



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2015
EMA/85725/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: ofloxacin (systemic use)

Procedure no.: PSUSA/00002203/201504



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for ofloxacin (systemic use), the scientific conclusions are as follows:

Cases of liver injury, exfoliative dermatitis and uveitis were reported from one global pharmacovigilance database. Fifty five cases of liver injury had a compatible chronology with ofloxacin treatment. Relevant literature publications that associated fluoroquinolones with drug induced liver injury were identified. Ten cases of exfoliative dermatitis/dermatitis bullous were reported with a positive dechallenge with ofloxacin treatment. In the majority of cases, the chronology was compatible with ofloxacin, and these cases were confounded by concomitant medications (known to induce exfoliative dermatitis/dermatitis bullous) and underlying medical history/risk factors. Five cases of uveitis associated with ofloxacin treatment were retrieved which had compatible chronology. In the comprehensive literature search, five relevant publications suggested uveitis to be a possible fluoroquinolone class-effect; however, the specific oral fluoroquinolones could be associated with different risks for uveitis. The postulated mechanism of the fluoroquinolone-induced uveitis is the direct toxic effects to the iris and ciliary body.

In view of the available data the PRAC concluded that the evidence is sufficient to support a causal association between liver failure, exfoliative dermatitis and uveitis with ofloxacin.

Therefore, the product information of ofloxacin (systemic use) should be updated to reflect in section 4.8 of the summary of product characteristics the adverse drug reactions uveitis, exfoliative dermatitis and severe liver injury. The package leaflet should be updated accordingly.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing ofloxacin (systemic use), were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for ofloxacin (systemic use) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) ofloxacin (systemic use) is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing ofloxacin (systemic use) are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC "Eye disorders" with a frequency "not known":

Uveitis

The following adverse reactions should be added under the SOC "Skin and Subcutaneous tissue disorders" with a frequency "not known":

Exfoliative dermatitis

The following adverse reactions should be added under the SOC "Hepato-biliary disorders" with a frequency "not known":

Severe liver injury, including cases with acute liver failure, sometimes fatal, have been reported with ofloxacin, primarily in patients with underlying liver disorders (see section 4.4).

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

4. Possible side effects

[...]

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- **Inflammation of the eye (uveitis)**
- **Skin redness with extensive scaling (exfoliative dermatitis)**
- **Loss of appetite, skin and eyes becoming yellow in colour, dark-coloured urine, itching, or tender stomach (abdomen). These may be signs of liver problems which may include a fatal failure of the liver**

[...]

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	December/2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	30 January 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	30 March 2016

Приложение I
Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за офлоксацин (за системно приложение) научните заключения са, както следва:

Случаи на „чернодробно увреждане“, „ексфолиативен дерматит“ и „увеит“, са съобщени от глобална база данни за проследяване на лекарствената безопасност. Петдесет и пет случая на чернодробно увреждане са хронологично свързани с лечението с офлоксацин. Открити са съответни литературни публикации, в които флуорохинолоните се свързват с лекарство-индуцирано чернодробно увреждане. Съобщени са десет случая на ексфолиативен дерматит/булозен дерматит, който отшумява след спиране на лечението с офлоксацин. В повечето случаи са хронологично свързани с офлоксацин, но тези прояви са маскирани от съпътстващо лечение (за което е известно, че предизвикват ексфолиативен дерматит/булозен дерматит), както и поради анамнеза за подлежащо заболяване. Установени са пет случая на увеит, хронологично свързани с лечението с офлоксацин. В обширно литературно проучване, в пет съответстващи публикации се предполага, че „увеит“ е възможна клас-специфична реакция на флуорохинолоните. Обаче конкретни флуорохинолони за перорално приложение биха могли да са свързани с различен риск от „увеит“. Предполагаемият механизъм на флуорохинолон-индуцирания увеит се изразява в пряко токсично действие върху ириса и цилиарното тяло.

Предвид наличните данни, PRAC заключи, че доказателствата са достатъчни, за да подкрепят причинно-следствена връзка на чернодробна недостатъчност, ексфолиативен дерматит и увеит с офлоксацин.

Следователно, продуктовата информация за офлоксацин (за системно приложение), следва да бъде актуализирана, като се отразят в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта нежеланите лекарствени реакции „увеит“, „ексфолиативен дерматит“ и „тежко чернодробно увреждане“. Листовката трябва да се актуализира съответно.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледа на ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи офлоксацин (за системно приложение) са основателни .

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

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

Въз основа на научните заключения за офлоксацин (за системно приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) офлоксацин (за системно приложение), е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи офлоксацин (за системно приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

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

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и с удебелен шрифт, заличаваният текст е задраскан)

Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК "Нарушения на очите" с честота "с неизвестна честота":

Увеит

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК "Нарушения на кожата и подкожната тъкан" с честота "с неизвестна честота":

Ексфолиативен дерматит

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК "Хепатобилиарни нарушения" с честота "с неизвестна честота":

Тежко чернодробно увреждане, включително и случаи с остра чернодробна недостатъчност, понякога с фатален изход, са били съобщени при употребата на офлоксацин, предимно при пациенти с чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (нов текст подчертан и с удебелен шрифт, заличаваният текст е задраскан)

4. Възможни нежелани реакции

[...]

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на окото (увеит)

- Зачервяване на кожата с лющено засягащо обширни участъци от нея (ексфолиативен дерматит)

- Загуба на апетит, пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината, сърбеж и болезнен корем. Това може да са признаци на чернодробни проблеми, които могат да включват чернодробна недостатъчност с фатален изход.

[...]

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	декември 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	30 януари 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 март 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ofloxacinu (k systémovému užití) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Z analýzy globální farmakovigilanční databáze provozované držitelem rozhodnutí o registraci byly zjištěny případy poškození jater, exfoliativní dermatitidy a uveitidy. Padesát pět případů poškození jater mělo možnou časovou souvislost s léčbou ofloxacinem. Byly nalezeny relevantní literární publikace, které spojují fluorochinolony s možným poškozením jater. Bylo nahlášeno deset případů exfoliativní dermatitidy/bulózní dermatitidy s vymizením reakce po vysazení ofloxacinu (dechallenge). Většina těchto případů měla možnou časovou souvislost s ofloxacinem, ale zároveň mohou být tyto případy zkresleny současným podáváním jiných léčivých přípravků, o kterých je známo, že vyvolávají exfoliativní dermatitidu/bulózní dermatitidu, a také na základě anamnézy pacientů a jejich rizikových faktorů. Bylo zaznamenáno pět případů uveitidy, které měly možnou časovou souvislost s léčbou ofloxacinem, Komplexní literární rešerší bylo nalezeno pět relevantních publikací naznačujících, že uveitida je možný class-efekt fluorochinolonů; nicméně, zejména perorálně podávané fluorochinolony by mohly být spojovány s jinými poměry rizik uveitidy. Předpokládaným mechanismem uveitidy vyvolané fluorochinolony je přímý toxický účinek na duhovku a řasnaté tělísko.

S ohledem na dostupná data se výbor PRAC usnesl, že důkazy jsou dostatečné na to, aby podpořily příčinnou souvislost mezi selháním jater, exfoliativní dermatitidou a uveitidou a použitím ofloxacinu.

Proto mají být údaje o přípravku obsahujícího ofloxacin (k systémovému užití) aktualizovány, aby byly v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku zahrnuty tyto nežádoucí účinky: uveitida, exfoliativní dermatitida a závažné poškození jater. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Proto, s ohledem na předložené údaje v přezkoumaném PSUR, se výbor PRAC usnesl, že uvedené změny v údajích o přípravcích obsahujících ofloxacin (systémové užití) jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ofloxacinu (k systémovému užití) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku ofloxacin (k systémovému užití) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem ofloxacinu (k systémovému užití) nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů „Poruchy oka“ s frekvencí „není známo“:

Uveitida

Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ s frekvencí „není známo“:

Exfoliativní dermatitida

Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ s frekvencí „není známo“:

Při podávání ofloxacinu byly hlášeny případy závažného poškození jater, včetně případů akutního selhání jater, které mohou být někdy fatální, zejména u pacientů s již existující poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

4. Možné nežádoucí účinky

[...]

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- **Zánět oka (uveitida)**

- **Zarudnutí kůže s rozsáhlým odlupováním (exfoliativní dermatitida)**

- **Ztráta chuti k jídlu, zežloutnutí kůže a očního bělma, tmavá moč, svědění, citlivý žaludek (břicho). Toto mohou být známky problémů s játry, které mohou zahrnovat smrtelné selhání jater.**

[...]

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	30. ledna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. března 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for ofloxacin (systemisk brug) er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Tilfælde af leverskade, eksfoliativ dermatitis og uveitis er rapporteret fra en global bivirkningsdatabase. Femoghalvtres tilfælde af leverskade havde tidsmæssig sammenhæng med ofloxacinbehandlingen. Der blev fundet relevante publikationer i litteraturen som associerer fluoroquinoloner med lægemiddelinduceret leverskade. Ti tilfælde af eksfoliativ dermatitis/bulløs dermatitis blev rapporteret med positiv «dechallenge» med ofloxacinbehandling. I størstedelen af tilfældene stemte tidspunkterne overens med ofloxacin, og disse tilfælde var konfunderet af anden medicinering (kendt for at inducere eksfoliativ dermatitis/bulløs dermatitis) og underliggende medicinsk historik/risikofaktorer. Fem tilfælde af uveitis associeret med ofloxacinbehandling blev fundet, og som stemte tidsmæssigt. I den omfattende litteratursøgning foreslog fem relevante publikationer, at uveitis var en mulig klasseeffekt af fluoroquinoloner. Imidlertid kunne de specifikke orale fluoroquinoloner associeres med forskellige risici for uveitis. Den postulerede mekanisme bag fluoroquinoloninduceret uveitis er den direkte toksiske påvirkning af iris og strålelegemet.

I lyset af de tilgængelige data konkluderede PRAC, at der er tilstrækkeligt bevis for en årsagssammenhæng mellem leversvigt, eksfoliativ dermatitis og uveitis med ofloxacin.

Produktinformationen for ofloxacin (systemisk brug) skal derfor opdateres, så pkt. 4.8 i produktresumeeet afspejler bivirkningerne uveitis, eksfoliativ dermatitis og svær leverskade. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende.

På baggrund af data præsenteret i den evaluerede PSUR vurderede PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler som indeholder ofloxacin (systemisk brug) var berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring i betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ofloxacin (systemisk brug) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer ofloxacin (systemisk brug), er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ofloxacin (systemisk brug) aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)

Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Øjne" med frekvens "ukendt":

Uveitis

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med frekvens "ukendt":

Eksfoliativ dermatitis

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med frekvens "ukendt":

Svær leverskade, inklusiv tilfælde af akut leversvigt, nogle gange letalt, er blevet rapporteret med ofloxacin, primært hos patienter med underliggende leversygdomme (se pkt. 4.4).

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)>

4. Bivirkninger

[...]

Ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- **Inflammation i øjet (uveitis)**
- **Hudrødme med omfattende hudafskalling (eksfoliativ dermatitis)**
- **Tab af appetit, gulfarvning af hud og øjne, mørkfarvet urin, kløe eller ømhed i maveregionen. Dette kan være tegn på leverproblemer, som kan omfatte dødeligt leversvigt.**

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde december 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	30/01/2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30/03/2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Ofloxacin (zur systemischen Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Aus einer globalen Pharmakovigilanz-Datenbank wurden Berichte von Leberschäden, exfoliativer Dermatitis und Uveitis extrahiert. Fünfundfünfzig Fälle einer Leberschädigung standen in einem zeitlich passenden Zusammenhang mit einer Ofloxacin-Behandlung. In der Fachliteratur wurden zudem einschlägige Publikationen identifiziert, die Fluorchinolone mit arzneimittelinduzierten Leberschäden in Verbindung brachten. Es liegen zehn Berichte einer exfoliativen Dermatitis/bullösen Dermatitis vor, in denen nach Absetzen von Ofloxacin (*dechallenge*) eine Besserung auftrat. Der Großteil der Fälle zeigte eine zur Ofloxacin-Behandlung passende zeitliche Abfolge. In diesen Fällen lag eine Beeinflussung durch eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln (die bekanntermaßen eine exfoliative Dermatitis/bullöse Dermatitis induzieren können) und durch die zugrundeliegende Anamnese oder zugrundeliegende Risikofaktoren vor. Fünf Fälle einer Uveitis wurden ermittelt, die im zeitlich passenden Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung auftraten. Die diesbezügliche Fachliteratur-Recherche ergab fünf relevante Publikationen, die auf einen möglichen Klasseneffekt der Fluorchinolone bezüglich des Auftretens einer Uveitis hinweisen; jedoch könnten die einzelnen oralen Fluorchinolone mit einem unterschiedlich hohen Risiko für eine Uveitis verbunden sein. Als Mechanismus der Fluorchinolon-induzierten Uveitis wurde eine direkte, toxische Wirkung auf die Iris und den Ziliarkörper postuliert.

In Anbetracht der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Evidenz ausreicht, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Leberversagen, exfoliativer Dermatitis und Uveitis mit Ofloxacin zu befürworten.

Daher sollte die Produktinformation Ofloxacin-haltiger Arzneimittel (zur systemischen Anwendung) derart aktualisiert werden, dass die Nebenwirkungen Uveitis, exfoliative Dermatitis und schwere Leberschäden in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind. Die Packungsbeilage sollte entsprechend angepasst werden.

Angesichts der in den begutachteten PSURs präsentierten Daten sieht der PRAC daher eine Anpassung der Produktinformation von Arzneimitteln, die Ofloxacin (zur systemischen Anwendung) enthalten, als erforderlich an.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ofloxacin (zur systemischen Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Ofloxacin (zur systemischen Anwendung) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Ofloxacin (zur systemischen Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

Uveitis

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

Exfoliative Dermatitis

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

Im Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

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

- **Entzündung des Auges (Uveitis)**
- **Rötung mit ausgedehnter Abschälung der Haut (exfoliative Dermatitis)**
- **Appetitverlust, gelbe Verfärbung von Haut und Augen, dunkel gefärbter Urin, Juckreiz oder empfindlicher Magen/Bauchraum. Dies können Anzeichen von Leberproblemen sein, möglicherweise auch eines Leberversagens mit tödlichem Verlauf.**

[....]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	30.01.2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30.03.2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την οφλοξασίνη (συστηματική χρήση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναφέρθηκαν περιστατικά ηπατικής κάκωσης, αποφολιδωτικής δερματίτιδας και ραγοειδίτιδας από μία παγκόσμια βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης. Πενήντα πέντε περιστατικά ηπατικής κάκωσης ήταν χρονικά συμβατά με την αγωγή με οφλοξασίνη. Στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν σχετικές δημοσιεύσεις που συσχετίζουν τις φθοριοκινολόνες με φαρμακοεπαγόμενη ηπατική κάκωση. Αναφέρθηκαν δέκα περιστατικά αποφολιδωτικής δερματίτιδας /πομφολυγώδους δερματίτιδας, τα οποία παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της αγωγής με οφλοξασίνη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών υπήρχε χρονική συμβατότητα με την οφλοξασίνη, ενώ στα περιστατικά αυτά υπήρχαν συγχυτικοί παράγοντες όπως συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές (που είναι γνωστό ότι επάγουν αποφολιδωτική δερματίτιδα /πομφολυγώδη δερματίτιδα) και υποκείμενο ιατρικό ιστορικό/υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου. Ανακτήθηκαν πέντε περιστατικά ραγοειδίτιδας σχετιζόμενα με την αγωγή με οφλοξασίνη, στα οποία υπήρχε χρονική συμβατότητα. Από τη διεξοδική βιβλιογραφική έρευνα προέκυψαν πέντε σχετικές δημοσιεύσεις που αναφέρουν τη ραγοειδίτιδα ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των φθοριοκινολονών. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες από στόματος χορηγούμενες φθοριοκινολόνες θα μπορούσαν να σχετίζονται με διαφορετικά επίπεδα κινδύνου εμφάνισης ραγοειδίτιδας. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου πιθανολογείται ότι οι φθοριοκινολόνες προκαλούν ραγοειδίτιδα είναι η απευθείας τοξική επίδραση στην ίριδα και στο ακτινωτό σώμα.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποδεικτικά στοιχεία επαρκούν για να υποστηριχθεί η αιτιώδης συσχέτιση της ηπατικής κάκωσης, της αποφολιδωτικής δερματίτιδας και της ραγοειδίτιδας με την οφλοξασίνη.

Ως εκ τούτου, οι πληροφορίες του προϊόντος της οφλοξασίνης (συστηματική χρήση) θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε στην παράγραφο 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος να αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ραγοειδίτιδα, αποφολιδωτική δερματίτιδα και σοβαρή ηπατική κάκωση. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Επομένως, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στις αξιολογηθείσες PSUR, η PRAC θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οφλοξασίνη (συστηματική χρήση).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οφλοξασίνη (συστηματική χρήση), η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) την δραστική ουσία οφλοξασίνη (συστηματική χρήση) παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οφλοξασίνη (συστηματική χρήση) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Οφθαλμικές διαταραχές» θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα «Μη γνωστές»:

Ραγοειδίτιδα

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα «Μη γνωστές»:

Αποφολιδωτική δερματίτιδα

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα «Μη γνωστές»:

Σοβαρή ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, ενίοτε θανατηφόρας, έχουν αναφερθεί με την οφλοξασίνη, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενες ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- **Φλεγμονή των ματιών (ραγοειδίτιδα)**

- **Κοκκίνισμα του δέρματος με εκτεταμένη απολέπιση (αποφολιδωτική δερματίτιδα)**

- **Απώλεια της όρεξης, κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, φαγούρα, ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα). Αυτά ενδέχεται να είναι σημεία ηπατικών προβλημάτων, στα οποία μπορεί να περιλαμβάνεται θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια**

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh το Δεκέμβριο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	30 Ιανουαρίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Μαρτίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para ofloxacino (uso sistémico), las conclusiones científicas son las siguientes:

Se identificaron en una base de datos de farmacovigilancia mundial casos de daño hepático, dermatitis exfoliativa y uveítis. Cincuenta y cinco casos de daño hepático tuvieron una cronología compatible con el tratamiento con ofloxacino. Se identificaron publicaciones relevantes de la bibliografía donde las fluoroquinolonas asociadas con medicamentos indujeron daño hepático. Se notificaron diez casos de dermatitis exfoliativa/dermatitis bullosa al retirar el tratamiento con ofloxacino. En la mayoría de los casos, la cronología resultó compatible con ofloxacino, y los casos se confundieron con medicaciones concomitantes (conocidas por inducir dermatitis exfoliativa /dermatitis bullosa) y factores de riesgo y/o antecedentes médicos subyacentes. Se recuperaron cinco casos de uveítis asociados al tratamiento con ofloxacino, los cuales mostraron una cronología compatible. En una búsqueda bibliográfica, cinco publicaciones relevantes sugirieron uveítis como un posible efecto de clase de fluoroquinolona; sin embargo, las fluoroquinolonas orales específicas pueden estar asociadas con riesgos diferentes para la uveítis. El mecanismo sugerido por el cual las fluoroquinolonas pueden inducir uveítis tiene efectos tóxicos directos en el iris y cuerpo ciliar.

A la vista de los datos disponibles, el PRAC concluyó que la evidencia es suficiente para respaldar una asociación causal entre la insuficiencia hepática, dermatitis exfoliativa y uveítis con ofloxacino. Por lo tanto, la información de ofloxacino (uso sistémico) debe actualizarse para reflejar la uveítis, dermatitis exfoliativa y daño hepático grave, en la sección 4.8 Reacciones adversas de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. El prospecto debe actualizarse en consecuencia.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en el IPS(s), el PRAC considera que los cambios en la información de los medicamentos que contengan ofloxacino (uso sistémico) estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ofloxacino (uso sistémico), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) ofloxacino (uso sistémico) es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ofloxacino (uso sistémico) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo **subrayado y negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)>

Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse a la sección "Trastornos oculares" del Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) , con frecuencia "no conocida":

Uveitis

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse a la sección "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" del SOC con frecuencia "no conocida":

Dermatitis exfoliativa

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse a la sección "Trastornos hepato biliares" del SOC con frecuencia "no conocida":

Se ha notificado daño hepático grave con ofloxacino, incluyendo casos con insuficiencia hepática aguda, a veces mortal, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes (ver sección 4.4).

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto borrado ~~tachado~~)>

4. Posibles efectos adversos

[...]

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación del ojo (uveitis)

- Enrojecimiento de la piel con extensa descamación (dermatitis exfoliativa)

- Pérdida de apetito, coloración amarilla en ojos y piel, orina oscura, prurito o molestias en el estómago (abdomen). Estos pueden ser signos de problemas hepáticos que pueden incluir un fallo mortal del hígado

[...]

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en diciembre/2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	30 enero 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	30 marzo 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet (süsteemselt kasutatava) ofloksatsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Üks üleilmne ravimiohutuse andmebaas sisaldas teatise maksakahjustuse, eksfoliatiivse dermatiidi ja uveiidi juhtude kohta. Viiskümmend viis maksakahjustuse juhtu olid ajaliselt kokkusobivad ofloksatsiini manustamisega. Kirjandusest on leitud asjakohaseid avaldatud kirjutisi, milles seostatakse fluorokinoloonide ravimtekkelise maksakahjustusega. Teatatud on kümnest eksfoliatiivse dermatiidi (villilise dermatiidi) juhust, mis kordusid pärast ofloksatsiini manustamise taasalustamist. Enamik juhtudest olid ajaliselt kokkusobivad ofloksatsiini manustamisega, kuid nende juhtude puhul oli kasutatud kaasuvat ravi (mis teadaolevalt võib põhjustada eksfoliatiivset dermatiiti (villilist dermatiiti)) ja esinesid kaasuvad ohutegurid anamneesis. Kindlaks on tehtud viis ofloksatsiiniga seotud, ajaliselt kokkusobivat uveiidi juhtu. Kõikehõlmavas kirjandusotsingus leiti viis juhtu, mis viitasid uveiidile fluorokinoloonide võimaliku klassiefektina, kuid uveiidi tekkeoht seoses erinevate suukaudsete fluorokinoloonidega võib olla erinev. Fluorokinoloonidest põhjustatud uveiidi väidetav tekkemehhanism on otsene toksiline toime vikerkestale ja ripskehale.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldas olemasolevate andmete põhjal, et põhjuslik seos ofloksatsiini ning maksakahjustuse, eksfoliatiivse dermatiidi ja uveiidi on piisavalt tõendatud.

Seetõttu tuleb (süsteemselt kasutatava) ofloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtet kaasajastada, lisades lõiku 4.8 kõrvaltoimetena uveidi, eksfoliatiivse dermatiidi ja raske maksakahjustuse. Pakendi infolehte tuleb vastavalt kaasajastada.

Perioodiliste ohutusaruannete hindamisel saadud andmete põhjal on ofloksatsiini sisaldavate (süsteemselt kasutatavate) ravimite ravimiteabe muutmise ravimiohutuse riskihindamiskomitee arvates põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

(Süsteemselt kasutatava) ofloksatsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena ofloksatsiini sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele ofloksatsiini sisaldavatele ravimitele soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohasesse lõikudesse
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Silma kahjustused“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed sagedusega „teadmata“:

Uveiid

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed sagedusega „teadmata“:

Eksfoliatiivne dermatiit

Organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed sagedusega „teadmata“:

Ofloksatsiiniga seoses on ennekõike kaasuva maksakahjustusega patsientidel teatatud rasket maksakahjustusest, k.a ägeda maksapuudulikkuse juhud, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohasesse lõikudesse
(uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- silmapõletik (uveiid)

- nahapunetus koos ulatusliku mahakooremisega (eksfoliatiivne dermatiit)

- isutus, naha ja silmavalgete värvumine kollaseks, tume uriin, sügelus või kõhu valulikkus.

Need nähud võivad olla tingitud maksakahjustusest, mis võib olla eluohtlik maksapuudulikkus.

[...]

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015.a. detsembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	30. jaanuar 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30. märts 2016

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt (systemisesti käytettävää) ofloksasiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Maksavauriotapauksia, kesivää ihottumaa ja uveiittia on raportoitu yhdestä kansainvälisestä lääketurvatietokannasta. 55 maksavauriotapausta sopi ajallisesti yhteen ofloksasiinihoidon kanssa. Kirjallisuudesta on löydetty asiaankuuluvia julkaisuja fluorokinolonien yhteydestä lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon. On raportoitu kymmenen kesivän tai rakkulaisen ihottuman tapausta, joissa ihottuma katosi, kun ofloksasiinihoito lopetettiin. Suurimmassa osassa tapauksista haitta oli ajallisesti yhteensopiva ofloksasiinin käytön kanssa ja näissä tapauksissa sekoittavana tekijänä olivat samanaikaisesti käytetyt lääkkeet (joiden tiedetään aiheuttavan kesivää tai rakkulaista ihottumaa) ja taustalla olevat aiemmat sairaudet tai riskitekijät. Viidessä ofloksasiinihoitoon liittyneessä uveiittitapauksessa hoito aloitettiin uudelleen, jolloin ajallinen yhteys varmistui. Kattavassa kirjallisuushaussa viidessä asiaankuuluvassa julkaisussa viitattiin siihen, että uveitti on mahdollisesti fluorokinolonin luokkavaikutus; tiettyihin suun kautta otettaviin fluorokinoloneihin pystyttiin kuitenkin liittämään erilaisia uveitin riskejä. Fluorokinolonin aiheuttaman uveitin oletettu mekanismi käsittää suorat toksiset vaikutukset värikalvoon ja sädekehään.

PRAC katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, että maksan vajaatoiminnan, kesivän ihottuman ja uveitin syy-yhteydestä ofloksasiinin kanssa on riittävästi näyttöä.

Siksi (systemisesti käytettävän) ofloksasiinin tuotetiedot pitää päivittää lisäämällä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8. haittavaikutukset uveitti, kesivä ihottuma ja vaikea maksavaurio. Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Näin ollen lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi, että tarkastellussa määräajoin julkaistavassa turvallisuusraportissa esitetyn tiedon perusteella muutokset (systemisesti käytettävää) ofloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

(Systemisesti käytettävää) ofloksasiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että ofloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on suotuista, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin (systemisesti käytettävää) ofloksasiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmään "Silmät" esiintymistiheydellä "tuntematon":

Uveiitti

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmään "Iho ja ihonalainen kudos" esiintymistiheydellä "tuntematon":

Kesivä ihottuma

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmään "Maksa ja sappi" esiintymistiheydellä "tuntematon":

Vaikeita maksavaurioita, mukaan lukien akuutin maksan vajaatoiminnan tapauksia, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on raportoitu ilmenneen ofloksasiinin käytön yhteydessä pääasiassa potilaille, joilla on ollut perussairautena maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[...]

Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- **Silmätulehdus (uveiitti)**

- **Ihon punoitus, johon liittyy voimakasta ihon hilseilyä (kesivä ihottuma)**

- **Ruokahaluttomuus, ihon ja silmien värjäytyminen keltaisiksi, tumma virtsa, kutina tai tai vatsan arkuus. Nämä saattavat olla merkkejä maksasairaudesta, kuten mahdollisesta kuolemaan johtavasta maksan vajaatoiminnasta**

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30.1.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30.3.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'ofloxacin (usage systémique), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Des cas de lésions hépatiques, de dermatites exfoliatives et d'uvéites ont été signalés à partir une base de données internationale de pharmacovigilance. 55 cas de lésions hépatiques avaient une chronologie compatible avec le traitement par ofloxacin. Des publications pertinentes associant les fluoroquinolones à des lésions hépatiques médicamenteuses ont été identifiées. Dix cas de dermatite exfoliative/dermatite bulleuse avec un déchallenge positif à l'arrêt du traitement par l'ofloxacin ont été signalés. Dans la majorité des cas, la chronologie était compatible avec l'ofloxacin, et la prise concomitante de médicaments (connus pour induire une dermatite exfoliative/dermatite bulleuse) ainsi que des antécédents médicaux/facteurs de risques ont faussé l'interprétation de ces cas. Cinq cas d'uvéite associés à la prise d'ofloxacin dont la chronologie était compatible, ont été retrouvés. La recherche bibliographique exhaustive a mis en évidence cinq publications pertinentes dans lesquelles l'uvéite pouvait être un effet de classe des fluoroquinolones. Cependant, certaines fluoroquinolones administrées per os pourraient être associées à des risques différents d'uvéite. Le mécanisme supposé de l'uvéite induite par les fluoroquinolones est un effet toxique direct sur l'iris et le corps ciliaire.

Aux vues des données disponibles, le PRAC a conclu qu'il y a des preuves suffisantes pour établir l'existence d'un lien de causalité entre insuffisance hépatique, dermatite exfoliative et uvéite, et l'ofloxacin.

Les informations sur le produit pour les médicaments contenant de l'ofloxacin (usage systémique) doivent donc être mises à jour afin de refléter dans la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, les événements indésirables que sont l'uvéite, la dermatite exfoliative et les lésions hépatiques graves. La notice doit être mise à jour en conséquence.

Étant donné les données présentées dans le ou les PSUR examinés, le PRAC a considéré que les modifications des informations sur le produit pour des médicaments contenant de l'ofloxacin (usage systémique) étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ofloxacin (utilisation systémique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) ofloxacin (usage systémique), n'est pas modifié selon les modifications proposées de l'information produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisation(s) de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'ofloxacin (usage systémique) sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Rubrique 4.8

Les événements indésirables suivants doivent être ajoutés sous le SOC « Affections oculaires » avec une fréquence « indéterminée » :

Uvéite

Les événements indésirables suivants doivent être ajoutés sous le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence « indéterminée » :

Dermatite exfoliative

Les événements indésirables suivants doivent être ajoutés sous le SOC « Affections hépatobiliaires » avec une fréquence « indéterminée » :

Des cas de lésions hépatiques graves, notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortelle, ont été signalés avec l'ofloxacin, principalement chez des patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes (voir rubrique 4.4).

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le texte nouveau est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

4. Effets indésirables éventuels

[...]

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Inflammation de l'œil (uvéite)**
- **Rougeur cutanée avec desquamation importante (dermatite exfoliative)**
- **Perte d'appétit, coloration jaune de la peau et des yeux, urines foncées, démangeaison, ou douleur à l'estomac (abdomen). Ces symptômes peuvent être les signes de problèmes hépatiques qui pourraient inclure une insuffisance hépatique mortelle.**

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Décembre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	30 janvier 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	30 mars 2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za ofloksacin (sistemska primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

Iz jedne globalne baze farmakovigilancijskih podataka prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, ekfolijativnog dermatitisa i uveitisa. Pedeset i pet slučajeva oštećenja jetre imalo je kronologiju kompatibilnu s liječenjem ofloksacinom. Pronađene su relevantne publikacije iz literature koje povezuju primjenu fluorokinolona s oštećenjem jetre izazvanim lijekom. Prijavljeno je 10 slučajeva ekfolijativnog dermatitisa/buloznog dermatitisa koji su se povukli nakon obustave liječenja ofloksacinom (engl. *positive dechallenge*). U većini je slučajeva kronologija bila kompatibilna s primjenom ofloksacina, a ti su slučajevi bili ometani (engl. *confounded*) istodobno primjenjenim lijekovima (za koje je poznato da izazivaju ekfolijativni dermatitis/bulozni dermatitis) i podležećom medicinskom anamnezom/faktorima rizika. Utvrđeno je 5 slučajeva uveitisa povezanih s liječenjem ofloksacinom, koji su imali kompatibilnu kronologiju. Opsežnom pretragom literature pronađeno je 5 relevantnih publikacija koje su ukazivale na uveitis kao mogući učinak skupine fluorokinolona; međutim, pojedini oralni fluorokinoloni mogli su se povezati s različitim rizicima za nastanak uveitisa. Pretpostavlja se da je mehanizam nastanka uveitisa izazvanog fluorokinolonima izravan toksični učinak na šarenicu i cilijarno tijelo.

S obzirom na dostupne podatke PRAC je zaključio da postoji dovoljno dokaza koji podupiru uzročnu povezanost između ofloksacina i oštećenja jetre, ekfolijativnog dermatitisa te uveitisa.

Stoga je potrebno ažurirati informacije o lijeku za ofloksacin (sistemska primjena) kako bi se u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uvrstile nuspojave lijeka: uveitis, ekfolijativni dermatitis i teško oštećenje jetre. Sukladno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku.

Stoga je, s obzirom na podatke prikazane u ocijenjenom PSUR-u/PSUR-evima, PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijeku lijekova koji sadrže ofloksacin (sistemska primjena) opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ofloksacin (sistemska primjena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari ofloksacin (sistemska primjena) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže ofloksacin (sistemska primjena).

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava pod "Poremećaji oka", uz učestalost "nepoznato":

Uveitis

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava pod "Poremećaji kože i potkožnog tkiva", uz učestalost "nepoznato":

Eksfolijativni dermatitis

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti unutar klasifikacije organskih sustava pod "Poremećaji jetre i žuči", uz učestalost "nepoznato":

Kod primjene ofloksacina prijavljeno je teško oštećenje jetre, uključujući slučajeve akutnog zatajenja jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, prvenstveno u bolesnika s podležćim poremećajima jetre (vidjeti dio 4.4).

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

4. Moguće nuspojave

[...]

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala oka (uveitis)
- crvenilo kože s opsežnim ljuškanjem (eksfolijativni dermatitis)
- gubitak apetita, koža i oči poprimaju žutu boju, tamna boja mokraće, svrbež ili osjetljivost trbuha (abdomena) na dodir. To mogu biti znakovi jetrenih tegoba koje mogu uključivati zatajenje jetre sa smrtnim ishodom

[...]

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u prosincu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. siječnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	30. ožujka 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások
indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az ofloxacin-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Májkárosodás, exfoliatív dermatitis és uveitis eseteit jelentették egy globális farmakovigilancia adatbázisból. 55 májkárosodás eset volt kronológiailag összefüggésbe hozható ofloxacin kezeléssel. Fontos szakirodalmi publikációkat találtak fruoloquinolonokkal összefüggésbe hozható gyógyszer okozta májkárosodásra vonatkozóan. 10 ofloxacin kezeléssel összefüggésbe hozható exfoliatív dermatitis/bullosus dermatitis esetet jelentettek, melyeknél pozitív volt a dechallenge (gyógyulás a gyógyszer leállítását követően). Az esetek többségénél a tünetek kialakulási ideje is megfelelt az ofloxacin kezelésnek ugyanakkor az érintett betegek egyéb gyógyszert is alkalmaztak (ismerten exfoliatív dermatitis-t/bullosus dermatitis-t okozó gyógyszerek) valamint releváns kórtörténettel/rizikó faktorokkal rendelkeztek. 5 ofloxacinnal összefüggésbe hozható uveitis esetet találtak, melyeknél a tünetek kialakulási ideje összefüggésbe hozható volt az ofloxacin kezeléssel. Átfogó irodalomszűrést követően 5 releváns publikációt találtak, melyek szerint az uveitis a fluoroquinolonok csoportra jellemző hatása lehet, ugyanakkor bizonyos szájon át alkalmazandó fluoroquinolonok az uveitis egyéb rizikóival hozhatók összefüggésbe. Fluoroquinolonok okozta uveitis feltehetően a gyógyszer íriszre és sugártestre gyakorolt direkt toxikus hatása következtében alakul ki.

A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy elegendő bizonyíték áll rendelkezésre az ofloxacin kezelés és a májkárosodás, exfoliatív dermatitis és uveitis kialakulása közötti ok-okozati összefüggés megállapítására.

Emiatt az ofloxacin (szisztémás alkalmazás) alkalmazási előírásának 4.8 pontjában fel kell tüntetni az uveitist, az exfoliatív dermatitist és a súlyos májkárosodást nemkívánatos eseményként. A betegtájékoztatót ennek megfelelően módosítani kell.

Az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben (PSUR) rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC indokoltnak tartja módosítások végrehajtását az ofloxacin-t (szisztémás alkalmazás) tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

Az ofloxacin-ra (szisztémás alkalmazás) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az ofloxacin hatóanyag(oka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, ofloxacin-t tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezési eljárás alatt állnak az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

4.8 pont

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást az „Szembetegségek és szemészeti tünetek” szervrendszeri besorolás alatt (SOC) „nem ismert” gyakorisággal:

Uveitis

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolás alatt (SOC) „nem ismert” gyakorisággal:

Exfoliatív dermatitis

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni a felsorolást az „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri besorolás alatt (SOC) „nem ismert” gyakorisággal:

Súlyos májkárosodás, ideértve az akut esetenként halálos kimenetelű májelégtelenség eseteit jelentették ofloxacin kezelés során, elsősorban májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont)

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

4. Lehetséges mellékhatások

[...]

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

- **A szem gyulladása (uveitis)**
- **A bőr vörössége és nagymértékű hámlása (exfoliatív dermatitis)**
- **Étvágycsökkenés, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, viszketés vagy a gyomor/has érzékenysége. Ezek májproblémák - ideértve a halálos kimenetelű májelégtelenséget – tünetei lehetnek.**

[...]

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. december CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. január 30.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. március 30.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

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

Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrarskaða, skinnflagningsbólgu og æðahjúpsbólgu frá alþjóðlegum gagnagrunni um lyfjagát. Fimm tíu og fimm tilvik lifrarskaða komu upp á sama tíma og í ofloxacín meðferð. Leitað var eftir birtum vísindagreinum sem skiptu máli og tengdu flúoróquinolona við lifrarskaða af völdum lyfja. Tilkynnt var um tíu tilvik skinnflagningsbólgu/blöðruháðbólgu sem gekk til baka þegar meðferð með ofloxacíni var hætt. Í meirihluta tilvikanna komu þau upp á sama tíma og hjá ofloxacíni og þau tilvik voru trufluð af samhliðanotkun lyfja (sem þekkt er að valdi skinnflagningsbólgu/blöðruháðbólgu) og undirliggjandi sjúkrasögu/áhættuþáttum. Fimm tilvik æðahjúpsbólgu sem tengdist meðferð með ofloxacíni fundust þar sem hún kom upp á sama tíma. Í yfirgripsmikilli leit í vísindagreinum fundust fimm birtingar sem skiptu máli sem bentu til að æðahjúpsbólga væri hugsanlega vegna áhrifa tengdum lyfjaflokki flúoróquinolona; sértækir flúoróquinolonar til inntöku gætu þó tengst mismunandi áhættuþáttum æðahjúpsbólgu. Staðhæft hefur verið að verkunarháttur æðahjúpsbólgu sem örvuð er af flúoróquinolonum sé bein eiturverkun á lithimnu og fellingabaug.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga ályktaði PRAC að gögn séu fullnægjandi til þess að styðja orsakatengsl á milli lifrabilunar, skinnflagningsbólgu og æðahjúpsbólgu og ofloxacíns.

Því skal uppfæra upplýsingar um lyfið ofloxacín (til altækrar notkunar) þannig að æðahjúpsbólga, skinnflagningsbólga og alvarlegur lifrarskaði komi fram sem aukaverkanir í kafla 4.8 í samantekt um eiginleika lyfs. Fylgiseðillinn skal uppfæra til samræmis.

Í ljósi upplýsinga sem koma fram í endurskoðuðu PSUR telur PRAC því að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda ofloxacín (til altækrar notkunar) séu réttlætanager.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

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

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda ofloxacín (til altækrar notkunar) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við í flokkun eftir líffærum (SOC) „Augu“ með tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

Æðahjúpsbólga

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við í flokkun eftir líffærum (SOC) „Húð og undirhúð“ með tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

SkinNFLagningsbólga

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við í flokkun eftir líffærum (SOC) „Lifur og gall“ með tíðninni „tíðni ekki þekkt“:

Tilkynnt hefur verið um alvarlegan lifrarskaða, tilvik bráðrar lifrabilunar meðtalin, stundum banvæn, við notkun ofloxacíns, aðallega hjá sjúklingum með undirliggjandi lifrarkvilla (sjá kafla 4.4).

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

4. Hugsanlegar aukaverkanir

[...]

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

- Bólga í augum (æðahjúpsbólga)

- Roði í húð með mikilli flögnun (skinnflagningsbólga)

- Minni maratlyst, húð og augu verða gul á litinn, dökkleitt þvag, kláði eða viðkvæmur magi (kviður). Þessi einkenni geta verið vegna lifrarvaldamála, lifrabilun sem getur verið banvæn meðtalin.

[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur desember 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. janúar 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. mars 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per ofloxacin (uso sistemico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Casi di danno epatico, dermatite esfoliativa ed uveite sono stati riportati in un database globale di farmacovigilanza. Cinquantacinque casi di danno epatico hanno avuto una cronologia compatibile con il trattamento con ofloxacin. In letteratura sono state identificate pubblicazioni pertinenti che associano i fluorochinoloni al danno epatico indotto da farmaci. Sono stati riportati dieci casi di dermatite esfoliativa/dermatite bollosa con un dechallenge positivo del trattamento con ofloxacin. Nella maggior parte dei casi, la cronologia era compatibile con l'ofloxacin e questi casi sono stati confusi a causa dei farmaci concomitanti (noti per indurre dermatite esfoliativa/dermatite bollosa), della storia medica e dei fattori di rischio sottostanti. Sono stati riportati cinque casi di uveite associata al trattamento con ofloxacin che hanno avuto una cronologia compatibile. Da una ricerca completa in letteratura, cinque pertinenti pubblicazioni hanno indicato l'uveite come un possibile effetto di classe dei fluorochinoloni; comunque, i fluorochinoloni orali specifici possono essere associati a differenti rischi di uveite. Il meccanismo ipotizzato di uveite indotta dai fluorochinoloni è il diretto effetto tossico all'iride e al corpo ciliare.

Alla luce dei dati disponibili il PRAC ha concluso che l'evidenza è sufficiente per sostenere un nesso causale tra l'insufficienza epatica, la dermatite esfoliativa, l'uveite e l'ofloxacin.

Quindi, le informazioni del prodotto ofloxacin (uso sistemico) devono essere aggiornate per riflettere nella sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto le reazioni avverse del farmaco quali uveite, dermatite esfoliativa e grave danno epatico. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nella revisione dello PSUR, il PRAC ha considerato che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ofloxacin (uso sistemico) fossero garantite.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sull'ofloxacin (uso sistemico) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo ofloxacin (uso sistemico) sia invariato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti ofloxacin (uso sistemico), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte all'interno della classificazione per sistemi e organi "Patologie dell'occhio" con una frequenza "non nota":

Uveite

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte all'interno della classificazione per sistemi e organi "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con una frequenza "non nota":

Dermatite esfoliativa

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte all'interno della classificazione per sistemi e organi "Patologie epatobiliari" con una frequenza "non nota":

Con ofloxacina sono stati riportati grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica acuta, talvolta fatale, principalmente in pazienti con patologie epatiche sottostanti (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- **Infiemmazione dell'occhio (uveite)**
- **Pelle arrossata con estesa desquamazione (dermatite esfoliativa)**
- **Perdita di appetito, colorazione gialla della pelle e degli occhi, colorazione scura delle urine, prurito, o dolore allo stomaco (addome). Questi possono essere segni di problemi al fegato che possono includere un'insufficienza del fegato mortale.**

[...]

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Dicembre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle Autorità nazionali competenti:	30 Gennaio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio):	30 Marzo 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto ofloksacino (sisteminio vartojimo) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Iš vienos globalios farmakologinio budrumo duomenų bazės gauta pranešimų apie kepenų pažeidimo, eksfoliacinio dermatito ir uveito atvejus. Penkiasdešimt penkiais atvejais kepenų pažeidimo pasireiškimas atitiko gydymo ofloksacinu laiką. Nustatyta aktualių mokslinės literatūros publikacijų, kuriose fluorochinolonų vartojimas buvo siejamas su vaistinio preparato sukeltu kepenų pažeidimu. Pranešta apie dešimt eksfoliacinio dermatito ar pūslinio dermatito atvejų, kurie buvo susiję su gydymu ofloksacinu ir regresavo jį nutraukus. Dauguma atvejų sutrikimų pasireiškimas atitiko gydymo ofloksacinu laiką, be to, kartu buvo vartojama kitų vaistinių preparatų (sukeliančių eksfoliacinį dermatitą ar pūslinį dermatitą) bei buvo susijusių medicininės istorijos ir rizikos veiksnių. Gauta duomenų apie penkis su gydymu ofloksacinu susijusio uveito atvejus, kai nustatytas atitikimas laiko atžvilgiu. Atlikus išsamią mokslinės literatūros paiešką, rastos penkios aktualios publikacijos, kuriose teigiama, kad uveito pasireiškimas gali būti fluorochinolonų klasei būdingas poveikis; vis dėlto, tam tikri per burną vartojami fluorochinolonai gali būti susiję su skirtinga uveito pasireiškimo rizika. Nurodomas su fluorochinolonų vartojimu susijusio uveito atsiradimo mechanizmas yra tiesioginis toksinis poveikis rainelei ir krumplyniui.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, *PRAC* padarė išvadą, kad duomenų, paremiančių priežastinį kepenų nepakankamumo, eksfoliacinio dermatito ir uveito ryšį su ofloksacino vartojimu, pakanka.

Dėl to ofloksacino (sisteminio vartojimo) vaistinio preparato informacinius dokumentus reikia atnaujinti, į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių įtraukiant informaciją apie nepageidaujamas reakcijas uveitą, eksfoliacinį dermatitą ir sunkų kepenų pažeidimą. Atitinkamai turi būti atnaujintas pakuotės lapelis.

Atsižvelgdamas į įvertinto *PASP* duomenis, *PRAC* mano, kad reikia padaryti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ofloksacino (sisteminio vartojimo) informacijos pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ofloksacino (sisteminio vartojimo), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos ofloksacino (sisteminio vartojimo), naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ofloksacino (sisteminio vartojimo), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

4.8 skyrius

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Akių sutrikimai“ dažnio grupės „Nežinomas“.

Uveitas

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ dažnio grupės „Nežinomas“.

Eksfoliacinis dermatitas

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie organų sistemų klasės „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ dažnio grupės „Nežinomas“.

Gauta pranešimų apie su ofloksacino vartojimu susijusius sunkaus kepenų pažeidimo, įskaitant ūminio kepenų nepakankamumo (kartais mirtino) atvejus, daugiausia pacientams, kurie jau sirgo kepenų ligomis (žr. 4.4 skyrių).

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

4. Galimas šalutinis poveikis

[...]

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- **Akies uždegimas (uveitas)**
- **Odos paraudimas su gausiu pleiskanojimu (eksfoliacinis dermatitas)**
- **Apetito netekimas, odos ir akių pageltimas, šlapimo patamsėjimas, niežėjimas arba pilvo jautrumas. Tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai (gali pasireikšti ir mirtinas kepenų nepakankamumas)**

[...]

III

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-01-30
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-03-30

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ofloksacīna (sistēmiskai lietošanai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ziņojumi par aknu bojājumiem, eksfoliatīvu dermatītu un uveītu ziņoti no vienas kopējās farmakovigilances datubāzes. 55 gadījumos, kad novēroti aknu bojājumi, tie ir bijuši aptuveni vienā laikā ar ofloksacīna terapiju. Ir atrastas nozīmīgas publikācijas, kurās fluorhinolonu lietošana ir saistīta ar zāļu izraisītiem aknu bojājumiem. 10 gadījumos, kad novērots eksfoliatīvs vai bulozs dermatīts, ir novērota pozitīva reakcija pēc ofloksacīna lietošanas pārtraukšanas. Lielākā daļa gadījumu ir bijuši aptuveni vienā laikā ar ofloksacīna terapiju, un nebija skaidrs, vai tie bija saistīti ar vienlaikus lietotām zālēm (par kurām zināms, ka tās izraisa eksfoliatīvu vai bulozu dermatītu), pacienta slimību anamnēzi vai riska faktoriem. Ir atklāti pieci uveīta gadījumi, kas novēroti aptuveni vienā laikā ar ofloksacīna lietošanu. Visaptverošā literatūras pētījumā ir atrastas piecas publikācijas, kurās ir minēts, ka uveīts var būt visai hinolonu grupai raksturīga parādība, tomēr konkrēti perorāli lietojamie fluorhinolonu grupas līdzekļi var radīt atšķirīgu uveīta risku. Postulētais mehānisms, ar kura starpniecību fluorhinoloni izraisa uveītu, ir tieša toksiska iedarbība uz varavīksneni un stāreni.

Ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* secina, ka pietiek pierādījumu tam, lai pamatotu cēloņsakarību starp ofloksacīna lietošanu un aknu mazspēju, eksfoliatīvo dermatītu un uveītu.

Tādēļ informācija par ofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) ir jāatjaunina, zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā norādot blakusparādības uveītu, eksfoliatīvo dermatītu un smagus aknu bojājumus. Atbilstoši jāatjaunina arī lietošanas instrukcija.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajā(-os) PADZ norādītos datus, *PRAC* uzskata, ka informācijā par ofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) saturošu zāļu lietošanu ir nepieciešami grozījumi.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human - CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai), ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ofloksacīnu (sistēmiskai lietošanai) vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)

4.8. apakšpunkts

Sistēmas orgānu klasifikācijas sadaļa (SOC) "Acu bojājumi" jāpapildina, norādot tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība "nav zināma".

Uveīts

SOC "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpapildina, norādot tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība "nav zināma".

Eksfoliatīvs dermatīts

SOC "Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi" jāpapildina, norādot tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība "nav zināma".

Pēc ofloksacīna lietošanas ir ziņots par smagiem aknu bojājumiem, arī akūtas aknu mazspējas gadījumiem, dažkārt letāliem, galvenokārt pacientiem ar jau iepriekš bijušiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)

4. Iespējamās blakusparādības

[...]

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

– **Acu iekaisums (uveīts)**

– **Ādas apsārtums kopā ar plašu tās lobišanos (eksfoliatīvs dermatīts)**

– **Ēstgribas zudums, dzeltena ādas un acu krāsa, tumšs urīns, nieze vai vēdera jutīgums. Tās var būt aknu darbības traucējumu, iespējams, arī letālas aknu mazspējas pazīmes.**

[...]

III pielikums
Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2015. gada decembrī
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. g. 30. janvāris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 30. martā

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal ofloxacin (użu sistemiku), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Każijiet ta' ħsara fil-fwied, dermatite esfoljattiva u uveite ġew irrapportati minn ġabra waħda ta' tagħrif globali ta' farmakoviġilanza. Hamsa u hamsin każ ta' ħsara fil-fwied kellhom kronoloġija kompatibbli ma' trattament b'ofloxacin. Ġew identifikati pubblikazzjonijiet rilevanti ta' letteratura li assoċjaw il-fluoroquinolones ma' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina. Ġew irrapportati għaxar każijiet ta' dermatite esfoljattiva/dermatite bl-inafet fejn il-kundizzjoni tjiebet meta t-trattament b'ofloxacin twaqqaf. Fil-parti l-kbira tal-każijiet il-kronoloġija kienet kompatibbli ma' ofloxacin u dawn il-każijiet kienu mfixxkla bit-teħid fl-istess ħin ta' medikazzjonijiet oħra (magħrufa li jikkawżaw dermatite esfoljattiva/dermatite bl-inafet) u passat mediku/fatturi ta' riskju li kellhom il-pazjenti. Instabu hames każijiet ta' uveite assoċjati mat-trattament b'ofloxacin li kellhom kronoloġija kompatibbli. Fir-riċerka dettaljata tal-letteratura, hames pubblikazzjonijiet rilevanti indikaw li l-uveite tista' tkun effett tal-grupp kollu tal-fluoroquinolones; madankollu l-fluoroquinolones orali speċifiċi jistgħu jkunu assoċjati ma' riskji differenti ta' uveite. Huwa maħsub li l-uveite kkawżata mill-fluoroquinolone hija minħabba l-effetti diretti tossiċi fuq il-ħabba tal-għajn u s-ciliary body.

Mid-dejta li hemm disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li hemm biżżejjed evidenza li ssostni assoċjazzjoni kawżali bejn ħsara fil-fwied, dermatite esfoljattiva u uveite u ofloxacin.

Għalhekk, l-informazzjoni dwar il-prodott ta' ofloxacin (użu sistemiku) għandha tiġi aġġornata f'sezzjoni 4.8 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott sabiex tirrifletti r-reazzjonijiet avversi tal-medicina, uveite, dermatite esfoljattiva u ħsara severa fil-fwied. Il-fuljett ta' tagħrif għandu wkoll jiġi aġġornat.

Għalhekk, skont id-dejta ipprezentata fil-PSURs irrieduti, il-PRAC qies li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ofloxacin (użu sistemiku), kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal ofloxacin (użu sistemiku) is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) ofloxacin (użu sistemiku) ma tbiddilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha(hom) tiġi(jiġu) varjata(i). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ofloxacin (użu sistemiku) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati skont dan kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~) **Sezzjoni 4.8**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdedu taħt I-SOC "Disturbi fl-għajnejn" b'frekwenza "mhux magħrufa":

Uveite

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdedu taħt I-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" b'frekwenza "mhux magħrufa":

Dermatite esfoljattiva

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdedu taħt I-SOC "Disturbi fil-fwied u fil-marrara" b'frekwenza "mhux magħrufa":

Ħsara severa fil-fwied, inklużi każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied, xi kultant fatali, ġew irrapportati b'ofloxacin, l-aktar f'pazienti li diġà jbatu minn disturbi fil-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~) **4. Effetti sekondarji possibbli**

[...]

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)- **Infjammazzjoni tal-għajn (uveite)**

- Ħmura fil-ġilda bi qxur estensiv (dermatite esfoljattiva)

- Nuggas t'aptit, il-ġilda u l-għajnejn jisfaru, il-kulur tal-awrina jiskura, ħakk jew sensibilità madwar l-istonku (l-addome). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied li jistgħu jinkludu insuffiċjenza fatali tal-fwied.

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Dicembru/2015
(Trasmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim:)	30 Jannar 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	30 Marzu 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor ofloxacin, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gevallen van leverletsel, exfoliatieve dermatitis en uveïtis werden gemeld vanuit één wereldwijde farmacovigilantiedatabase. Vijfenvijftig gevallen van leverletsel hadden een overeenstemmende chronologie met behandeling met ofloxacin. Er werden relevante publicaties in de literatuur geïdentificeerd, die fluorchinolonen in verband brachten met geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel. Tien gevallen van exfoliatieve dermatitis/bulleuze dermatitis werden gerapporteerd met een positieve dechallenge met behandeling met ofloxacin. In de meerderheid van de gevallen was de chronologie verenigbaar met ofloxacin, en deze gevallen werden verstoord door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (waarvan bekend is dat zij exfoliatieve dermatitis/bulleuze dermatitis induceren) en door onderliggende medische voorgeschiedenis/risicofactoren. Vijf gevallen van uveïtis geassocieerd met behandeling met ofloxacin werden achterhaald met een compatibele chronologie. In het uitgebreide literatuuronderzoek suggereerden vijf relevante publicaties dat uveïtis een mogelijk klasse-effect is van fluorchinolonen; echter, de specifieke orale fluorchinolonen konden in verband worden gebracht met verschillend risico op uveïtis. Het veronderstelde mechanisme voor door fluorchinolonen geïnduceerde uveïtis zijn de directe toxische effecten op de iris en het corpus ciliare.

In het licht van de beschikbare gegevens concludeerde de PRAC, dat het bewijs voldoende is om een causaal verband tussen ofloxacin en leverfalen, exfoliatieve dermatitis en uveïtis te ondersteunen.

Daarom dient de productinformatie van ofloxacin (systemisch gebruik) te worden bijgewerkt door het opnemen van de bijwerkingen uveïtis, exfoliatieve dermatitis en ernstig leverletsel in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken. De bijsluiters dienen overeenkomstig te worden aangepast.

Gezien de gegevens die in de besproken PSUR('s) zijn voorgelegd, was de PRAC derhalve van mening, dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ofloxacin (systemisch gebruik) bevatten, noodzakelijk zijn.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ofloxacin (systemisch gebruik) is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) ofloxacin bevat(ten) ongewijzigd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ofloxacin (systemisch gebruik) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Oogaandoeningen' met frequentie 'niet bekend':

Uveïtis

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met frequentie 'niet bekend':

Exfoliatieve dermatitis

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Lever- en galaandoeningen' met frequentie 'niet bekend':

Ernstig leverletsel, onder meer gevallen van acuut leverfalen, soms fataal, zijn gemeld met ofloxacin, voornamelijk bij patiënten met onderliggende leverziekten (zie rubriek 4.4).

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

4. Mogelijke bijwerkingen

[...]

Niet bekend (de frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens)

- **Ontsteking van het oog (uveïtis)**
- **Roodheid van de huid met uitgebreide schilfervorming (exfoliatieve dermatitis)**
- **Verlies van eetlust, geel worden van huid en ogen, donkergekleurde urine, jeuk of gevoeligheid van de buik. Dit kunnen tekenen zijn van leverproblemen, waarbij onder andere leverfalen met dodelijke afloop kan optreden.**

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	December/2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	30 januari 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 maart 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for ofloksacin (systemisk bruk) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Tilfeller av leverskade, eksfoliativ dermatitt og uveitt er rapportert fra en global bivirkningsdatabase. Femtifem tilfeller av leverskade hadde sammenfalt tidsmessig med ofloksacinbehandlingen. Det ble funnet relevante publikasjoner i litteraturen som assosierte fluorokinoloner med legemiddelindusert leverskade. Ti tilfeller av eksfoliativ dermatitt/bulløs dermatitt ble rapportert med positiv «dechallenge» med ofloksacinbehandling. I flesteparten av tilfellene stemte tidspunktene med ofloksacin, og disse tilfellene var konfundert av annen medisinerings (kjent for å inducere eksfoliativ dermatitt/bulløs dermatitt) og underliggende medisinsk historikk/risikofaktorer. Fem tilfeller av uveitt assosiert med ofloksacinbehandling og som stemte tidsmessig ble funnet. I det omfattende litteratursøket, foreslo fem relevante publikasjoner at uveitt var en mulig klasse-effekt av fluorokinoloner. Imidlertid kunne de spesifikke orale fluorokinolonene assosieres med forskjellige risikoer for uveitt. Den påståtte mekanismen bak uveitt forårsaket av fluorokinoloner, er den direkte toksiske virkningen på iris og strålelegemet.

I lys av tilgjengelig data konkluderte PRAC med at det er tilstrekkelig bevis for en årsakssammenheng mellom leversvikt, eksfoliativ dermatitt og uveitt med ofloksacin.

Preparatomtals pkt. 4.8 for ofloksacin (systemisk bruk) bør derfor oppdateres med bivirkningene uveitt, eksfoliativ dermatitt og alvorlig leverskade. Pakningsvedlegget bør oppdateres tilsvarende.

Med bakgrunn i dataene presentert i den evaluerte PSUR-en vurderte PRAC det dithen at endringen i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ofloksacin (systemisk bruk) var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ofloksacin (systemisk bruk) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene ofloksacin (systemisk bruk) er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder ofloksacin (systemisk bruk) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør legges til under organklassesystem «Øyesykdommer» med frekvens "ikke kjent":

Uveitt

Følgende bivirkning bør legges til under organklassesystem «Hud- og underhudssykdommer» med frekvens "ikke kjent":

Eksfoliativ dermatitt

Følgende bivirkning bør legges til under organklassesystem «Sykdommer i lever og galleveier» med frekvens "ikke kjent":

Alvorlig leverskade, inkludert tilfeller av akutt leversvikt, noen ganger fatal, er blitt rapportert med ofloksacin, først og fremst hos pasienter med underliggende leversykdommer (se pkt. 4.4).

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

4. Mulige bivirkninger

[...]

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Betennelse **i øyet (uveitt)**
- **Rødhet i huden med omfattende hudavskalling (eksfoliativ dermatitt)**
- **Tap av appetitt, hud og øyne blir gulfarget, mørkfarget urin, kløe, eller øm mage. Dette kan være tegn på leverproblemer, inkludert mulig dødelig leversvikt**

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Desember 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	30/01/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	30/03/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla ofloksacyny (o działaniu ogólnoustrojowym), wnioski naukowe są następujące:

W globalnej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii notowano przypadki uszkodzenia wątroby, złuszczonego zapalenia skóry i zapalenia błony naczyniowej oka. Pięćdziesiąt pięć przypadków uszkodzenia wątroby było zgodnych w czasie z leczeniem ofloksacyną. Publikacje w literaturze wskazują na związek między uszkodzeniem wątroby a leczeniem fluorochinolonami. W dziesięciu przypadkach złuszczonego zapalenia skóry lub pęcherzowego zapalenia skóry odnotowano związek z leczeniem ofloksacyną. W większości tych przypadków występowała zgodność z czasem leczenia ofloksacyną, a komplikowały je jednocześnie stosowane inne leki (mogące indukować złuszczone zapalenie skóry lub pęcherzowe zapalenie skóry) oraz leżąca u podstaw choroba (lub czynniki ryzyka). W pięciu wybranych przypadkach zapalenia błony naczyniowej oka, związanych z leczeniem ofloksacyną, stwierdzono zgodność z czasem leczenia. Podczas kompleksowego przeglądu literatury znaleziono pięć istotnych publikacji, w których sugeruje się, że zapalenie błony naczyniowej oka może być skutkiem działania fluorochinolonów. Jednak doustne stosowanie poszczególnych fluorochinolonów może wiązać się z różnym ryzykiem zapalenia błony naczyniowej oka. Proponowany mechanizm powstawania zapalenia błony naczyniowej oka w wyniku stosowania fluorochinolonów jest związany z bezpośrednim działaniem toksycznym na tęczęwkę i ciało rzęskowe.

W oparciu o dostępne dane PRAC zdecydował, że przedstawione dowody są wystarczające do uznania związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem ofloksacyny a niewydolnością wątroby, złuszczonego zapaleniem skóry i zapaleniem błony naczyniowej oka.

Dodatkowo druki informacyjne dla ofloksacyny (o działaniu ogólnoustrojowym) należy uaktualnić w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego o następujące działania niepożądane: zapalenie błony naczyniowej oka, złuszczone zapalenie skóry, uszkodzenie wątroby. Należy również odpowiednio uaktualnić informacje zawarte w ulotce dla pacjenta.

W oparciu o dane przedstawione w raporcie (raportach) PSUR, PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w druki informacyjne produktów leczniczych zawierających ofloksacynę (o działaniu ogólnoustrojowym).

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ofloksacyny (o działaniu ogólnoustrojowym) CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ofloksacynę (o działaniu ogólnoustrojowym) jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające ofloksacynę (o działaniu ogólnoustrojowym) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki produktu leczniczego (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w klasyfikacji układów i narządów w punkcie „Zaburzenia oka” z oznaczeniem „częstość nieznana”

Zapalenie błony naczyniowej oka

Następujące działania niepożądane należy dodać w klasyfikacji układów i narządów w punkcie „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” z oznaczeniem „częstość nieznana”

Złuszczające zapalenie skóry

Następujące działania niepożądane należy dodać w klasyfikacji układów i narządów w punkcie „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” z oznaczeniem „częstość nieznana”

U pacjentów stosujących ofloksacynę, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, notowano ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby, czasami prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

4. Możliwe działania niepożądane

[...]

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **Zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)**
- **Zaczerwienienie skóry połączone z intensywnym łuszczeniem się (złuszczające zapalenie skóry)**
- **Utrata apetytu, zażółcenie skóry i białkówki oczu, ciemny kolor moczu, swędzenie, drażliwość żołądka (ból brzucha). Mogą to być objawy zaburzeń czynności wątroby, mogących prowadzić do niewydolności wątroby zakończonej zgonem.**

[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	30.01.2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (złożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30.03.2016

Anexo I

**Conclusões Científicas e fundamentos para alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPSs para ofloxacina (uso sistémico), as conclusões científicas são as seguintes:

Casos de lesão hepática, dermatite esfoliativa e uveíte foram notificados a partir de um banco de dados global de farmacovigilância. Cinquenta e cinco casos de lesão hepática tiveram uma cronologia compatível com o tratamento com ofloxacina. Publicações bibliográficas relevantes que associam as fluoroquinolonas a lesões hepáticas induzidas por drogas, foram identificadas. Dez casos de dermatite esfoliativa/dermatite bolhosa foram notificados com uma reexposição positiva com o tratamento com ofloxacina. Na maioria dos casos, a cronologia era compatível com ofloxacina, e estes casos foram confundidos por medicações concomitantes (conhecido por induzir a dermatite esfoliativa / dermatite bolhosa) e história médica / factores de risco subjacentes. Cinco casos de uveíte associados ao tratamento com ofloxacina foram recuperados e tinham cronologia compatível. Na procura abrangente na literatura, cinco publicações sugeriram a uveíte ser um possível efeito da classe fluoroquinolonas; no entanto, fluoroquinolonas orais específicas podem ser associadas com diferentes riscos de uveíte. O mecanismo postulado da uveíte induzido pelas fluoroquinolonas é o efeito tóxico direto para a íris e corpo ciliar.

Tendo em conta os dados disponíveis o PRAC concluiu que as provas são suficientes para suportar uma associação causal entre insuficiência hepática, dermatite esfoliativa e uveíte com ofloxacina.

Portanto, as informações dos produtos com ofloxacina (uso sistémico) devem ser actualizados para reflectir na secção 4.8 do resumo das características do medicamento as reacções adversas uveíte, dermatite esfoliativa e lesão hepática grave.

Como tal, tendo em conta os dados disponíveis na avaliação do(s) RPS(s), o PRAC considera que devem ser garantidas as alterações à informação do produto dos medicamentos que contenham ofloxacina (uso sistémico).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamento da recomendação de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas sobre a ofloxacina (uso sistémico) o CMDh considera que a relação risco-benefício do (s) medicamento (s) que contenha a substância (s) ativa ofloxacina (uso sistémico) não é alterada face às alterações propostas.

O CMDh concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos referidos nesta avaliação PSUR devem ser alteradas. Na medida em que os medicamentos adicionais contendo ofloxacina (uso sistémico) estão actualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a processos de autorização futuros na EU, o CMDh recomenda que essas autorizações de comercialização sejam alteradas em conformidade.

Anexo II
Alterações às informações do produto de medicamentos autorizados por
via nacional

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (texto novo sublinhado e a negrito, texto eliminado ~~risca~~)

Seção 4.8

As reações adversas seguintes devem ser adicionadas a seguir às SOC “afecções oculares” com a frequência “desconhecido”

Uveíte

As reações adversas seguintes devem ser adicionadas a seguir às SOC “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com a frequência “desconhecido”

Dermatite esfoliativa

As reações adversas seguintes devem ser adicionadas a seguir às SOC “afecções hepatobiliares” com a frequência “desconhecido”

Lesão grave do fígado, incluindo casos com insuficiência hepática aguda, às vezes fatal, foram notificados com ofloxacina, principalmente em doentes com alterações hepáticas subjacentes (ver seção 4.4).

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

4. Efeitos secundários possíveis

(...)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação ocular (uveíte)

- Vermelhidão extensa da pele (dermatite esfoliativa)

- Perda de apetite, olhos e pele ficam de cor amarela, cor escura da urina, comichão, distensão do estômago (abdómen). Estes podem ser sinais de problemas do fígado que podem incluir falência fatal do fígado.

(...)

Anexo III

Calendário para implementação desta posição

Calendário para implementação deste acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião CMDh de Dezembro/2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	30 Janeiro 2016
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão de alteração pelo Titular de Autorização de Introdução do Mercado):	30 Março 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ofloxacină (utilizare sistemică) transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt următoarele:

Dintr-o bază de date de farmacovigilență globală, au fost raportate cazuri de leziuni hepatice, dermatită exfoliativă și uveită. Cincizeci și cinci de cazuri de leziuni hepatice au avut o cronologie compatibilă cu tratamentul cu ofloxacină. Au fost identificate publicații relevante în literatură, în care fluorochinolonele au fost asociate cu leziuni hepatice induse de medicament. Pentru tratamentul cu ofloxacină, au fost raportate zece cazuri de dermatită exfoliativă/dermatită buloasă cu ameliorare la întreruperea administrării (*dechallenge* pozitiv). În majoritatea cazurilor, cronologia a fost compatibilă cu administrarea ofloxacinei, iar în aceste cazuri au existat medicamente administrate concomitent (cunoscute că determină dermatită exfoliativă/dermatită buloasă) și istoric medical/factori de risc subiacenți, suspecți în aceeași măsură. Au fost recuperate cinci cazuri de uveită asociată cu tratamentul cu ofloxacină, care au avut o cronologie compatibilă. În căutări vaste în literatura de specialitate, cinci publicații relevante au sugerat că uveita este o posibilă reacție adversă de clasă a fluorochinolonei; cu toate acestea, anumite fluorochinolone administrate oral se pot asocia cu grade diferite de risc de apariție a uveitei. Mecanismul postulat al inducerii uveitei de către fluorochinolone este efectul toxic direct asupra irisului și corpului ciliar.

Având în vedere datele disponibile, concluzia PRAC este că dovezile sunt suficiente pentru a susține o relație de cauzalitate între apariția insuficienței hepatice, dermatitei exfoliative și uveitei și administrarea ofloxacinei.

Prin urmare, informațiile despre medicament pentru ofloxacină (utilizare sistemică) trebuie actualizate la pct. 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului, pentru a reflecta reacțiile adverse uveită, dermatită exfoliativă și leziuni hepatice severe. Prospectul trebuie actualizat corespunzător.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul (RPAS-urile) revizuit (revizuite), PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin ofloxacină (utilizare sistemică) au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ofloxacină (utilizare sistemică), opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active ofloxacină (utilizare sistemică) nu s-a modificat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) și alte medicamente care conțin ofloxacină (utilizare sistemică) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile despre medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria „Tulburări oculare” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

Uveită

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

Dermatită exfoliativă

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria „Tulburări hepatobiliare” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

La administrarea ofloxacinei, a fost raportată apariția de leziuni hepatice severe, inclusiv de cazuri cu insuficiență hepatică acută, uneori letală, în principal la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente (vezi pct. 4.4).

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

4. Reacții adverse posibile

[...]

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Inflamație a ochiului (uveită)

- Roseată a pielii însoțită de descuamare extinsă (dermatită exfoliativă)

- Pierdere a poftei de mâncare, îngălbenire a pielii și ochilor, urină închisă la culoare, mâncărime sau sensibilitate la nivelul stomacului (abdomenului). Acestea pot fi semnele unor probleme cu ficatul, care pot include insuficiență hepatică letală.

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din decembrie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	30 ianuarie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 martie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ofloxacín (systémové použitie) sú vedecké závery nasledovné:

V jednej globálnej farmakovigilančnej databáze boli zaznamenané prípady poškodenia pečene, exfoliatívnej dermatitídy a uveitídy. Päťdesiatpäť prípadov poškodenia pečene malo kompatibilnú chronológiu s liečbou ofloxacínom. V literatúre boli identifikované príslušné publikácie, ktoré spájali fluórchinolóny s liekom spôsobujúcim poškodenie pečene. Desať prípadov exfoliatívnej dermatitídy/bulóznej dermatitídy bolo nahlásených s pozitívnym dechallenge s liečbou ofloxacínom. Vo väčšine prípadov bola chronológia kompatibilná s ofloxacínom a tieto prípady boli kvôli súbežne užívanej liečbe (ktorá je známa tým, že spôsobuje exfoliatívnu dermatitídu/bulóznou dermatitídu) a základnej anamnéze/rizikovým faktorom matúce. Bolo vyhladaných päť prípadov uveitídy spájaných s liečbou ofloxacínom, mali kompatibilnú chronológiu. V piatich významných publikáciách z komplexnej rešerše literatúry bola ako možný dôsledok vplyvu fluórchinolónov naznačená uveitída; avšak špecifické perorálne fluórchinolóny sa môžu spájať s rôznym rizikom uveitídy. Predpokladaným mechanizmom uveitídy spôsobenej fluórchinolónmi je priamy toxický účinok na dúhovkovo-vráskovcové teliesko.

Z hľadiska dostupných údajov prišiel výbor PRAC k záveru, že dôkaz je postačujúci na to, aby podporil príčinnú súvislosť medzi zlyhaním pečene, exfoliatívnou dermatitídou a uveitídou a ofloxacínom.

Z tohto dôvodu sa má písomná informácia o ofloxacíne (systémové použitie) aktualizovať tak, aby boli v časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku zahrnuté nežiaduce reakcie uveitída, exfoliatívna dermatitída a závažné poškodenie pečene. Podľa toho má byť aktualizovaná aj písomná informácia.

Preto vzhľadom na aktuálne údaje v preskúmanom PSUR(och) považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o liekoch s obsahom ofloxacínu (systémové použitie) za oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ofloxacín (systémové použitie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku(ov) obsahujúceho liečivo ofloxacín (systémové použitie) je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce ofloxacín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Časť 4.8

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do triedy orgánových systémov "Poruchy oka" s frekvenciou "neznáma":

Uveitída

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do triedy orgánových systémov "Poruchy kože a podkožného tkaniva" s frekvenciou "neznáma":

Exfoliatívna dermatitída

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do triedy orgánových systémov "Poruchy pečene a žlčových ciest" s frekvenciou "neznáma":

V súvislosti s ofloxacinom bolo hlásené závažné poškodenie pečene, vrátane prípadov s akútnym zlyhaním pečene, niekedy fatálnym, najmä u pacientov so základnými poruchami pečene (pozri časť 4.4).

Do príslušných častí písomnej informácie majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

4. Možné vedľajšie účinky

[...]

Neznáme (neznáme z dostupných údajov)

- **Zápal oka (uveitída)**
- **Sčervenanie pokožky s rozsiahlym odlupovaním (exfoliatívna dermatitída)**
- **Strata chuti do jedla, zožltnutie pokožky a očí, tmavo sfarbený moč, svrbenie alebo citlivý žalúdok (brucho). To môžu byť príznaky problémov s pečeňou, ktoré môžu zahŕňať aj smrteľné zlyhanie pečene.**

[...]

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	zasadnutie CMDh v decembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	30. január 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. marec 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upošteva je poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ofloksacin (za sistemsko uporabo) so znanstveni zaključki naslednji:

Iz skupine globalne farmakovigilančne podatkovne baze so poročali o primerih okvare jeter, ekfoliativnega dermatitisa in uveitisa. Petinpetdeset primerov okvare jeter je imelo kronologijo, združljivo z zdravljenjem z ofloksacinom. V literaturi so bile najdene ustrezne objave, ki povezujejo fluorokinolone z okvaro jeter zaradi zdravil. Pri zdravljenju z ofloksacinom so poročali o desetih primerih ekfoliativnega/buloznega dermatitisa, pri katerih se je po prenehanju dajanja ofloksacina stanje izboljšalo. V večini primerov je bila kronologija združljiva z ofloksacinom, moteči dejavniki pa so bili v teh primerih sočasna zdravila (za katera je znano, da sprožijo ekfoliativni ali bulozni dermatitis) in obstoječa bolezen v anamnezi oziroma dejavniki tveganja. Najdenih je bilo pet primerov uveitisa, ki so bili povezani z zdravljenjem z ofloksacinom in so imeli združljivo kronologijo. Izčrpen pregled literature je odkril pet relevantnih objav o tem, da je uveitis morda učinek skupine fluorokinolonov, vendar so posamezni peroralni fluorokinoloni lahko povezani z različnim tveganjem za uveitis. Domnevni mehanizem s fluorokinoloni izzvanega uveitisa so neposredni toksični učinki na šarenico in ciliarnik.

Glede na dostopne podatke je PRAC sklenil, da je dovolj dokazov o vzročni povezanosti med ofloksacinom ter odpovedjo jeter, ekfoliativnim dermatitisom in uveitisom.

Zato je treba informacije o zdravilu (ofloksacin za sistemsko uporabo) posodobiti tako, da bodo v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila navedeni neželeni učinki uveitis, ekfoliativni dermatitis in huda okvara jeter. Ustrezno je treba posodobiti navodilo za uporabo.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo ofloksacin (za sistemsko uporabo).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ofloksacin (za sistemsko uporabo) je skupina CMDh mnenja, da je razmerje med koristitjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino ofloksacin (za sistemsko uporabo), ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. V kolikor imajo trenutno dovoljenje v EU druga zdravila, ki vsebujejo ofloksacin (za sistemsko uporabo), ali bodo takšna zdravila predmet postopkov za pridobitev dovoljenja v EU v prihodnje, skupina CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

**Sprememba informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je **podčrtano in s krepkim tiskom**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu "Očesne bolezni" je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo "neznana":

Uveitis

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo "neznana":

Eksfoliativni dermatitis

Pri organskem sistemu "Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov" je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo "neznana":

Med uporabo ofloksacina so predvsem pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter poročali o hudi okvari jeter, vključno s primeri akutne odpovedi jeter, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in s krepkim tiskom**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

4. Možni neželeni učinki

[...]

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- **Vnetje očesa (uveitis)**

- **Pordelost kože z obsežnim luščenjem (eksfoliativni dermatitis)**

- **Izguba teka, porumenelost kože in očesnih beločnic, temno obarvan urin, srbenje ali občutljiv trebuh. To so lahko znaki težav z jetri, med katerimi je lahko tudi odpoved jeter s smrtnim izidom.**

[...]

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	30. januar 2016
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30. marec 2016

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för ofloxacin (systemiskt bruk) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Fall av leverskada, exfoliativ dermatit och uveit rapporterades från en global farmakovigilansdatabas. Femtiofem fall av leverskada hade en kompatibel kronologi med behandling med ofloxacin. Relevanta litteraturpublikationer som associerade fluorokinoloner med läkemedelsinducerad leverskada identifierades. Tio fall av exfoliativ dermatit/bullös dermatit rapporterades med en utsättning eller dossänkning (positiv dechallenge) av behandlingen med ofloxacin. I de flesta fallen var kronologin kompatibel med ofloxacin, och dessa fall var tvetydiga på grund av samtidig medicinering (kända för att inducera exfoliativ dermatit/bullös dermatit) och underliggande sjukdomshistoria/riskfaktorer. Fem fall av uveit som associerades med behandling med ofloxacin inhämtades och hade kompatibel kronologi. I den omfattande litteratursökningen föreslog fem relevanta publikationer att uveit är en möjlig klasseffekt för fluorokinoloner. De specifika orala fluorokinolonerna kan dock vara associerade med olika risker för uveit. Den antagna mekanismen för uveit som är inducerad av fluorokinoloner är de direkt toxiska effekterna på iris och ciliarkroppen.

Med hänsyn till de tillgängliga uppgifterna konstaterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) att det finns tillräckliga belägg för orsakssamband mellan leversvikt, exfoliativ dermatit och uveit tillsammans med ofloxacin.

Produktinformationen för ofloxacin (systemiskt bruk) ska därför uppdateras för att i avsnitt 4.8 av produktresumén återge biverkningarna uveit, exfoliativ dermatit och allvarlig leverskada. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet med detta.

Med hänsyn till de uppgifter som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) övervägde kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) därför att ändringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller ofloxacin (systemiskt bruk) var berättigad.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ofloxacin (systemiskt bruk) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) ofloxacin (systemiskt bruk) är oförändrade under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ofloxacin (systemiskt bruk) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Ögon" under "Ingen känd frekvens":

Uveit

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Hud och subkutan vävnad" under "Ingen känd frekvens":

Exfoliativ dermatit

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Lever och gallvägar" under "Ingen känd frekvens":

Allvarlig leverskada, inklusive fall med akut leversvikt, ibland fatal, har rapporterats med ofloxacin, främst hos patienter med underliggande leversjukdomar (se avsnitt 4.4).

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

4. Eventuella biverkningar

[...]

Ingen känd frekvens (kan ej fastställas från tillgängliga data)

- **Ögoninflammation (uveit)**
- **Hudrodnad med omfattande fjällning(exfoliativ dermatit)**
- **Aptitförlust, gulfärgning av hud och ögon, mörkfärgad urin, klåda eller öm i magen (buken). Dessa kan vara tecken på leverproblem som kan omfatta en fatal leversvikt**

[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	December/2015 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 januari 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	30 mars 2016