt wurden, kann die Häufigkeit des Ereignisses als „selten“ eingeschätzt werden.

Levofloxacin zur topischen ophthalmologischen Anwendung (ATC-Code S01AE05)

Nach Prüfung der Berichte zu Sehnenerkrankungen kann ein Kausalzusammenhang mit Levofloxacin zur topischen ophthalmologischen Anwendung derzeit nicht ausgeschlossen werden. Da der Einfluss von Levofloxacin zur topischen ophthalmologischen Anwendung auf die vulnerable Bevölkerungsgruppe nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine Aktualisierung der Produktinformation unter Betonung, dass die Behandlung mit Levofloxacin zur topischen ophthalmologischen Anwendung bei den ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden sollte, wie in der Produktinformation anderer Fluorchinolone zur topischen ophthalmologischen Anwendung angegeben wird, berechtigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levofloxacin (außer für das zentral zugelassene Produkt) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Levofloxacin enthält/enthalten (außer für das zentral zugelassene Produkt), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levofloxacin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen (außer für das zentral zugelassene Produkt), empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Levofloxacin zur systemischen Anwendung (ATC-Code J01MA12)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

~~Schwere bullöse Reaktionen~~

~~Unter Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu konsultieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten, bevor sie die Behandlung fortführen.~~

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Levofloxacin-Behandlung wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN, auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte Levofloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS unter Levofloxacin entwickelt, darf eine Levofloxacin-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten hinzugefügt werden:

SOK: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: [...] **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittlexanthem**

SOK: **Endokrine Erkrankungen**

Selten: **Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)**

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Produktname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn

- **bei Ihnen jemals nach der Anwendung von Levofloxacin ein schwerer Hautausschlag oder Hautablösung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund aufgetreten sind.**

[...]

Schwerwiegende Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Levofloxacin-Anwendung wurde über schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet.

- Stevens-Johnson-Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse kann zunächst als rötliche, schießscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Körperstamm, oft mit einer Blase in der Mitte, auftreten. Außerdem können Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, im Genitalbereich und an den Augen (gerötete und geschwollene Augen) auftreten. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen gehen oft Fieber und / oder grippeähnliche Symptome voraus. Die Ausschläge können sich zu einer großflächigen Hautablösung und lebensbedrohlichen Komplikationen entwickeln oder tödlich verlaufen.
- DRESS äußert sich zunächst durch grippeähnliche Symptome und Hautausschlag im Gesicht, dann durch einen ausgedehnten Hautausschlag und hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte in Blutuntersuchungen, Zunahme einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerte Lymphknoten.

Falls Sie einen schwerwiegenden Ausschlag oder ein anderes dieser Hautsymptome entwickeln, wenden Sie Levofloxacin nicht weiter an und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten oder Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom bekannt). Siehe auch Abschnitt 2.
- Syndrom, das mit einer beeinträchtigten Wasserausscheidung und einem niedrigen Natriumspiegel assoziiert ist (SIADH).

[...]

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- ~~Schwere Hautausschläge, darunter Blasenbildung oder Abschälen der Haut im Bereich von Lippen, Augen, Mund, Nase und Genitalien.~~
- Schwerwiegende Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Diese können als rötliche, schießscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Körperstamm, oft mit einer Blase in der Mitte, Ablösung der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, im Genitalbereich und an den Augen auftreten; es können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen. Siehe auch Abschnitt 2.

[...]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine der nachfolgenden Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage dauert:

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

[...]

Scharf abgegrenzte, rötliche Flecken mit / ohne Blasenbildung, die sich innerhalb von Stunden nach der Levofloxacin-Anwendung entwickeln und nach der Entzündungsphase mit verbleibender Überpigmentierung abheilen; nach erneuter Levofloxacin-Anwendung treten sie in der Regel wieder an der gleichen Stelle der Haut oder Schleimhaut auf.

Levofloxacin zur topischen ophthalmologischen Anwendung (ATC-Code S01AE05)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Levofloxacin, können Entzündungen und Rupturen der Sehnen auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Daher ist Vorsicht geboten und die Behandlung mit [Produktname] sollte beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Abschnitt 4.8 (unterhalb der tabellarischen Aufzählung der Nebenwirkungen):

Unter systemischer Fluorchinolonbehandlung können Sehnenrupturen an Schulter, Hand, Achillesferse oder anderen Sehnen auftreten, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge haben. Studien sowie die Erfahrungen nach der Markteinführung systemischer Chinolone zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Sehnenrupturen bei Patienten besteht, die Kortikosteroide erhalten, vor allem bei geriatrischen Patienten und wenn Sehnen wie die Achillessehne hoher Belastung ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten sind unter oraler oder intravenöser Fluorchinolonthherapie Schwellungen und Rupturen der Sehnen aufgetreten, besonders bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Beenden Sie die Anwendung von [Produktname], wenn Ihre Sehnen anschwellen oder schmerzen (Tendinitis).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. Juli 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. September 2019