



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 December 2015
EMA/62559/2016
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 (topical use)

Procedure no.: PSUSA/00002204/201504



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 (topical use), the scientific conclusions are as follows:

During the reporting period, five case reports of eyelid oedema were received. Cumulatively, twenty cases of eyelid oedema, of which four were serious, were identified. In majority of the non-serious cases, the patients reported a positive dechallenge experience as well as event onset within one to three days after ofloxacin treatment. In addition, periorbital oedema is an already identified adverse drug reaction based on ofloxacin post-marketing experience. Therefore, in view of the available data, the PRAC concluded that the evidence is sufficient to support a causal association between eyelid oedema and ofloxacin (ophthalmic formulation). The section 4.8 of the summary of product characteristics should be updated to reflect the adverse reaction periorbital oedema (including eyelid oedema) with frequency not known.

Cumulatively, three cases of Stevens-Johnson Syndrome and one case of toxic epidermal necrolysis were reported. Causal effect evaluation in examining the temporal relationship, biological plausibility, consistency and alternative explanations does not support a causal relationship with the Stevens-Johnson Syndrome. The literature case reporting toxic epidermal necrolysis presented classical clinical manifestation and temporal relationship with ofloxacin treatment. However, the patient had an allergy history with fluoroquinolones use, which is a contraindication with ofloxacin treatment.

However, since Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are known side effects for the systemic formulation of ofloxacin and since cases have been reported a causal relationship cannot be completely ruled out. Therefore, the PRAC recommend deleting the wording regarding Steven-Johnsons syndrome in section 4.4 which does not give any precaution for use and implement both adverse drug reactions Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in section 4.8 of the summary of product characteristics with frequency not known.

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 (ophthalmic formulation), were warranted.

With regard to ofloxacin otic formulations, there were no new relevant efficacy or safety findings during the reporting interval. Therefore, the benefit-risk balance for ofloxacin (otic formulation) remains unchanged.

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 (topical use) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) ofloxacin (topical 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 (topical 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~~)

Ophthalmic formulation only

Section 4.4

A warning should be revised as follows:

~~Stevens-Johnson syndrome has been reported in patients who were given eye drops containing ofloxacin although no causal link has been shown.~~

- Section 4.8

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

- Section 4.8

Stevens-Johnson syndrome

Toxic epidermal necrolysis

The following update is also recommended:

- Section 4.8

Eye disorders

[...]

Not known: [...], **Periorbital oedema (including eyelid oedema).**

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

Ophthalmic formulation only

4. Possible side effects

Under serious side effects, frequency not known (cannot be estimated from available data), the following wording should be implemented:

Potentially life-threatening skin rashes (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) have been reported with the use of <medicine>, appearing initially as reddish target-like spots or circular patches often with central blisters on the trunk.

Under non-serious side effects, frequency not known (cannot be estimated from available data) the adverse drug reaction eyelid swelling should be included as follows:

- Swelling around the eyes **(including eyelid swelling)**

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 локално приложение) научните заключения са, както следва:

През отчетния период са получени пет съобщения за случаи на оток на клепачите.

Идентифицирани са общо двадесет случая на оток на клепачите, от които четири са били сериозни. При повечето от несериозните случаи пациентите са съобщили за отшумяване на симптомите при преустановяване на лечението, както и за настъпване на събитието от един до три дни след лечение с офлоксацин. В допълнение, периорбиталният оток вече е идентифицирана нежелана реакция на базата на постмаркетинговата употреба с офлоксацин. Следователно, с оглед на наличните данни, PRAC заключава, че има достатъчно доказателствата в подкрепа на причинно-следствена връзка между „оток на клепачите“ и офлоксацин (офталмологична лекарствена форма). Точка 4.8 на кратката характеристика на продукта трябва да се актуализира, за да отрази нежеланата реакция “периорбитален оток” (включително „оток на клепачите“), с честота “с неизвестна честота”.

Съобщени са общо три случая на синдром на Stevens-Johnson и един случай на токсична епидермална некролиза. Оценката на каузалния ефект при изследване на времевата връзка, биологичната правдоподобност, съгласуваността и алтернативните обяснения не подкрепят причинно-следствена връзка със синдром на Stevens-Johnson. Описаният в литературата случай „токсична епидермална некролиза“, показва класическа клинична проява и времевата връзка с лечението с офлоксацин. Пациентът обаче е имал анамнеза за алергия към флуорохинолони, което е противопоказание за лечение с офлоксацин.

Тъй като, „синдром на Stevens-Johnson“ и „токсична епидермална некролиза“ са познати нежелани реакции на офлоксацин за системно приложение и след като са съобщени такива случаи, причинно-следствената връзка не може да бъде изключена напълно. Следователно, PRAC препоръчва да се премахне текста относно „синдром на Steven-Johnsons“ в точка 4.4, в която не се предоставя информация относно предпазните мерки при употреба, свързани с реакцията, и да се включат двете нежелани реакции „синдром на Stevens-Johnson“ и „токсична епидермална некролиза“ в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта, с честота „с неизвестна честота“.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи офлоксацин (офталмологична лекарствена форма), са основателни.

По отношение на отологичната лекарствена форма на офлоксацин не са установени нови значими находки във връзка с ефикасността и безопасността по време на отчетния период. Следователно съотношението полза/риск за офлоксацин (отологична лекарствена форма) остава непроменено.

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 локално приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) офлоксацин (за локално 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 локално 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 изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Само за офталмологична лекарствена форма

Точка 4.4

Предупреждението трябва да се преразгледа, както следва:

~~Има съобщения за синдром на Stevens-Johnson при пациенти, на които са давани капки за очи, съдържащи офлоксацин, въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка.~~

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „с неизвестна честота“:

- Точка 4.8

Синдром на Stevens-Johnson

Токсична епидермална некролиза

Препоръчва се и следната актуализация:

- Точка 4.8

Нарушения на очите

[...]

С неизвестна честота: [...], Периорбитален оток (включително оток на клепачите).

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Само за офталмологична лекарствена форма

4. Възможни нежелани реакции

Под сериозни нежелани реакции, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), трябва да се въведе следния текст:

Потенциално животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза) са съобщавани при употребата на <лекарство>, първоначално изглеждащи като червеникави, подобни на мишена петна, или кръгли петна по тялото, често с мехури в средата.

Под несериозни нежелани реакции, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка), трябва да се включи нежеланата реакция „подуване на клепачите“, както следва:

- Подуване около очите (включително подуване на клепачите)

Приложение Ш

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 lokálnímu použití) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Během vykazovaného období bylo přijato pět hlášení případů edému očních víček. Postupně bylo zaznamenáno dvacet případů edému očních víček, z nichž čtyři byly závažné. Ve většině nezávažných případů hlásili pacienti vznik problému během jednoho až tří dnů od ošetření ofloxacinem a pozitivní dechallenge (ústup obtíží po přerušení podávání léku). Kromě toho je periorbitální edém již rozpoznáným nežádoucím účinkem na základě postmarketingového sledování. Výbor PRAC proto s ohledem na dostupné údaje došel k závěru, že se jedná o dostatečný důkaz na podporu kauzálního vztahu mezi edémem očních víček a ofloxacinem (očním přípravkem). Bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku má být aktualizován tak, aby uváděl jako nežádoucí účinek periorbitální edém (včetně edému očních víček) s frekvencí není známo.

Postupně byly nahlášeny tři případy Stevens-Johnsonova syndromu a jeden případ toxické epidermální nekrolýzy. Vyhodnocení kauzálního účinku při zkoumání časového vztahu, biologické věrohodnosti, konzistence a alternativních vysvětlení nepodporuje kauzální vztah se Stevens-Johnsonovým syndromem. Příklad v literatuře popisující toxickou epidermální nekrolýzu uváděl typické klinické projevy a časový vztah s léčbou ofloxacinem. Daný pacient však měl v anamnéze alergii spojenou s užíváním fluorochinolonů, která je kontraindikací léčby ofloxacinem.

Protože jsou Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza známými nežádoucími účinky při systémovém podání ofloxacinu a protože byly hlášeny konkrétní případy, nelze kauzální vztah zcela vyloučit. Výbor PRAC proto doporučuje odstranění formulace týkající se Stevens-Johnsonova syndromu v bodu 4.4, která neobsahuje žádné bezpečnostní upozornění týkající se používání, a uvést do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku oba nežádoucí účinky, Stevens-Johnsonův syndrom i toxickou epidermální nekrolýzu s frekvencí není známo.

Vzhledem k údajům uvedeným ve zprávách PSUR výbor PRAC usoudil, že změny v textech doprovázejících léčivé přípravky obsahující ofloxacin (oční přípravek) jsou oprávněné.

Během vykazovaného období se žádná nová relevantní zjištění týkající se účinnosti nebo bezpečnosti ušních přípravků obsahujících ofloxacin neobjevila. Poměr přínosů a riziku ofloxacinu (ušního přípravku) tedy zůstává beze změn.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ofloxacinu (k lokálnímu použití) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku ofloxacin (k lokálnímu použití) 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 registrované další přípravky s obsahem ofloxacinu (k lokálnímu použití) 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**, odstraněný text přeškrtnutý)

Pouze oční přípravky

Bod 4.4

Varování má být upraveno následujícím způsobem:

~~**U pacientů, kterým byly podávány oční kapky obsahující ofloxacin, byl hlášen Stevens-Johnsonův syndrom, ačkoli nebyla prokázána kauzální spojitost.**~~

Bod 4.8:

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ mají být doplněny následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“.

Bod 4.8:

Stevens-Johnsonův syndrom

Toxická epidermální nekrolýza

Má být provedena také následující aktualizace:

- Bod 4.8

Poruchy oka

[...]

Není známo: [...], **periorbitální edém (včetně edému očních víček).**

Změny, které mají být zahrnuty do odpovídajících bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, odstraněný text přeškrtnutý)

Pouze oční přípravky

4. Možné nežádoucí účinky

Mezi závažné nežádoucí účinky, s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit) má být doplněna následující formulace:

V souvislosti s používáním léčivého přípravku <název léčivého přípravku> byly hlášeny potenciálně život ohrožující vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza), vyskytující se v podobě zarudlých skvrn terčovitého vzhledu nebo okrouhlých skvrn, často s centrálními puchýřky.

Mezi nezávažné nežádoucí účinky, s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit) se má následujícím způsobem doplnit informace o nežádoucím účinku v podobě otoku očních víček:

- Otoky kolem očí **(včetně otoků očních víček)**

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 orgánům:	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 markedsføringstilladelsen**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRACs (udvalget for risikovurdering inden for lægemiddelovervågning) evalueringsrapport om PSUR'er (periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger) for ofloxacin (topisk anvendelse) er de videnskabelige konklusioner som følger:

I løbet af indberetningsperioden blev der modtaget fem indberetninger om tilfælde af øjenlågsødem. Kumulativt blev der identificeret 20 tilfælde af øjenlågsødem, hvoraf fire var alvorlige. I hovedparten af de ikke-alvorlige tilfælde indberettede patienterne en positiv indstilling af behandlingserfaring samt et udbrud inden for en til tre dage efter behandling med ofloxacin. Derudover er periorbitalt ødem en allerede konstateret bivirkningsreaktion baseret på erfaringer med ofloxacin efter markedsføring. På baggrund af de tilgængelige data konkluderede PRAC, at der foreligger tilstrækkeligt bevis til at understøtte en årsagssammenhæng mellem øjenlågsødem og ofloxacin (oftalmisk formulering). Pkt. 4.8 i produktresuméet skal opdateres for at afspejle bivirkningen vedrørende periorbitalt ødem (inklusive øjenlågsødem) med en ikke kendt hyppighed.

Samlet blev der indberettet tre tilfælde af Stevens-Johnson syndrom og et tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse. Evaluering af kausal virkning ved undersøgelse af det tidsmæssige forhold, biologisk plausibilitet, sammenhæng og alternative forklaringer understøtter ikke en årsagssammenhæng med Stevens-Johnson syndromet. Litteraturtilfældet, hvor der blev indberettet toksisk epidermal nekrolyse viste klassisk klinisk manifestation og tidsmæssigt forhold med behandling med ofloxacin. Patienten havde imidlertid en allergihistorie med brug af fluorquinoloner, som er en kontraindikation til behandling med ofloxacin.

Da Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse imidlertid er kendte bivirkninger ved systemisk formulering af ofloxacin, og da der er indberettet tilfælde, kan en årsagssammenhæng ikke helt udelukkes. Derfor anbefaler PRAC at slette ordlyden vedrørende Steven-Johnsons syndrom i pkt. 4.4, hvilket ikke giver nogen forholdsregel for brug, og implementere både bivirkninger, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i pkt. 4.8 i produktresuméet med hyppighed ikke kendt.

På baggrund af de oplysninger, der blev fremlagt i den gennemgåede PSUR, var PRAC derfor af den opfattelse, at ændringer i produktinformationen til lægemidler indeholdende ofloxacin (oftalmisk formulering) var berettiget.

Med hensyn til otiske formuleringer for ofloxacin var der ingen ny relevant effekt eller bivirkninger i løbet af indberetningsintervallet. Derfor forbliver balancen mellem fordele og risici forbundet med ofloxacin (otisk formulering) uændret.

CMDh er enig i de videnskabelige konklusioner, som PRAC har draget.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ofloxacin (topisk anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at fordel/risiko-balancen for lægemidler, som indeholder det aktive stof ofloxacin (topisk anvendelse), er uændret med forbehold af de foreslåede ændringer af produktinformationen.

CMDh er nået frem til den opfattelse, at markedsføringstilladelsen til produkter omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering skal ændres. I det omfang supplerende lægemidler indeholdende ofloxacin (topisk anvendelse) er godkendt i EU eller er underlagt fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at disse markedsføringstilladelser ændres i henhold hertil.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for nationalt godkendte lægemidler

Ændringer inkluderer i de relevante afsnit af produktresuméet (ny tekst er understreget og med fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Kun oftalmisk formulering

Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres således:

~~Stevens-Johnson syndrom er blevet rapporteret hos patienter, som fik øjendråber indeholdende ofloxacin selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng.~~

Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under SOC "Hud- og subkutane vævssygdomme" med en hyppighed "ikke kendt":

Pkt. 4.8

Stevens-Johnson syndrom

Toksisk epidermal nekrolyse

Følgende opdatering anbefales også:

- Pkt. 4.8

Øjensygdomme

[...]

Ikke kendt: [...], periorbitalt ødem (inklusive øjenlågsødem).

Ændringer skal inkluderes i de relevante afsnit af indlægssedlen (ny tekst er understreget og med fed skrift, slettet tekst er gennemstreget)

Kun oftalmisk formulering

4. Mulige bivirkninger

Under alvorlige bivirkninger, hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data) skal følgende ordlyd gennemføres:

Potentielt livstruende hududslæt (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) er blevet indberettet ved brug af <medicin>, optræder først som rødlige target-lignende pletter eller runde pletter ofte med centrale blister på kroppen.

Under ikke-alvorlige bivirkninger, hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data) skal bivirkningen hævelse af øjenlåg medtages som følger:

- hævelser omkring øjnene **(herunder hævelse af øjenlåg)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne holdning

Tidsplan for implementering af aftalen

Vedtagelsen af CMDh-aftale:	December 2015 CMDh-møde
Fremsendelse til de nationale kompetente myndigheder af oversættelserne af bilagene til aftalen:	30. januar 2016
Medlemsstaternes implementering af aftalen (indsendelse af ændringen af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	30. marts 2016

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Ofloxacin (topische Anwendung) lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Während des Berichtszeitraums gingen fünf Fallberichte über Augenlidödeme ein. Insgesamt wurden zwanzig Fälle von Augenlidödem, davon vier schwerwiegende, identifiziert. Bei der Mehrzahl der nicht schwerwiegenden Fälle berichteten die Patienten von einer Verbesserung nach dem Absetzen des Medikaments (positive Dechallenge) und von einem Auftreten des Ereignisses ein bis drei Tage nach der Ofloxacinbehandlung. Darüber hinaus ist das periorbitale Ödem, basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung, eine bereits identifizierte Nebenwirkung. Angesichts der verfügbaren Daten kam das PRAC daher zu dem Schluss, dass ausreichend Belege dafür vorliegen, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Augenlidödem und Ofloxacin (ophthalmologische Rezeptur) besteht. In Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Produktmerkmale sollte die Nebenwirkung periorbitales Ödem (einschließlich Augenlidödem) mit nicht bekannter Häufigkeit aufgenommen werden.

Insgesamt wurden drei Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und ein Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet. Die Beurteilung des Kausaleffekts bei der Untersuchung der zeitlichen Beziehung, biologischen Plausibilität, Einheitlichkeit und alternativer Erklärungen lässt nicht auf einen Kausalzusammenhang mit dem Stevens-Johnson-Syndrom schließen. Der Fallbericht über toxische epidermale Nekrolyse stellte eine klassische klinische Manifestation und eine zeitliche Beziehung mit der Ofloxacinbehandlung dar. Allerdings reagierte der Patient in der Vergangenheit allergisch auf Fluorchinolone, was eine Kontraindikation für die Ofloxacinbehandlung ist.

Da das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse bekannte Nebenwirkungen der systemischen Rezeptur von Ofloxacin sind und da Fälle berichtet wurden, kann ein Kausalzusammenhang nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das PRAC empfiehlt daher, den Wortlaut bezüglich des Steven-Johnsons-Syndroms in Abschnitt 4.4 zu löschen, der keine Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung enthält, und beide Nebenwirkungen, also das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse, zu Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Produktmerkmale mit nicht bekannter Häufigkeit hinzuzufügen.

Angesichts der im bzw. in den geprüften PSUR-Bericht(en) dargelegten Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Ofloxacin (ophthalmologische Rezeptur) enthalten, berechtigt waren.

Bezüglich Ofloxacin-Rezepturen für die Ohren wurden während des Berichtszeitraums keine neuen relevanten Wirksamkeits- oder Sicherheitserkenntnisse gewonnen. Daher bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ofloxacin (als Rezeptur für die Ohren) unverändert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für *Ofloxacin* (topische Anwendung) ist die CMDh der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den aktiven Wirkstoff Ofloxacin (topische Anwendung) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert bleibt.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Produkten im Rahmen dieser einzelnen PSUR-Beurteilung geändert werden sollte(n). Wenn weitere Arzneimittel, die Ofloxacin (topische Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen oder Gegenstand künftiger

Zulassungsverfahren in der EU sind, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformationen der national zugelassenen Arzneimittel

In den relevanten Abschnitten der Zusammenfassung der Produktmerkmale vorzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text durchgestrichen)

Nur ophtalmologische Rezeptur

Abschnitt 4.4

Eine Warnung sollte wie folgt geändert werden:

~~**Das Stevens-Johnson-Syndrom wurde bei Patienten berichtet, die Ofloxacin-enthaltende Augentropfen erhalten haben, obwohl bislang kein Kausalzusammenhang nachgewiesen werden konnte.**~~

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkungen sollten zur Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

- Abschnitt 4.8

Stevens-Johnson-Syndrom

Toxische epidermale Nekrolyse

Folgende Aktualisierung wird ebenfalls empfohlen:

- Abschnitt 4.8

Augenerkrankungen

[...]

Nicht bekannt: [...], **Periorbitales Ödem (einschließlich Augenlidödem)**.

In den relevanten Abschnitten der Packungsbeilage vorzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text durchgestrichen)

Nur ophtalmologische Rezeptur

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Unter den schwerwiegenden Nebenwirkungen mit **nicht bekannter Häufigkeit** (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden) sollte folgender Wortlaut hinzugefügt werden:

Potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) wurden bei Verwendung von <Arzneimittel> gemeldet. Diese erschienen anfänglich als rötliche, zielscheibenähnliche Punkte oder kreisförmige Flecken, oft mit zentraler Bläschenbildung am Rumpf.

Unter den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden) sollte die Nebenwirkung „Schwellung des Augenlids“ wie folgt hinzugefügt werden:

- Schwellung rund um die Augen (**einschließlich Schwellung des Augenlids**)

ANHANG III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der CMDh-Vereinbarung:	CMDh-Sitzung im Dezember 2015
Übermittlung der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Januar 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. März 2016

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Στη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, ελήφθησαν πέντε αναφορές περιστατικών οιδήματος βλεφάρου. Συγκεντρωτικά, εντοπίστηκαν είκοσι περιστατικά με οίδημα βλεφάρου, εκ των οποίων τέσσερα ήταν σοβαρά. Στην πλειονότητα των μη σοβαρών περιστατικών, οι ασθενείς ανέφεραν υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας έπειτα από διακοπή της θεραπείας, καθώς και εμφάνιση του συμβάντος εντός μίας έως τριών ημερών μετά τη θεραπεία με οφλοξασίνη. Επίσης, το περικογχικό οίδημα έχει ήδη αναγνωριστεί ως ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο, σύμφωνα με την εμπειρία από τη χρήση της οφλοξασίνης μετά την κυκλοφορία της στην αγορά. Κατά συνέπεια, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC διατύπωσε το συμπέρασμα ότι τα ενδεικτικά στοιχεία επαρκούν για να υποστηρίξουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ του οιδήματος βλεφάρου και της οφλοξασίνης (σκεύασμα για οφθαλμική χρήση). Η παράγραφος 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα πρέπει να ενημερωθεί, ώστε να συμπεριληφθεί η ανεπιθύμητη αντίδραση του περικογχικού οιδήματος (που περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρου) με συχνότητα "μη γνωστή".

Συγκεντρωτικά, αναφέρθηκαν τρία περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson και ένα περιστατικό τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Η αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης κατά την εξέταση της χρονικής συσχέτισης, της βιολογικής πιθανότητας, της ομοιομορφίας και εναλλακτικών εξηγήσεων δεν υποστηρίζει την ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης με το σύνδρομο Stevens-Johnson. Οι βιβλιογραφικές αναφορές περιστατικών τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης εμφανίζουν κλασική κλινική εκδήλωση και χρονική συσχέτιση με τη θεραπεία με οφλοξασίνη. Ωστόσο, ο ασθενής είχε ιστορικό αλλεργίας στη χρήση φθοριοκινολονών, το οποίο αποτελεί αντένδειξη για τη θεραπεία με οφλοξασίνη.

Παρόλα αυτά, επειδή το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του σκευάσματος οφλοξασίνης για συστηματική χρήση, και δεδομένων των αναφορών τέτοιων περιστατικών, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί πλήρως η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης. Επομένως, η PRAC συνιστά τη διαγραφή των αναφορών στο σύνδρομο Stevens-Johnson από την παράγραφο 4.4, στην οποία δεν αναφέρονται προφυλάξεις για τη χρήση, και την προσθήκη και των δύο ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, στην παράγραφο 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, με συχνότητα "μη γνωστή".

Κατά συνέπεια, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάζονται στις(-ην) αναθεωρημένες(-νη) ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι δικαιολογούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οφλοξασίνη (σκεύασμα για οφθαλμική χρήση).

Αναφορικά με τα σκευάσματα με οφλοξασίνη για ωτική χρήση, δεν προέκυψαν νέα, σχετικά ευρήματα ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια στη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς. Επομένως, η σχέση οφέλους-κινδύνου της οφλοξασίνης (σκεύασμα για ωτική χρήση) παραμένει αμετάβλητη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οφλοξασίνη (τοπική χρήση), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ωντων) που περιέχει(-ουν) την(τις) δραστική(-ες) ουσία(-ες) οφλοξασίνη (τοπική χρήση) είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh διατυπώνει ως θέση ότι η άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που περιλαμβάνονται στο πλαίσιο αυτής της μεμονωμένης ΕΠΠΑ θα πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Εφόσον επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οφλοξασίνη (τοπική χρήση) είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα στην ΕΕ ή πρόκειται να υποβληθούν σε διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ στο μέλλον, η CMDh συνιστά αυτού του είδους οι άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αντιστοίχως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος του(των) εγκεκριμένου(-ων) σε
εθνικό επίπεδο φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος (-ντων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και σε έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Μόνο για σκευάσματα για οφθαλμική χρήση

Παράγραφος 4.4

Απαιτείται αναθεώρηση μιας προειδοποίησης, ως εξής:

~~Έχει αναφερθεί η εμφάνιση του συνδρόμου Stevens-Johnson σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν οφθαλμικές σταγόνες που περιείχαν οφλοξασίνη, παρότι δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης.~~

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν υπό την Κατηγορία/Οργανικό σύστημα, Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με συχνότητα "μη γνωστή":

- Παράγραφος 4.8

Σύνδρομο Stevens-Johnson

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Επίσης, συνιστάται η ακόλουθη ενημέρωση:

- Παράγραφος 4.8

Οφθαλμικές διαταραχές

[...]

Μη γνωστές: [...], **Περικογχικό οίδημα (που περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρου).**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και σε έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Μόνο για σκευάσματα για οφθαλμική χρήση

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότητα "μη γνωστή" (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), πρέπει να προστεθούν τα ακόλουθα:

Έχουν αναφερθεί δυνητικώς απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση) με τη χρήση του <φάρμακο>, τα οποία εμφανίζονται αρχικά στο σώμα ως ερυθρές κουκκίδες που μοιάζουν με ομόκεντρους κύκλους ή κυκλικές κηλίδες με φυσαλίδες στο κέντρο.

Στις μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότητα "μη γνωστή" (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), θα πρέπει να συμπεριληφθεί το οίδημα στα βλέφαρα ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, ως εξής:

- Οίδημα γύρω από τα μάτια (**που περιλαμβάνει οίδημα βλεφάρου.**)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Δεκέμβριος 2015 Συνάντηση της CMDh
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 tópico), las conclusiones científicas son las siguientes:

Durante el periodo de notificación se recibieron cinco casos de edema palpebral. Se identificaron veinte casos acumulados de edema palpebral, cuatro de los cuales fueron graves. En la mayoría de los casos no graves, los pacientes comunicaron una mejoría tras la retirada del fármaco, así como la aparición del evento en el plazo de uno a tres días después del tratamiento con ofloxacino. Además, el edema periorbital es una reacción adversa al medicamento ya identificada gracias a la experiencia post-comercialización de ofloxacino. Por tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, el PRAC llegó a la conclusión de que existen evidencias suficientes para establecer una relación causal entre el edema palpebral y el uso de ofloxacino (formulación oftálmica). Se debe actualizar la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para reflejar la reacción adversa de edema periorbital (incluido el edema palpebral) con «frecuencia no conocida».

Se notificaron tres casos acumulados de síndrome de Stevens-Johnson y un caso de necrólisis epidérmica tóxica. La evaluación de la causalidad en relación a la relación temporal, la plausibilidad biológica, la consistencia y las explicaciones alternativas no respaldan la existencia de una relación causal con el síndrome de Stevens-Johnson. Un caso de necrólisis epidérmica tóxica notificado en la bibliografía presentaba una manifestación clínica clásica y una relación temporal con el tratamiento de ofloxacino. Sin embargo, el paciente tenía antecedentes de alergia con el uso de las fluoroquinolonas, lo cual constituye una contraindicación para el tratamiento con ofloxacino.

No obstante, dado que el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son efectos adversos conocidos de la formulación sistémica de ofloxacino, y dado que se han notificado casos, no se puede descartar totalmente la existencia de una relación causal. Por tanto, el PRAC recomienda eliminar el texto relativo al síndrome de Stevens-Johnson en la sección 4.4, ya que no menciona ninguna precaución para el uso, e incluir ambas reacciones adversas al medicamento (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto con «frecuencia no conocida».

Por tanto, teniendo en cuenta los datos expuestos en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen ofloxacino (formulación oftálmica) estaban justificados.

En cuanto a las formulaciones óticas de ofloxacino, no hubo nuevos hallazgos relevantes acerca de la seguridad o la eficacia durante el intervalo de notificación. Por tanto, el balance beneficio-riesgo para ofloxacino (formulación ótica) no varía.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ofloxacino (uso tópico), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio(s) activo(s) ofloxacino (uso tópico) no ha variado 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 tópico) 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 en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Sólo formulación oftálmica

- Sección 4.4

Se debe revisar la siguiente advertencia:

~~En algunos pacientes que recibían ofloxacino tópico por vía oftálmica se ha notificado el síndrome Stevens-Johnson; sin embargo, no se ha establecido una relación de causalidad.~~

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en la sección de "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" del Sistema de Clasificación de Órganos, con frecuencia "no conocida":

- Sección 4.8

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica

También se recomienda la siguiente actualización:

- Sección 4.8

Trastornos oculares

[...]

No conocida: [...], **Edema periorbital (incluido edema palpebral)**

Modificaciones que deben incluirse en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Sólo formulación oftálmica

- 4. Posibles efectos adversos

Se debe implementar la siguiente terminología bajo efectos adversos graves, de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Se han notificado casos de erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de <medicamento>, que pueden resultar potencialmente mortales, apareciendo inicialmente como manchas con forma de diana de color rojizo o parches circulares, frecuentemente con ampollas de origen central en el tronco.

La reacción adversa inflamación del párpado debe incluirse bajo efectos adversos no graves, de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), de la siguiente manera:

- Inflamación alrededor de los ojos (**incluido inflamación del párpado**)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

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

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet (paikseks raviks kasutatava) ofloksatsiini kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ohutusaruande perioodi jooksul teatati viiest silmalau ödeemi juhust. Kumulatiivselt on tuvastatud 20 silmalau ödeemi juhtu, millest neli olid tõsised. Enamuse mittetõsiste juhtude puhul teatasid patsiendid kõrvaltoime möödumisest pärast ravimi kasutamise lõpetamist ning kõrvaltoime tekkimisest ühe kuni kolme päeva jooksul pärast ravi alustamist ofloksatsiiniga. Turustamisjärgsete andmete põhjal on ofloksatsiini kõrvaltoimena juba tuvastatud ka periorbitaalne ödeem. Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid jõudis PRAC otsusele, et silmalau ödeemi ja ofloksatsiini (silmas kasutatav ravimvorm) põhjusliku seose kohta on piisavalt tõendusmaterjali. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb uuendada lisades sellesse kõrvaltoimena periorbitaalse ödeemi (sealhulgas silmalau ödeemi) esinemissagedusega „teadmata“.

Kumulatiivselt on teatatud kolmest Stevens-Johnsoni sündroomi juhust ja ühest toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhust. Ravimi kasutamise ja kõrvaltoime ajalise seose, bioloogilise põhjuslikkuse, kokkusobivuse juba olemasoleva teabega ja juhu tekkimise alternatiivsete seletuste hindamine ei toeta põhjuslikku seose kinnitamist ofloksatsiini kasutamise ja Stevens-Johnsoni sündroomi vahel. Kirjandusest leitud toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhu korral esinesid klassikalised kliinilised nähud ja ajaline seos ofloksatsiini kasutamisega, kuid sellel patsiendil oli minevikus esinenud allergiline reaktsioon seoses fluorokinolonide kasutamisega, mis on vastunäidustuseks ravile ofloksatsiiniga.

Kuna Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs on teadaolevad kõrvaltoimed süsteemselt kasutatavale ofloksatsiinile ning kuna neist juhtudest on teadaud, ei saa põhjuslikku seost täielikult välistada. Seetõttu soovib PRAC kustutada lõigust 4.4 Stevens-Johnsoni sündroomi puudutav tekst, mis ei sisalda ettevaatusabinõusid kasutamiseks ning lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 kõrvaltoimetena Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs sagedusega „teadmata“.

Seega, võttes arvesse perioodilis(t)es ohutusaruandes (ohutusaruannetes) esitatud andmeid, leidis PRAC, et muudatused ofloksatsiini (silmas kasutatav ravimvorm) sisaldavate ravimite teabes on õigustatud.

Ofloksatsiini kõrvas kasutatava ravimvormi kohta ei saadud ohutusaruande perioodi jooksul uut asjakohast efektiivsust või ohutust puudutavat teavet. Seega, ofloksatsiini (kõrvas kasutatava ravimvormi) kasu-riski suhe ei muutu.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp (CMDh) nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee poolt tehtud teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

(Paikseks raviks kasutatava) ofloksatsiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (paikseks raviks kasutatav) ofloksatsiin sisaldava(te) ravimipreparaadi (ravimipreparaatide) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiloa (müügilubade) tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele (paikseks raviks kasutatavatele) ofloksatsiini sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubade tingimustes.

II lisa

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

Ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates osades tehtavad muudatused (uus tekst allajoonitud ja rasvases kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ainult silmas kasutatav ravimvorm

Lõik 4.4

Hoiatus tuleb muuta järgmiselt:

~~**Stevens-Johnsoni sündroomist on teatatud patsientidel, kes said ofloksatsiini sisaldavaid silmatilku, kuigi puudub tõestatud põhjuslik seos nende vahel.**~~

Lõik 4.8

Alajaotisesse „Organsüsteemi klass. Naha ja nahaaluse koe kahjustused“ peab lisama järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „teadmata“:

Lõik 4.8

Stevens-Johnsoni sündroom

Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Soovitav on sisse viia ka järgmine uuendus:

Lõik 4.8

Silma kahjustused

[...]

Teadmata: [...], **Periorbitaalne ödeem (sealhulgas silmalau ödeem)**.

Pakendi infolehe vastavatesse osadesse sisseviidavad muudatused (uus tekst allajoonitud ja rasvases kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ainult silmas kasutatav ravimvorm

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Raskete kõrvaltoimete all, esinemissagedusega „teadmata“ (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel), peab rakendama järgmist sõnastust:

<Ravimi> kasutamisega seoses on teatatud potentsiaalselt eluohtlikust nahalööbest (Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs), mis algab punakate täppidena või villiliste ümmarguste laikudena.

Mitte raskete kõrvaltoimete alla, esinemissagedusega „teadmata“ (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel), peab lisama kõrvaltoimena silmalau turse:

- Silmade ümbruse turse **(sealhulgas silmalau turse)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek 2015. aasta detsembris
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 myyntiluvan (myyntilupien)
ehtojen muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ofloksasiinia (paikallisesti käytettävä) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Raportointiaikana saatiin viisi tapausilmoitusta silmäluomen turvotuksesta. Kumulatiivisesti tunnistettiin yhteensä 20 silmäluomen turvotustapausta, joista neljä oli vakavia. Suurimmassa osassa ei-vakavista tapauksista potilaat raportoivat oireiden lievittymisen altistuksen päätyttyä sekä oireiden esiintymisen uudelleen 1–3 päivää ofloksasiinihoidon aloittamisesta. Lisäksi periorbitaalinen turvotus oli jo tunnistettu haittavaikutus ofloksasiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeisten kokemusten perusteella. Niinpä saatavilla olevien tietojen valossa PRAC päätti todisteiden olevan riittävät tukemaan kausaalista yhteyttä silmäluomen turvotuksen ja ofloksasiinin välillä (silmavalmisteissa). Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 on päivitettävä niin, että siinä ilmoitetaan periorbitaalista turvotuksesta (myös silmäluomen turvotus) haittavaikutuksena, jonka esiintymistiheys on tuntematon.

Kumulatiivisesti raportoitiin kolme tapausta Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja yksi tapaus toksista epidermaalista nekrolyysiä. Kausaalisen yhteyden arviointi, jossa tutkittiin aikayhteyttä, biologista todennäköisyyttä, johdonmukaisuutta ja vaihtoehtoisia syitä, ei tue kausaalista yhteyttä valmisteen ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän välillä. Tutkimustapaus toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä osoitti klassisia kliinisiä merkkejä sekä aikayhteyden ofloksasiinihoidon kanssa. Kyseisellä potilaalla oli kuitenkin potilashistoriassa fluorokinolonien aiheuttamaa allergiaa, mikä on ofloksasiinihoidon vasta-aihe.

Kuitenkin koska Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi ovat systeemisten ofloksasiinivalmisteiden tunnettuja haittavaikutuksia ja koska tapauksia on raportoitu, kausaalista yhteyttä ei voida täysin sulkea pois. Näin ollen PRAC suosittelee poistamaan kohdasta 4.4 Stevens-Johnsonin oireyhtymää koskevankäsitin, jossa ei käsitellä käyttöön liittyviä varotoimia, ja lisäämään sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymän että toksisen epidermaalisen nekrolyysin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 esiintymistiheydellä tuntematon.

Arvioitujen PSUR-katsausten esittämien tietojen valossa PRAC katsoi siis, että muutokset ofloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden (silmavalmisteiden) tuotetietoihin ovat perusteltuja.

Ofloksasiinia sisältävien korvavalmisteiden osalta raportointiajalta ei ilmennyt oleellista uutta tietoa tehosta tai turvallisuudesta. Näin ollen ofloksasiinin (korvavalmisteet) hyöty-haitta-tasapaino pysyy ennallaan.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Ofloksasiinia (paikallisesti käytettävä) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että ofloksasiinia (paikallisesti käytettävä) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

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

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Vain silmävalmiste

Kohta 4.4

Varoitus pitäisi muuttaa seuraavasti:

~~**Ofloksasiinia sisältäviä silmätippoja saaneilla potilailla on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää, mutta kausaalista yhteyttä oireyhtymän ja valmisteeseen välillä ei ole todettu.**~~

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäkohtaan "Iho ja ihonalainen kudos" on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, esiintymistiheys "tuntematon":

- Kohta 4.8

Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Lisäksi suositellaan tehtäväksi seuraava päivitys:

- Kohta 4.8

Silmät

[...]

Tuntematon: [...], periorbitaalinen turvotus (myös silmäluomien turvotus).

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Vain silmävalmiste

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kohtaan vaikeat haittavaikutukset, esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) tulee lisätä seuraava teksti:

<Lääkkeen> käyttöön liittyen on ilmoitettu potentiaalisesti henkeä uhkaavia rakkuloivia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), jotka esiintyvät vartalolla näyttäen aluksi punoittavilta maalitaulun kaltaisilta läiskiltä tai pyöreiltä läiskiltä, joissa usein on keskellä rakkula.

Kohtaan muut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin), tulee lisätä silmäluomien turvotus seuraavasti:

– Silmien ympärystän turvotus **(myös silmäluomien turvotus)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Joulukuu 2015 CMDh:n kokous
Sopimuksen liitteiden käännosten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30. tammikuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. maaliskuuta 2016

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) relatif aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) concernant l'ofloxacin (usage local), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au cours de la période de référence de ce rapport, cinq cas d'œdème palpébral ont été rapportés. Au total, vingt cas d'œdème palpébral, dont quatre cas graves, ont été identifiés. Dans la majorité des cas non graves, les patients ont rapporté une amélioration suite à une interruption du traitement (dechallenge positif), ainsi qu'une apparition des symptômes dans un délai d'un à trois jours suivant le début du traitement par ofloxacin. De plus, l'œdème périorbitaire est un effet indésirable déjà identifié au cours de la surveillance post-commercialisation de l'ofloxacin. Par conséquent, sur la base des données disponibles, le PRAC a estimé que les preuves sont suffisantes pour conclure à une relation de causalité entre l'œdème palpébral et l'ofloxacin (formulation ophtalmique). La rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être mise à jour afin d'inclure l'effet indésirable suivant : œdème périorbitaire (incluant œdème palpébral) avec une fréquence indéterminée.

Au total, trois cas de syndrome de Stevens-Johnson et un cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés. L'évaluation de la relation de causalité fondée sur l'examen d'une relation chronologique, d'une vraisemblance biologique, d'une cohérence et des autres étiologies possibles ne permet pas de conclure à une relation de causalité pour le syndrome de Stevens-Johnson. Le cas de nécrolyse épidermique toxique, issu de la littérature, présentait une manifestation clinique classique et une relation chronologique avec le traitement par ofloxacin. Cependant, le patient avait des antécédents d'allergie aux fluoroquinolones, ce qui est une contre-indication au traitement par ofloxacin.

Cependant, étant donné que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont des effets indésirables connus suite à une administration par voie générale d'ofloxacin et que des cas ont été rapportés, la relation de causalité ne peut être complètement exclue. Le PRAC recommande donc de supprimer le paragraphe concernant le syndrome de Stevens-Johnson dans la rubrique 4.4, celui-ci n'apportant pas d'informations quant aux précautions d'emploi, et d'ajouter les effets indésirables, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, dans la rubrique 4.8 du RCP avec une fréquence indéterminée.

Au vu des données disponibles dans le(s) PSUR examiné(s), le PRAC a estimé que des modifications s'imposaient aux informations sur le produit des médicaments contenant de l'ofloxacin (formulation ophtalmique).

En ce qui concerne les formulations auriculaires d'ofloxacin, aucune nouvelle observation pertinente en matière d'efficacité ou de tolérance n'a été rapportée au cours de la période de référence de ce rapport. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de l'ofloxacin (formulation auriculaire) demeure inchangé.

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 (usage local), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'ofloxacin (usage local) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations 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 local) 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 médicaments autorisés 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~~)

Formulation ophtalmique uniquement

- Rubrique 4.4

La mise en garde suivante doit être supprimée :

~~**Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés chez des patients suite à l'administration de collyres contenant de l'ofloxacine.**~~

- Rubrique 4.8

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

- Rubrique 4.8

Syndrome de Stevens-Johnson

Nécrolyse épidermique toxique

La modification suivante est également recommandée :

- Rubrique 4.8

Affections oculaires

[...]

Fréquence indéterminée : [...], **Œdème périorbitaire (incluant œdème palpébral)**

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

Formulation ophtalmique uniquement

4. Effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous « Effets indésirables graves, fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) » :

Des éruptions cutanées pouvant mettre en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés lors de l'utilisation de <médicament> apparaissant initialement sur le tronc sous la forme de taches rougeâtres ayant l'aspect de cibles ou de plaques de forme ronde avec une cloque en leur centre.

L'effet indésirable « gonflement des paupières » doit être ajouté sous « Effets indésirables non graves, fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) » de la façon suivante:

- Gonflement autour des yeux **(dont gonflement des paupières)**

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 (za topikalnu primjenu), znanstveni zaključci su sljedeći:

Za vrijeme izvještajnog razdoblja prijavljeno je pet slučajeva edema vjeđa. Kumulativno je utvrđeno dvadeset slučajeva edema vjeđa, od kojih su četiri bila ozbiljna. U većini ne-ozbiljnih slučajeva bolesnici su naveli povlačenje događaja nakon prestanka uzimanja lijeka (engl. *positive dechallenge*), kao i pojavu događaja u roku od jednoga do tri dana nakon liječenja ofloksacinom. Osim toga, periorbitalni edem već je utvrđena nuspojava na temelju praćenja ofloksacina nakon stavljanja lijeka u promet. Stoga, u pogledu dostupnih podataka PRAC je smatrao da postoji dovoljno dokaza za uzročnu povezanost edema vjeđa i ofloksacina (oftalmološka formulacija). Dio 4.8 u sažetku opisa svojstava lijeka potrebno je ažurirati kako bi se uvrstila nuspojava periorbitalni edem (uključujući edem vjeđa) nepoznate učestalosti.

Kumulativno su prijavljena tri slučaja Stevens-Johnsonovog sindroma i jedan slučaj toksične epidermalne nekrolize. Procjena uzročne povezanosti pri razmatranju vremenske podudarnosti, biološke vjerojatnosti, dosljednosti i alternativnih objašnjenja ne podržava uzročnu povezanost sa Stevens-Johnsonovim sindromom. Prikaz slučaja toksične epidermalne nekrolize iz literature pokazao je klasičnu kliničku manifestaciju i vremensku podudarnost s liječenjem ofloksacinom. Međutim, bolesnik je u anamnezi imao alergiju uz primjenu fluorokinolona, što je kontraindikacija s liječenjem ofloksacinom.

Međutim, kako su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza poznate nuspojave za sistemsku formulaciju ofloksacina, i kako su neki slučajevi i prijavljeni, nije moguće u potpunosti odbaciti uzročnu povezanost. Stoga, PRAC je preporučio da se tekst u dijelu 4.4 koji se odnosi na Steven-Johnsonov sindrom izbriše jer ne navodi mjere opreza pri uporabi te da se u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uvrste obje nuspojave Steven-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza nepoznate učestalosti.

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 (oftalmološka formulacija) opravdane.

Tijekom izvještajnog razdoblja nije bilo novih relevantnih zaključaka o djelotvornosti ili sigurnosti u vezi s otološkim formulacijama ofloksacina. Stoga omjer koristi i rizika za ofloksacin (otološka formulacija) ostaje nepromijenjen.

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 (za topikalnu primjenu) CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari ofloksacin (za topikalnu primjenu) 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 (za topikalnu primjenu).

Dodatak II

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

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

Samo oftalmološka formulacija

Dio 4.4

Upozorenje je potrebno izmijeniti na sljedeći način:

~~**Stevens-Johnsonov sindrom prijavljen je za bolesnike koji su primili kapi za oči koje sadržavaju ofloksacin premda nije dokazana uzročna povezanost.**~~

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ uz učestalost „nepoznato“:

- Dio 4.8

Stevens-Johnsonov sindrom

Toksična epidermalna nekroliza

Preporučuje se i sljedeća izmjena:

- Dio 4.8

Poremećaji oka

[...]

Nepoznato: [...], **Periorbitalni edem (uključujući edem vjeđa).**

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

Samo oftalmološka formulacija

4. Moguće nuspojave

Pod ozbiljne nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), potrebno je dodati sljedeći tekst:

Tijekom primjene <lijeka> zabilježeni su kožni osipi (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), koji mogu biti za život ugrožavajući i koji se isprva javljaju na trupu kao crvene pjege u obliku mete ili okrugle mrlje, često s mjehurom u sredini.

U ne-ozbiljne nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), potrebno je na sljedeći način uvrstiti nuspojavu oticanja vjeđa:

- oticanje oko očiju **(uključujući oticanje vjeđa)**

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 engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ofloxacinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a tudományos következtetések a következők:

A jelentéstételi időszakban öt esetjelentés érkezett szemhéj oedemáról. Összesítve húsz szemhéj oedemás esetet azonosítottak, amelyek közül négy súlyos volt. A nem súlyos esetek többségében a betegek arról számoltak be, hogy a gyógyszer megvonásakor a tünet csökkent, valamint az esemény az ofloxacin-kezelés után egy–három nappal kezdődött. Továbbá a periorbitalis oedemát már azonosították gyógyszer mellékhatásként az ofloxacin forgalomba hozatala utáni tapasztalatok során. Ezért a rendelkezésre álló adatok ismeretében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bizonyítékok elegendőek annak alátámasztására, hogy a szemhéj oedema és az ofloxacin (szemészeti gyógyszerforma) között ok-okozati összefüggés van. Az alkalmazási előírás 4.8 pontját frissíteni kell oly módon, hogy szerepeljen benne a periorbitalis oedema (beleértve a szemhéj oedemát), nem ismert előfordulási gyakorisággal.

Összesítve három esetben jelentettek Stevens–Johnson-szindrómát és egy esetben számoltak be toxikus epidermalis necrolysisről. Az időbeli kapcsolat, a biológiai valószínűség, a következetesség és az alternatív magyarázatok vizsgálata keretében végzett ok-okozati kiértékelés nem támasztotta alá az ok-okozati kapcsolatot a Stevens–Johnson-szindrómával. A toxikus epidermalis necrolysisről szóló szakirodalmi esetjelentés klasszikus klinikai manifesztációt és az ofloxacin-kezeléssel való időbeli kapcsolatot írt le. Ugyanakkor a beteg kórtörténetében fluorokinolon-használathoz kapcsolódó allergia szerepelt, ami az ofloxacin-kezelés ellenjavallata.

De mivel a Stevens–Johnson-szindróma és a toxikus epidermalis necrolysis az ofloxacin szisztémás gyógyszerformájának ismert mellékhatásai, és mivel esetekről érkeztek jelentések, az ok-okozati kapcsolat nem zárható ki teljes mértékben. Ezért a PRAC azt javasolja, hogy az alkalmazási előírás 4.4 pontjából töröljék a Stevens–Johnson-szindrómára vonatkozó mondatot, amely nem ismertet óvintézkedést a használatra vonatkozóan, és foglalják bele mindkét gyógyszer mellékhatást – a Stevens–Johnson-szindrómát és a toxikus epidermalis necrolysiszt – a 4.8 pontba, nem ismert előfordulási gyakorisággal.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben bemutatott adatok ismeretében a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak az a véleménye, hogy az ofloxacint tartalmazó gyógyszerek (szemészeti gyógyszerforma) kísérőiratainak módosításai indokoltak.

Az ofloxacin fülészeti gyógyszerformáira vonatkozóan a jelentéstételi időszakban nem derültek ki új, releváns információk a hatásosságot, illetve a biztonságosságot illetően. Ezért az ofloxacin (fülészeti gyógyszerforma) előny–kockázat aránya nem változott.

A CMDh egyetért a PRAC által hozott tudományos következtetésekkel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ofloxacinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh megállapította, hogy az ofloxacin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) (topikális alkalmazás) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh arra az álláspontra jutott, hogy ezen PSUR értékelése által érintett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) módosítani kell. Amennyiben ofloxacint tartalmazó további, topikális alkalmazásra szolgáló gyógyszerek jelenleg engedélyezi eljárás alatt állnak az EU-ban vagy a jövőben fogják engedélyezni őket, a CMDh azt javasolja, hogy az azokhoz tartozó forgalomba hozatali engedélyeket is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzetileg engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás megfelelő pontjaiba befoglalandó módosítások (új szöveg: aláhúzva és félkövéren szedve, törölt szöveg: áthúzva)

Csak a szemészeti gyógyszerforma esetében

4.4 pont

Egy figyelmeztetés módosítandó az alábbiak szerint:

~~Ofloxacin-t tartalmazó szemesepek alkalmazása során egyes betegek esetén Stevens–Johnson-szindrómáról számoltak be, ok-okozati összefüggést azonban nem állapítottak meg:~~

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszer-kategóriához, „nem ismert” gyakorisággal:

- 4.8 pont

Stevens–Johnson-szindróma

Toxikus epidermalis necrolysis

A következő módosítás is javasolt:

- 4.8 pont

Szembetegségek és szemészeti tünetek

[...]

Nem ismert: [...], **Periorbitalis oedema (beleértve a szemhéj oedemát).**

A betegtájékoztató megfelelő pontjaiba befoglalandó módosítások (új szöveg: aláhúzva és félkövéren szedve, törölt szöveg: áthúzva)

Csak a szemészeti gyógyszerforma esetében

4. Lehetséges mellékhatások

A súlyos mellékhatások kategóriába nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) a következőket kell beírni:

Potenciálisan életveszélyes bőrkiütésről (Stevens–Johnson-szindrómáról, toxikus epidermalis nekrolízisről) számoltak be a(z) <gyógyszer> használata kapcsán; ez a betegség kezdetben a törzsön megjelenő pirosas, céltáblaszerű foltokként vagy hólyagos közepű, kör alakú foltokként jelentkezik.

A nem súlyos mellékhatások kategóriába nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) be kell írni a szemhéjduzzanat mellékhatást a következőképpen:

- Duzzanat a szem körül **(beleértve a szemhéjduzzanatot)**

III. melléklet

Ütemterv a jelen állásfoglalás megvalósítására

Ütemterv a megállapodás megvalósítására

A CMDh-megállapodás elfogadása:	2015. december CMDh-ülés
A megállapodás mellékleteiről készült fordítások benyújtása a nemzeti illetékes hatóságok felé:	2016. január 30.
A megállapodás megvalósítása a tagállamokban (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 matskýrslu PRAC um PSUR fyrir ofloxasín (staðbundin notkun) eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Á skýrslutímabilinu var tilkynnt um fimm tilvik af bjúg á augnlokum. Alls greindust tuttugu tilvik af bjúg á augnlokum, þar af fjögur alvarleg. Í meirihluta tilvikanna, sem ekki voru alvarleg, tilkynntu sjúklingar um bata á einkennum þegar meðferð var hætt (positive dechallenge) og upphaf einkenna einum til þremur dögum eftir að meðferð með ofloxasíni hófst. Að auki hefur bjúgur umhverfis augu þegar verið greindur sem aukaverkun á grundvelli reynslu eftir markaðssetningu ofloxasíns. Af þeim sökum, í ljósi fyrirliggjandi gagna, ályktaði PRAC að nægar vísbendingar væru hendi til að styðja orsakatengsl milli bjúgs á augnlokum og ofloxasíns (lyfjaform fyrir augu). Uppfæra skal kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til að endurspegla aukaverkunina bjúgur kringum augu (þ.m.t. bjúgur umhverfis augnlok) með tíðni ekki þekkt.

Alls hefur verið tilkynnt um þrjú tilvik af Stevens-Johnson heilkenni og eitt tilvik af eitrunardreplosi húðþekju. Mat á orsakasambandi við skoðun á tímabundnum tengslum, líffræðilegum líkindum, samkvæmni og öðrum skýringum styður ekki orsakasambandi við Stevens-Johnson heilkenni. Í heimildum hafði tilvikið af eitrunardreplosi húðþekju, sem tilkynnt var um, hefðbundna klíniska birtingarmynd og tímabundin tengsl við meðferð með ofloxasíni. Hins vegar hafði sjúklingurinn sögu um ofnæmi fyrir flúorókinólóni sem er frábending fyrir meðferð með ofloxasíni.

Hins vegar, þar sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju eru þekktar aukaverkanir fyrir altækt lyfjaform ofloxasíns og þar sem tilkynnt hefur verið um tilvik, er ekki unnt að útiloka orsakasambandi. Því mælir PRAC með því að textanum um Steven-Johnsons heilkenni í kafla 4.4 þar sem ekki koma fram neinar varúðarráðstafanir fyrir notkun verði eytt og aukaverkununum Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju verði bætt við kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með tíðni ekki þekkt.

Af þeim sökum, í ljósi framkominna gagna í endurskoðaðri PSUR, ályktaði PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda ofloxasín (lyfjaform fyrir augu) væru réttlætanager.

Engar marktækar niðurstöður varðandi verkun eða öryggi komu fram á skýrslutímabilinu með tilliti til lyfjaforms ofloxasíns fyrir eyru. Því helst jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af ofloxasíni (lyfjaform fyrir eyru) óbreytt.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingu á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ofloxasín (staðbundin notkun) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin ofloxasín (lyfjaform fyrir augu), sé óbreytt 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 ofloxasín (staðbundin notkun) 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 **undirstrikaður og feitletraður**, ~~strikað yfir~~ texta sem hefur verið eytt)

Eingöngu lyfjaform fyrir augu

Kafli 4.4

Varnaðarorð skulu endurskoðuð sem hér segir:

~~Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem fengu augndropa sem innihalda ofloxasín, enda þótt ekki hafi verið sýnt fram á orsakasamband.~~

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkunina „Húð og undirhúð“ með tíðni „ekki þekkt“:

- Kafli 4.8

Stevens-Johnson heilkenni

Eitrunardreplos húðþekju

Einnig er eftirfarandi uppfærsla ráðlögð:

- Kafli 4.8

Augu

[...]

Tíðni ekki þekkt: [...], **bjúgur umhverfis augu (þ.m.t. búgur í augnlokum)**.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti **undirstrikaður og feitletraður**, ~~strikað yfir~~ texta sem hefur verið eytt)

Eingöngu lyfjaform fyrir augu

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Bæta skal eftirfarandi texta við alvarlegar aukaverkanir með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

Tilkynnt hefur verið um mögulega lífshættuleg útbrot á húð (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju) í tengslum við notkun á <lyf>, sem birtist fyrst sem rauðleitir blettir eða hringlaga flekkir, gjarnan ásamt blöðrum á búki.

Bæta skal aukaverkuninni þroti í augnlokum við aukaverkanir sem ekki eru alvarlegar með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) sem hér segir:

- Bólga í kringum augun (**þ.m.t. bólga í augnlokum**)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu samkomulagsins

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

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

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

Durante il periodo di segnalazione, sono stati segnalati cinque casi di edema palpebrale. In totale, sono stati individuati venti casi di edema palpebrale, di cui quattro gravi. Nella maggioranza dei casi non gravi, i pazienti hanno riportato un alleviamento dell'effetto indesiderato dopo uno-tre giorni dall'interruzione del trattamento con l'ofloxacin. Inoltre, l'edema periorbitale è già stato individuato come reazione avversa da farmaco in base alla esperienza post-marketing sull'ofloxacin. Alla luce dei dati disponibili, quindi, il PRAC ha concluso che le evidenze sono sufficienti per sostenere un rapporto di causa-effetto tra l'edema palpebrale e l'ofloxacin (formulazione oftalmica). Il paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere aggiornato per riflettere la reazione avversa di edema periorbitale (compreso l'edema palpebrale) con frequenza non nota.

In totale, sono stati segnalati tre casi di sindrome di Stevens-Johnson e un caso di necrolisi tossica epidermica. L'esame del rapporto temporale, della plausibilità biologica, delle spiegazioni coerenti e alternative non supporta l'individuazione di un rapporto causa-effetto con la sindrome di Stevens-Johnson. Il caso riportato in letteratura di necrolisi tossica epidermica presentava una manifestazione clinica classica e un rapporto temporale con il trattamento a base di ofloxacin. Il paziente, tuttavia, presentava un'anamnesi di allergia all'uso di fluorochinoloni, che è una controindicazione per il trattamento con l'ofloxacin.

Tuttavia, poiché la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica sono effetti indesiderati conosciuti per la formulazione sistemica di ofloxacin e poiché ne sono stati segnalati dei casi, non è possibile escludere completamente un rapporto causa-effetto. Per questo motivo, il PRAC raccomanda di eliminare il testo riguardante la sindrome di Steven-Johnsons dal paragrafo 4.4, che non suggerisce nessuna precauzione d'impiego e raccomanda di aggiungere entrambe le reazioni avverse da farmaco, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza non nota.

Pertanto, tenendo conto dei dati presentati negli PSUR aggiornati, il PRAC ha considerato che sia necessario modificare le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti ofloxacin (formulazione oftalmica).

Per quanto riguarda le formulazioni per uso otologico di ofloxacin, non sono state riscontrate nuove informazioni rilevanti sull'efficacia o la sicurezza durante il periodo di segnalazione. Il rapporto rischio-beneficio dell'ofloxacin (formulazione per uso otologico), quindi, rimane invariato.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sull'ofloxacin (uso topico), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti il principio attivo ofloxacin (uso topico) rimane invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh ritiene che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti a seguito di questa singola valutazione del PSUR debbano essere variate. Nella misura in cui altri prodotti medicinali contenenti ofloxacin (uso topico) sono attualmente autorizzati nell'UE oppure sono soggetti a procedure di autorizzazione future nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano variate di conseguenza.

Allegato II

Emendamenti alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Emendamenti da includere nei relativi paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (il nuovo testo è **sottolineato e in grassetto**, il testo eliminato è ~~barrato~~)

Solo per la formulazione oftalmica

Paragrafo 4.4

Deve essere rivista una avvertenza come segue:

~~**La sindrome di Stevens-Johnson è stata riportata in pazienti che hanno ricevuto l'ofloxacina per via topica oftalmica, ma non è stata dimostrata alcuna relazione di causalità con il farmaco.**~~

- Paragrafo 4.8

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

- Paragrafo 4.8

Sindrome di Stevens-Johnson

Necrolisi tossica epidermica

È inoltre raccomandato il seguente aggiornamento:

- Paragrafo 4.8

Patologie oculari

[...]

Non noti: [...], **Edema periorbitale (incluso edema palpebrale)**.

Emendamenti da includere nei relativi paragrafi del Foglio illustrativo (il nuovo testo è **sottolineato e in grassetto**, il testo eliminato è ~~barrato~~)

Solo per la formulazione oftalmica

4. Possibili effetti indesiderati

Tra gli effetti indesiderati gravi, a frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), occorre aggiungere il testo seguente:

Con l'uso di <medicinale> sono state riportate eruzioni cutanee potenzialmente pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica) che appaiono inizialmente come macchie rossastre simili a un bersaglio o chiazze circolari spesso con bolle centrali sul tronco.

Tra gli effetti indesiderati non gravi, a frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili), occorre aggiungere le informazioni seguenti sul gonfiore delle palpebre come reazione avversa da farmaco:

- Gonfiore intorno agli occhi (**incluso gonfiore delle palpebre**)

Allegato III

Tempistica di implementazione di questa posizione

Tempistica di implementazione di questo accordo

Adozione dell'accordo CMDh:	Riunione del CMDh di dicembre 2015
Trasmissione alle autorità competenti nazionali delle traduzioni degli allegati di questo accordo:	30 gennaio 2016
Implementazione dell'accordo 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 pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto ofloksacino (vartojamo lokaliai) periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Ataskaitiniu laikotarpiu buvo gauti pranešimai apie penkis akies voko edemos atvejus. Iš viso buvo nustatyta 20 akies voko edemos atvejų, iš kurių keturi atvejai buvo sunkūs. Daugumoje nesunkių atvejų, pacientai pranešė apie palankią patirtį nutraukus vaistinio preparato vartojimą bei nepageidaujamo poveikio pasireiškimą per vieną tris dienas nuo gydymo ofloksacinu pradžios. Be to, remiantis patirtimi ofloksacinui patekus į rinką, periorbitalinė edema jau buvo pripažinta kaip vaistinio preparato nepageidaujama reakcija. Todėl, remiantis turimais duomenimis, *PRAC* padarė išvadą, kad yra pakankamai įrodymų nustatyti priežastinį ryšį tarp akies voko edemos ir ofloksacino (farmacinės formos akims). Preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius turi būti atnaujintas taip, kad jame būtų įtraukta nepageidaujama reakcija „periorbitalinės edema (įskaitant akies voko edemą)“, kurios dažnis nežinomas.

Iš viso buvo pranešta apie tris Stivenso ir Džonsono sindromo atvejus ir vieną toksinės epidermio nekrolizės atvejį. Atlikus priežastinio ryšio vertinimą tiriant laikiną ryšį, biologinį patikimumą, nuoseklumą ir alternatyvius paaiškinimus, buvo nustatyta, kad nėra priežastinio ryšio su Stivenso ir Džonsono sindromu. Toksinės epiderminės nekrozės literatūros atvejai pasižymėjo klasikiniu klinikiu pasireiškimu ir laikinu ryšiu su gydymu ofloksacinu. Tačiau pacientas anksčiau buvo alergiškas fluorochinolonams, o tai yra kontraindikacija gydymui ofloksacinu.

Kadangi Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epiderminė nekrozė yra žinomas sisteminiam vartojimui skirtų ofloksacino preparatų nepageidaujamas poveikis ir apie tokius atvejus buvo pranešta, priežastinio ryšio negalima visiškai atmesti. Todėl *PRAC* rekomenduoja 4.4 skyriuje pašalinti informaciją apie Stivenso ir Džonsono sindromą, nenurodančią, kad būtinas atsargumas, ir preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje į nepageidaujamų vaisto reakcijų sąrašą įtraukti Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epiderminę nekrolizę, kurių dažnis nežinomas.

Todėl atsižvelgdamas į duomenis, pateiktus peržiūrečiuose *PASP*, *PRAC* laikosi nuomonės, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ofloksacino (farmacinių formų akims), informaciją.

Ataskaitiniu laikotarpiu nebuvo gauta naujos aktualios veiksmingumo ar saugumo informacijos apie ofloksacino farmacinės formas ausims. Todėl ofloksacino (farmacinių formų ausims) naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs.

CMDh pritaria *PRAC* padarytomis mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remiantis mokslinėmis išvadomis apie ofloksaciną (vartojamą lokaliai) *CMDh* laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato (-ų), kurio (-ų) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ofloksacino (vartojamo lokaliai), naudos ir rizikos santykis nesikeičia su sąlyga, kad bus įgyvendinti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMDh 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 (vartojimo lokaliai), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMDh* 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 yra **pabrauktas ir paryškintas**, pašalintas tekstas – išbrauktas)

Tik farmacinė forma akims

4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti pakeistas taip, kaip nurodyta.

~~**Buvo pranešta, kad pacientams, kurie vartojo akių lašus, kurių sudėtyje yra ofloksacino, pasireiškė Stivenso ir Džonsono sindromas, nors priežastinis ryšys nenustatytas.**~~

- 4.8 skyrius

Prie „Odos ir poodinio audinio sutrikimų“ reikia pridėti šias nepageidaujamas reakcijas, kurių dažnis apibūdinamas kaip nežinomas.

- 4.8 skyrius

Stivenso ir Džonsono sindromas

Toksinė epiderminė nekrolizė

Taip pat rekomenduojamas toks informacijos atnaujinimas.

- 4.8 skyrius

Akių sutrikimai

[...]

Dažnis nežinomas: [...], **periorbitalinė edema (įskaitant akies voko edema)**.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas yra **pabrauktas ir paryškintas**, pašalintas tekstas – išbrauktas)

Tik farmacinė forma akims

4. Galimas šalutinis poveikis

Prie sunkaus šalutinio poveikio, kurio dažnis apibūdinamas kaip nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), reikia pridėti šią frazę.

Vartojant <vaistas> buvo pranešta apie gyvybei grėsme keliantį odos išbėrimą (Stivenso ir Džonsono sindromą, toksinę epiderminę nekrolizę), kuris pradžioje pasireiškė kaip rausvos taikinio pavidalo dėmės arba apvalios dėmės, dažnai su pūslelėmis viduryje.

Prie nesunkaus šalutinio poveikio, kurio dažnis apibūdinamas kaip nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), reikia įrašyti nepageidaujamą reakciją „akies voko patinimas“, taip, kaip nurodyta žemiau.

- Patinimas aplink akis (**įskaitant akies voko patinimą**).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Susitarimo įgyvendinimo grafikas

susitarimo priėmimas <i>CMDh</i>	2015 m. gruodžio mėn. <i>CMDh</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimo perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. sausio 30 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. kovo 30 d.

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 (vietēji lietojama) **periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem** (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pārskata periodā saņemti pieci ziņojumi par plakstiņu tūskas gadījumu. Kopumā konstatēti divdesmit plakstiņu tūskas gadījumi, no kuriem četros gadījumos tā bija būtiska. Lielākajā daļā mazāk būtisko gadījumu pacienti ziņoja par blakusparādības izzušanu, atceļot zāļu lietošanu, kā arī par epizodes sākumu no vienas līdz trim dienām pēc terapijas ar ofloksacīnu. Turklāt, balstoties pēcreģistrācijas pieredzē par ofloksacīnu, periorbitāla tūska ir jau identificēta blakusparādība. Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* secināja, ka pierādījumi ir pietiekami, lai atbalstītu cēlonisku saistību starp plakstiņu tūska un ofloksacīnu (oftalmoloģiski lietojamo zāļu formu). Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāatjaunina, tajā ietverot blakusparādību „periorbitāla tūska” (ieskaitot „plakstiņu tūska”), kuras biežums nav zināms.

Kopumā ziņots par trim Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumiem un vienu toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumu. Cēloniskās ietekmes novērtējums, pārbaudot saistību laikā, bioloģisko ticamību, konsekvenci un alternatīvus skaidrojumus, neatbalsta cēloņsakarību ar Stīvensa-Džonsona sindromu. Saskaņā ar literatūrā aprakstīto gadījuma ziņojumu toksiskai epidermas nekrolīzei bija klasiska klīniska izpausme un saistība laikā ar ofloksacīna terapiju. Taču pacientam anamnēzē bija alerģija, lietojot fluorhinolonus, kas ir kontrindikācija ofloksacīna terapijai.

Tomēr, tā kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze ir zināmas blakusparādības ofloksacīna sistēmiski lietojamai formai un tā kā ir ziņots par gadījumiem, cēloņsakarību nevar pilnībā izslēgt. Tāpēc *PRAC* iesaka 4.4. apakšpunktā dzēst formulējumu par Stīvensa-Džonsona sindromu, kas nenorāda nekādu piesardzību lietošanā, un abas blakusparādības – Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi, kuru biežums nav zināms, – norādīt zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā.

Tāpēc, ņemot vērā pārbaudītajos PADZ sniegtos datus, *PRAC* atzina, ka izmaiņas ofloksacīnu (oftalmoloģiski lietojamo zāļu formu) saturošu zāļu informācijā ir pamatotas.

Attiecībā uz ofloksacīna ausij lietojamām zāļu formām pārskata periodā nav konstatētas jaunas būtiskas efektivitātes vai drošuma atrades. Tāpēc ofloksacīna (ausij lietojamas zāļu formas) ieguvuma un riska līdzsvars nemainās.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human – CMDh*) piekrit *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ofloksacīnu (vietēji lietojamo), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ofloksacīnu (vietēji lietojamo), ir nemainīgs, 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 (vietēji lietojamo) vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jauns teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēsts teksts ~~pārsvītrots~~)

Tikai oftalmoloģiski lietojama zāļu forma

4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāmaina šādi

~~Pacientiem, kam ordinēti acu pilieni, kas satur ofloksacīnu, ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu, lai gan cēloniska saistība nav pierādīta.~~

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klase (OSK) „Ādas un zemādas audu bojājumi” jāpapildina ar šādām blakusparādībām, norādot biežumu „nav zināmi”

- 4.8. apakšpunkts

Stīvensa-Džonsona sindroms

Toksiska epidermas nekrolīze

Ieteicams arī šāds labojums

- 4.8. apakšpunkts

Acu bojājumi

[...]

Nav zināmi: [...], **periorbitāla tūska (ieskaitot plakstiņu tūsku).**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jauns teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēsts teksts ~~pārsvītrots~~)

Tikai oftalmoloģiski lietojama zāļu forma

4. Iespējamās blakusparādības

Pie būtiskām blakusparādībām: biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), jāievieš šāds formulējums

Lietojot <zāles>, ziņots par iespējami dzīvībai bīstamiem izsitumiem uz ādas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), kas sākumā parādās uz rumpja kā sarkanīgi, mērkim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži ar pūslīšiem centrā.

Pie mazāk būtiskām blakusparādībām: biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), jānorāda blakusparādība „plakstiņu pietūkums”

- Pietūkums ap acīm **(ieskaitot plakstiņu pietūkumu)**

III pielikums

Šis vienošanās 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. gada 30. janvāris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 30. marts

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fus-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Matul il-perjodu ta' rappurtar, ġew riċevuti 11 rapporti ta' edematal-kappell tal-għajn. Kumulattivament, ġew identifikati għoxrin każ ta' edema tal-kappell tal-għajn, li erbgħa minnhom kienu serji. Fil-maġġoranza tal-każijiet mhux serji, il-pazjenti rappurtaw li l-kundizzjoni tjobbet meta t-trattament b'ofloxacin twaqqaf. Kif ukoll li l-avveniment beda fi żmien jum sa tlett ijiem wara trattament b'ofloxacin. Barra minn hekk, edema madwar l-għajn diġà hi reazzjoni avversa identifikata tal-medicina bbażata fuq l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' ofloxacin. Għalhekk, minhabba d-dejta disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li l-evidenza hi biex tappoġġja assoċjazzjoni kawżali bejn edema tal-kappell tal-għajn u ofloxacin (formulazzjoni oftalmika). Is-sezzjoni 4.8 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandha tiġi aġġornata sabiex tirrifletti r-reazzjoni avversa edema ta' madwar l-għajn (li tinkludi edema tal-kappell tal-għajn) bi frekwenza mhux magħrufa.

Kumulattivament, ġew irrappurtati tliet każijiet tas-Sindrome ta' Stevens-Johnson u każ wiehed ta' nekrosi tossika tal-epidermide (*toxic epidermal necrolysis*). Evalwazzjoni tal-effett kawżali meta ġew eżaminati r-relazzjoni temporali, plawsibbiltà bijoloġika, konsistenza u spjegazzjonijiet alternattivi, ma tappoġġjax relazzjoni kawżali mas-Sindrome ta' Stevens-Johnson. Il-każ tal-letteratura li jirrapporta nekrosi tossika tal-epidermide (*toxic epidermal necrolysis*), ippreżenta manifestazzjoni klinika klassika u relazzjoni temporali mal-kura b'ofloxacin. Madankollu, il-pazjent kellu storja medika ta' allergija bl-użu ta' fluoroquinolones, li hija kontraindikazzjoni għal trattament b'ofloxacin.

Madankollu, billi s-Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrosi tossika tal-epidermide (*toxic epidermal necrolysis*) huma effetti sekondarji magħrufa għall-formulazzjoni sistematika ta' ofloxacin, u billi ġew irrappurtati każijiet, relazzjoni kawżali ma tistax tiġi eskluża kompletament. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda t-tħassir tal-kliem fir-rigward tas-sindrome ta' Steven-Johnson f'sezzjoni 4.4, li ma jagħti l-ebda prekawzjoni għall-użu, u implimentazzjoni taż-żewġ reazzjonijiet avversi tal-medicina s-Sindrome Stevens-Johnson u nekrosi tossika tal-epidermide fis-sezzjoni 4.8 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott bi frekwenza mhux magħrufa.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ofloxacin (formulazzjoni oftalmika) kienu ġġustifikati.

Fir-rigward ta' formulazzjonijiet tal-widna ta' ofloxacin, ma kien hemm l-ebda sejbiet ġodda rilevanti dwar l-effikaċja jew is-sigurtà matul l-intervall ta' rappurtar. Għalhekk, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għal ofloxacin (formulazzjonital-widna) jibqa' mhux mibdul.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal ofloxacin (użu topiku), 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 topiku) ma nbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR, għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ofloxacin (użu topiku) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati b'mod nazzjonali**

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

Formulazzjoni oftalmika biss

Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi riveduta kif ġej:

~~Is-sindrome ta' Stevens-Johnson giet irrappurtata f'pazjenti li ngħataw qtar għall-għajnejn li fih ofloxacin għalkemm ma ntweriet l-ebda rabta kawżali.~~

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżiedu taħt l-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" bi frekwenza "mhux magħrufa":

- Sezzjoni 4.8

Sindrome ta' Stevens-Johnson

Nekrosi tossika tal-epidermide

L-aġġornament li ġej hu rakkomandat ukoll:

- Sezzjoni 4.8

Disturbi fl-għajnejn

[...]

Mhux magħruf: [...], **Edema madwar l-għajjn (li tinkludi edematal-kappell tal-għajjn.**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat

Formulazzjoni oftalmika biss

4. Effetti sekondarji possibbli

Taħt effetti sekondarji serji, frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli), il-kliem li ġej għandu jiġi implimentat:

Raxx tal-ġilda b'potenzjal ta' theddida għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrosi tossika tal-epidermide (*toxic epidermal necrolysis*)) ġew irrappurtati bl-użu ta' <medicina>, li inizjalment jidher fuq it-tronk b'ħala tikek ħomor qishom bersall, jew irqajja' ċirkulari li ta' spiss ikun fihom infafet ċentral.

Taħt effetti sekondarji mhux serji, frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli), ir-reazzjoni avversa tal-medicina nefħatal-kappell tal-għajjn, għandha tiġi nkluża kif ġej:

- Nefħa madwar l-għajnejn **(li tinkludi nefħatal-kappell tal-għajjn)**

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Diċembru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	30 ta' Jannar, 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	30 ta' Marzu, 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Wanneer we het beoordelingsrapport van het geneesmiddelenbewakingscomité PRAC van de PSUR's voor ofloxacin (topisch gebruik) in aanmerking nemen, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Tijdens de meldingsperiode werden er vijf meldingen ontvangen van ooglidooedeem. Cumulatief werden er twintig gevallen van ooglidooedeem geïdentificeerd, waarvan vier ernstig. Bij het merendeel van de niet-ernstige gevallen, meldden de patiënten een stopzetting van de positieve 'dechallenge' en het optreden van de eerste symptomen binnen één tot drie dagen na behandeling met ofloxacin. Daarnaast is periorbitaal oedeem een reeds geïdentificeerde bijwerking van een geneesmiddel op basis van post-marketing ervaring van ofloxacin (nadat het in de handel was gebracht). Gezien de beschikbare gegevens heeft de PRAC daarom geconcludeerd dat er voldoende bewijs is om een causaal verband tussen ooglidooedeem en ofloxacin (oftalmische formulering) te ondersteunen. Rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Productkenmerken moet worden bijgewerkt om de bijwerking periorbitaal oedeem (inclusief ooglidooedeem) met frequentie 'niet bekend' te weerspiegelen.

Cumulatief werden er drie gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en één geval van toxische epidermale necrolyse gemeld. Een causale effectevaluatie bij het onderzoeken van de tijdelijke relatie, biologische plausibiliteit, samenhang en alternatieve verklaringen ondersteunt geen oorzakelijk verband met het syndroom van Stevens-Johnson. De casus uit de literatuur waarin toxische epidermale necrolyse werd gemeld gaf een klassieke klinische manifestatie en tijdelijke relatie met behandeling met ofloxacin. De patiënt had echter een allergische voorgeschiedenis met gebruik van fluoroquinolones, wat een contra-indicatie is van behandeling met ofloxacin.

Aangezien het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse bekende bijwerkingen zijn van de systemische formulering van ofloxacin en aangezien er gevallen gemeld zijn, mag een oorzakelijk verband niet volledig worden uitgesloten. De PRAC adviseert daarom om de formulering aangaande het syndroom van Steven-Johnson in rubriek 4.4 te verwijderen omdat er geen voorzorgsmaatregel voor gebruik wordt gegeven, en om beide bijwerkingen van het geneesmiddel - syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse - op te nemen in rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Productkenmerken met frequentie 'niet bekend'.

Daarom is, gezien de in de PSUR('s) beoordeelde gegevens, de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ofloxacin bevatten (oftalmische formulering), gerechtvaardigd waren.

Ten aanzien van de formulering van ofloxacin (oordruppels) waren er geen nieuwe relevante werkzaamheids- en veiligheidsbevindingen tijdens de meldingsperiode. Daarom blijft de baten-risicoverhouding voor ofloxacin (formulering bij oordruppels) ongewijzigd.

De CMDh is het eens met de wetenschappelijke conclusies die de PRAC heeft gesteld.

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ofloxacin (topisch gebruik) is de CMDh van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen die de actieve stof ofloxacin bevat(ten) onveranderd is behoudens de voorgestelde veranderingen in de productinformatie.

De CMDh bereikt het standpunt dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten in het bereik van deze enkele PSUR-beoordeling variatie dienen te vertonen. In de mate dat aanvullende geneesmiddelen die ofloxacin (topisch gebruik) die momenteel zijn toegestaan in de EU of onderhevig zijn aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU, beveelt de CMDh aan dat dergelijke vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig worden gevarieerd.

Bijlage II

**Amendementen bij de productinformatie van geneesmiddelen die nationaal
zijn goedgekeurd**

Amendementen die moeten worden opgenomen in de relevante secties van de Samenvatting van de Productkenmerken(nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgestreept~~)

Uitsluitend oftalmische formulering

Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden herzien:

~~**Het syndroom van Stevens-Johnson is gemeld bij patiënten die oogdruppels toegediend kregen die ofloxacin bevatten, maar er is geen oorzakelijk verband vastgesteld.**~~

- Rubriek 4.8

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

- Rubriek 4.8

Syndroom van Stevens-Johnson

Toxische epidermale necrolyse

De volgende herziening wordt ook aanbevolen:

- Rubriek 4.8

Oogaandoeningen

[...]

Niet bekend: [...], **Periorbitaal oedeem (inclusief ooglidooedeem).**

Amendementen die moeten worden opgenomen in de relevante secties van de bijsluiter (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgestreept~~)

Uitsluitend oftalmische formulering

4. Mogelijke bijwerkingen

Onder ernstige bijwerkingen, frequentie 'niet bekend' (kunnen niet worden bepaald met de beschikbare gegevens), dient de volgende formulering te worden geïmplementeerd:

Potentieel levensbedreigende huiduitslag (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse) is gemeld bij het gebruik van <geneesmiddel>, en verschijnt aanvankelijk op de romp als rode schietschijfachtige plekken of ringvormige plekken vaak met in het midden ervan blaren.

Onder niet-ernstige bijwerkingen, frequentie 'niet bekend' (kunnen niet worden bepaald met de beschikbare gegevens), dient de bijwerking 'zwellen van de oogleden' als volgt te worden opgenomen:

- Zwellen rondom de ogen **(inclusief zwellen van de oogleden)**

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van dit standpunt

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Goedkeuring van de overeenkomst van de CMDh:	december 2015 CMDh-bijeenkomst
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 begrunnelser for endringer i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Tatt i betraktning evalueringsrapporten fra det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) vedrørende periodisk sikkerhetsoppdatering (PSUR) for ofloksacin (topisk bruk), er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det ble i løpet av rapporteringsperioden mottatt fem rapporter om tilfeller av øyelokkødem. Kumulativt ble det identifisert tjue tilfeller av øyelokkødem, hvorav fire tilfeller var alvorlige. I flertallet av de ikke-alvorlige tilfellene meldte pasientene om en positiv opplevelse etter seponering samt at utbruddet intr traff én til tre dager etter behandling med ofloksacin. I tillegg er periorbitalt ødem allerede en identifisert bivirkning basert på erfaringene med ofloksacin i tiden etter markedsføring. I lys av tilgjengelige data, konkluderte PRAC følgelig med at det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til å understøtte en årsakssammenheng mellom øyelokkødem og ofloksacin (oftalmisk formulering). Preparatomtalens pkt 4.8 bør oppdateres for å gjenspeile bivirkningen med periorbitalt ødem (inkludert øyelokkødem) med ukjent frekvens.

Kumulativt ble det rapportert tre tilfeller av Stevens-Johnson syndrom og ett tilfelle av toksisk epidermal nekrolyse. Evaluering av årsakssammenheng ved undersøkelse av tidsmessig sammenheng, biologisk plausibilitet, konsistens og alternative forklaringer underbygger ikke noen årsakssammenheng med Stevens-Johnson syndrom. Tilfellet i litteraturen med rapportering av toksisk epidermal nekrolyse presenterte en klassisk klinisk manifestasjon og en tidsmessig sammenheng med ofloksacinbehandling. Imidlertid hadde pasienten en allergihistorie med bruk av fluorokinoloner, noe som er kontraindisert ved ofloksacinbehandling.

Siden Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er kjente bivirkninger av systemisk formulering av ofloksacin og siden det er blitt rapportert tilfeller, kan en årsakssammenheng derimot ikke helt utelukkes. Derfor anbefaler PRAC å stryke setningen om Steven-Johnsons syndrom i pkt 4.4, som ikke oppgir noen forsiktighetsregler og i stedet sette inn de to bivirkningene Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under preparatomtalens punkt 4.8 med frekvens ukjent.

I lys av dataene som presenteres i gjennomgåtte PSUR-rapporter, har PRAC vurdert at endringene i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ofloksacin (oftalmisk formulering) var berettiget.

Med hensyn til otiske ofloksacinformuleringer var det ingen nye, relevante effekt- eller sikkerhetsfunn i rapporteringsperioden. Følgelig forblir nytte-risikoforholdet for ofloksacin (otisk formulering) uendret.

CMDh samtykker i PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Begrunnelse for endring av vilkår for markedsføringstillatelsen

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for ofloksacin (topisk bruk) er CMDh av den oppfatning at nytte-risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet ofloksacin (topisk bruk) er uendret, forutsatt de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh har kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for produkter som omfattes i denne enkelte PSUR-evalueringen skal endres. I den utstrekning andre legemidler som inneholder ofloksacin (topisk bruk) er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningprosedyrene i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av preparatomtalen (ny tekst **understreket og uthevet skrift**, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Kun oftalmisk formulering

Punkt 4.4

En advarsel skal revideres slik:

~~Stevens-Johnson syndrom er blitt rapportert hos pasienter som fikk øyedråper som inneholder ofloksacin, selv om det ikke er påvist noen årsakssammenheng.~~

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal føyes til i preparatomtalen under "Hud- og underhudssykdommer" med frekvens "ikke kjent":

- Punkt 4.8

Stevens-Johnson syndrom

Toksisk epidermal nekrolyse

Følgende oppdatering anbefales likeledes:

- Punkt 4.8

Øyesykdommer

[...]

Ikke kjent: [...], **Periorbitalt ødem (inkludert øyelokkødem).**

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av pakningsvedlegget (ny tekst **understreket og uthevet skrift**, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

Kun oftalmisk formulering

4. Mulige bivirkninger

Under alvorlige bivirkninger, frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data), skal følgende setning settes inn:

Potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) er blitt rapportert ved bruk av <legemiddel>. Dette fremkommer først som rødaktige, blinklignende flekker eller større runde flekker, ofte med blommer i midten.

Under ikke-alvorlige bivirkninger, frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data) skal bivirkningen hevelse i øyelokkene tas med som følger:

- Hevelse rundt øynene **(inkludert hevelse i øyelokkene)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføringen av dette tiltaket

Tidsplan for gjennomføringen av denne avtalen

Iverksettelse av avtalen fra CMDh:	Desember 2015 CMDh-møte
Overføring av oversettelser av vedlegg til avtalen til nasjonale tilsynsmyndigheter :	30. januar 2016
Implementering av avtalen i medlemsstatene (innsending av endringen av markedsføringstillatelsens innehaver):	30. mars2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Mając na uwadze wyniki sprawozdania z oceny raportów okresowych PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) dla ofloksacyny (do stosowania miejscowego) przeprowadzonej przez Komitet ds. Nadzoru Bezpieczeństwa Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), wnioski naukowe są następujące:

W trakcie okresu sprawozdawczego otrzymano pięć zgłoszeń przypadków wystąpienia obrzęku powieki. Ogółem wystąpiło dwadzieścia przypadków obrzęku powieki, z których cztery były poważne. W większości lekkich przypadków pacjenci zgłaszali ustąpienie objawów niepożądanych po odstawieniu leku oraz wystąpienie zdarzenia w ciągu 1-3 dni po rozpoczęciu leczenia ofloksacyną. Ponadto, w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu ofloksacyny do obrotu, obrzęk okołoczołowy został już rozpoznany jako działanie niepożądane tego leku. Biorąc pod uwagę wszelkie dostępne dane, komitet PRAC uznał, że dowody są wystarczające, aby potwierdzić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem obrzęku powieki a zastosowaniem ofloksacyny (postać do oczu). Punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego powinien zostać zaktualizowany, tak aby zawierał informacje o działaniu niepożądanym w postaci obrzęku okołoczołowego (w tym obrzęku powieki) z nieznaną częstością występowania.

Ogółem zgłoszono trzy przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz jeden przypadek toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka. Ocena związku przyczynowo-skutkowego w badaniu zależności czasowych, biologicznego prawdopodobieństwa, spójności i alternatywnych przyczyn nie doprowadziła do udowodnienia związku przyczynowo-skutkowego z zespołem Stevensa-Johnsona. W opisanym w literaturze przypadku toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka stwierdzono typowe objawy kliniczne oraz zależności czasowe związane ze stosowaniem ofloksacyny. Jednak u tego pacjenta podczas wcześniejszego leczenia fluorochinolonami występowała alergia, która jest przeciwwskazaniem do leczenia ofloksacyną.

Z uwagi na fakt, że zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka są znanymi działaniami niepożądanymi ogólnoustrojowego zastosowania ofloksacyny oraz że zgłoszono takie przypadki, nie można całkowicie wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego. Dlatego komitet PRAC zaleca usunięcie tekstu odnoszącego się do zespołu Stevensa-Johnsona w rozdziale 4.4, który nie dostarcza informacji o środkach bezpieczeństwa stosowania oraz dodanie do punktu 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego informacji o obu działaniach niepożądanych w postaci zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, występujących z nieznaną częstością.

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w zweryfikowanym raporcie okresowym (zweryfikowanych raportach okresowych) PSUR, komitet PRAC uznaje wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających ofloksacynę (postać do oczu) za uzasadnione.

W przypadku ofloksacyny w postaci do uszu nie stwierdzono w trakcie okresu sprawozdawczego nowych zdarzeń związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania. Tym samym bilans korzyści i ryzyka stosowania ofloksacyny (postać do uszu) pozostaje bez zmian.

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) zgadza się z wnioskami naukowymi przedstawionymi przez komitet PRAC.

Podstawy do zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych na temat ofloksacyny (do stosowania miejscowego) CMDh stwierdza, że bilans korzyści i ryzyka dla produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych

zawierających) ofloksacynę (do stosowania miejscowego) jako substancję czynną, pozostaje bez zmian, z zastrzeżeniem zaproponowanych zmian w drukach informacyjnych.

CMDh zajmuje stanowisko, że dopuszczanie do obrotu produktów w zakresie tej pojedynczej oceny PSUR powinno być zróżnicowane. Ze względu na fakt, że kolejne produkty lecznicze zawierające ofloksacynę (do stosowania miejscowego) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE lub będą podlegać przyszłym procedurom związanym z dopuszczeniem do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w informacjach o produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu
w danym kraju**

Zmiany, które należy zawrzeć w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony oraz pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Tylko postaci do oczu

Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy poprawić w następujący sposób:

~~Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona u pacjentów, którym podawano krople do oczu zawierające ofloksacynę. Nie wykazano jednak związku przyczynowo-skutkowego.~~

- Punkt 4.8

W klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” należy dodać poniższe działania niepożądane z częstością występowania oznaczoną jako „częstość nieznana”:

- Punkt 4.8

Zespół Stevensa-Johnsona

Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaleca się również poniższą aktualizację:

- Punkt 4.8

Zaburzenia oka

[...]

Częstość nieznana: [...], **obrzęk okołoczołowy (w tym obrzęk powieki)**.

Zmiany, które należy zawrzeć w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony oraz pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Tylko postaci do oczu

4. Możliwe działania niepożądane

W punkcie ciężkie działanie niepożądane o nieznanym częstości występowania (której nie można określić na podstawie dostępnych danych) należy wprowadzić następujący tekst:

Podczas stosowania <nazwa leku> zgłaszano wystąpienie mogących zagrażać życiu wysypek skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), występujących początkowo w postaci czerwonych plamek lub owalnych plam na tułowi, często z pęcherzami po środku.

W punkcie lekkie działanie niepożądane o nieznanym częstości występowania (która nie można określić na podstawie dostępnych danych) należy wprowadzić jako działanie niepożądane obrzęk powieki, jak podano poniżej:

- Obrzęk wokół oczu (**w tym obrzęk powieki**)

Aneks III

Harmonogram wdrażania

Harmonogram wdrażania porozumienia

Przyjęcie porozumienia CMDh:	grudzień 2015 r. Spotkanie CMDh
Przekazanie tłumaczeń aneksów porozumienia właściwym organom krajowym:	30 stycznia 2016 r.
Wdrożenie porozumienia przez państwo członkowskie (przyjęcie zmian przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu):	30 marca 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para a ofloxacina (uso tópico), as conclusões científicas são as seguintes:

Durante o período de análise, foram recebidas cinco notificações de edema da pálpebra. Cumulativamente, foram identificados vinte casos de edema da pálpebra, sendo que quatro foram graves. Na maioria dos casos não-graves, os doentes referiram uma experiência de *dechallenge* positivo, assim como o início do evento no espaço de um a três dias após o tratamento com ofloxacina. Adicionalmente, o edema periorbital é uma reação adversa já identificada ao fármaco tendo em consideração a experiência pós-comercialização com ofloxacina. Deste modo, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC concluiu que existe evidência suficiente para suportar uma associação causal entre o edema da pálpebra e a ofloxacina (formulação oftálmica). Neste sentido, a secção 4.8 do resumo das características do medicamento deve ser atualizada de modo a incluir a reação adversa edema periorbital (incluindo edema da pálpebra) com frequência desconhecida.

Adicionalmente, foram notificados três casos de síndrome de Stevens-Johnson e um caso de necrólise epidérmica tóxica. A avaliação do efeito causal ao analisar a relação temporal, a plausibilidade biológica, a consistência e as explicações alternativas não suporta uma relação causal com o síndrome de Stevens-Johnson. O caso de literatura que notificou necrólise epidérmica tóxica apresentou uma manifestação clínica clássica e uma relação temporal com o tratamento com ofloxacina. Contudo, o doente tinha antecedentes de alergias com a utilização de fluoroquinolonas, os quais são uma contra-indicação para o tratamento com ofloxacina.

No entanto, dado que o síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são efeitos secundários conhecidos para a formulação sistémica de ofloxacina e uma vez que foram notificados casos, uma relação causal não pode ser completamente excluída. Por conseguinte, o PRAC recomenda a eliminação da informação relativa ao síndrome de Stevens-Johnson da secção 4.4, a qual não indica qualquer precaução relativamente à utilização, e a implementação de ambas as reações adversas, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, na secção 4.8 do resumo das características do medicamento, com frequência desconhecida.

Deste modo, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS(s), o PRAC considerou que as alterações na informação do produto dos medicamentos que contêm ofloxacina (formulação oftálmica), se justificam.

Relativamente às formulações oftálmicas contendo ofloxacina, não foram detetadas novas informações relevantes no que diz respeito à eficácia e segurança durante o período de análise. Assim, o perfil risco-benefício da ofloxacina (formulação oftálmica) permanece inalterado.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para a ofloxacina (uso tópico), o CMDh considera que o perfil risco-benefício do(s) medicamento(s) contendo como substância ativa a ofloxacina (uso tópico), permanece inalterado, mas sujeito às alterações propostas na informação do produto.

O CMDh recomenda que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado dos produtos no âmbito deste RPS de avaliação única devem ser alterados. Na mesma medida, os outros medicamentos contendo ofloxacina (uso tópico) que estão atualmente autorizados na UE ou aqueles objeto de futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do produto do(s) medicamento(s) autorizado(s) a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Apenas para a formulação oftálmica

Seção 4.4

Uma advertência deve ser revista do seguinte modo:

~~Foi notificada síndrome de Stevens-Johnson em doentes aos quais foram administradas gotas nos olhos contendo ofloxacina, embora não se tenha demonstrado qualquer nexo de causalidade.~~

- Seção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com uma frequência "desconhecida":

- Seção 4.8

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólise epidérmica tóxica

É também recomendada a seguinte atualização:

- Seção 4.8

Afeções oculares

[...]

Desconhecida: [...], **edema periorbital (incluindo edema da pálpebra)**.

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Apenas para a formulação oftálmica

4. Efeitos secundários possíveis

Em efeitos secundários graves, frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), deve ser implementada a seguinte redação:

Foram notificadas erupções cutâneas potencialmente fatais (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) com a utilização de <nome do medicamento>, manifestando-se inicialmente como manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, frequentemente com bolhas na parte central.

Em efeitos secundários não graves, frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), a reacção adversa ao fármaco inchaço da pálpebra, deve ser incluída do seguinte modo:

- Inchaço à volta dos olhos **(incluindo inchaço da pálpebra)**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2015
Envio das traduções às Autoridades Competentes Nacionais dos anexos do acordo:	30 de janeiro de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	30 de março de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ofloxacină (uz topic), concluziile științifice sunt următoarele:

Pe parcursul perioadei de raportare, s-au raportat cinci cazuri de edem palpebral. Cumulat, s-au identificat douăzeci de cazuri de edem palpebral, dintre care patru au fost grave. În majoritatea cazurilor care nu au fost grave, pacienții au raportat o experiență pozitivă în urma întreruperii administrării, precum și debutul evenimentului în decurs de o zi până la trei zile după tratamentul cu ofloxacină. În plus, edemul periorbital este o reacție adversă la medicament identificată deja pe baza experienței cu ofloxacină ulterior punerii pe piață. Prin urmare, având în vedere datele disponibile, PRAC a concluzionat că există suficiente dovezi pentru a susține o asociere cauzală între edemul palpebral și ofloxacină (forma farmaceutică oftalmică). Pct. 4.8 al rezumatului caracteristicilor produsului trebuie actualizat pentru a reflecta reacția adversă edem periorbital (inclusiv edem palpebral), cu o frecvență necunoscută.

Cumulat, au fost raportate trei cazuri de sindrom Stevens-Johnson și un caz de necroliză epidermică toxică. Evaluarea efectului cauzal prin examinarea relației temporale, plauzibilității biologice, consistenței și explicațiilor alternative nu susține o relație cauzală cu sindromul Stevens-Johnson. Cazul raportat în literatură cu necroliză epidermică toxică a prezentat o manifestare clinică clasică și o relație temporală cu tratamentul cu ofloxacină. Totuși, pacientul avea un istoric de alergii la utilizarea fluorochinolonei, o contraindicație a tratamentului cu ofloxacină.

Cu toate acestea, din moment ce sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică reprezintă reacții adverse cunoscute pentru forma farmaceutică sistemică a ofloxacinei și din moment ce au fost raportate cazuri, o relație cauzală nu poate fi complet exclusă. Prin urmare, PRAC recomandă ștergerea textului privind sindromul Stevens-Johnson de la punctul 4.4 care nu oferă nicio precauție de utilizare și implementarea ambelor reacții adverse la medicament (sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică) la pct. 4.8 al rezumatului caracteristicilor produsului, cu o frecvență necunoscută.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin ofloxacină (forma farmaceutică oftalmică) sunt justificate.

În ceea ce privește formele farmaceutice otice ale ofloxacinei, pe parcursul perioadei de raportare nu au existat observații noi relevante privind eficacitatea sau siguranța. Prin urmare, raportul beneficiu/risc pentru ofloxacină (forma farmaceutică otică) rămâne neschimbat.

CMDh este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

Motive pentru modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ofloxacină (uz topic), CMDh este de părere că raportul beneficiu/risc al medicamentelor conținând substanța activă ofloxacină (uz topic) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh ajunge la concluzia că autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru produsele vizate de această evaluare RPAS trebuie modificată (modificate). În măsura în care alte medicamente care conțin ofloxacină (uz topic) sunt autorizate în prezent în UE sau sunt supuse unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă modificarea corespunzătoare a acestor autorizații de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentul
(medicamentele) autorizat (autorizate) la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul care trebuie șters este ~~țăiat cu o linie~~)

Exclusiv pentru forma farmaceutică oftalmică

Pct. 4.4

Trebuie revizuită o atenționare după cum urmează:

~~**Sindromul Stevens-Johnson a fost raportat la pacienții cărora li s-au administrat picături oculare cu ofloxacină, deși nu a fost indicată nicio legătură causală.**~~

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe „Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat” cu o frecvență „necunoscută”:

- Pct. 4.8

Sindrom Stevens-Johnson

Necroliză epidermică toxică

Se recomandă și următoarea actualizare:

- Pct. 4.8

Tulburări oculare

[...]

Cu frecvență necunoscută: [...], **Edem periorbital (inclusiv edem palpebral)**.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul care trebuie șters este ~~țăiat cu o linie~~)

Exclusiv pentru forma farmaceutică oftalmică

4. Reacții adverse posibile

La reacții adverse grave, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), trebuie implementată următoarea formulare:

S-au raportat erupții la nivelul pielii cu potențial letal (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică) la utilizarea <medicament>, manifestându-se inițial sub formă de pete roșii asemănătoare unei tinte sau urme circulare pe trunchi, frecvent cu pustule centrale.

La reacții adverse ușoare cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) trebuie inclusă reacția adversă de tumefiere a pleoapelor, după cum urmează:

- Tumefiere în jurul ochilor **(inclusive tumefiere a pleoapelor)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	decembrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea către autoritățile naționale competente a traducerilor anexelor la acord:	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

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för ofloxacin (topisk användning) är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Under rapporteringsperioden inkom fem fallrapporter om ögonlocksödem. Totalt identifierades tjugo fall av ögonlocksödem av vilka fyra var allvarliga. I de flesta av de icke allvarliga fallen rapporterade patienterna en positiv dechallenge och biverkningarna satte in inom en till tre dagar efter behandlingen med ofloxacin. Enligt vad erfarenheterna efter marknadsföringen visar är periorbitalt ödem dessutom en redan känd biverkningsreaktion. Med beaktande av tillgängliga data ansåg PRAC därför uppgifterna vara tillräckliga för att stödja ett kausalt samband mellan ögonlocksödem och ofloxacin (oftalmisk formulering). Avsnitt 4.8 i produktresumén ska uppdateras så att den återger biverkningen "periorbitalt ödem" (inklusive ögonlocksödem) med okänd frekvens.

Totalt har tre fall av Stevens-Johnsons syndrom och ett fall av toxisk epidermal nekrolys rapporterats in. En utvärdering av den kausala effekten genom en bedömning av det temporära förhållandet, den biologiska sannolikheten, den logiska följderna och alternativa förklaringar stödjer inte ett kausalt förhållande mellan Stevens-Johnsons syndrom och produkten. Fallet i litteraturen som rapporterade toxisk epidermal nekrolys presenterade klassiska, kliniska manifestationer och ett temporärt förhållande med behandlingen med ofloxacin. Patienten hade dock en sjukdomshistoria med allergi och hade använt fluorokinolon, vilket är kontraindicerat vid behandling med ofloxacin.

Eftersom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys är kända biverkningar av den systemiska formuleringen av ofloxacin och eftersom det har rapporterats in fall kan ett kausalt förhållande dock inte helt avskrivas. Därför rekommenderar PRAC att texten om Stevens-Johnsons syndrom i avsnitt 4.4 som inte tar upp några försiktighetsåtgärder tas bort och båda biverkningarna, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, förs in i avsnitt 4.8 i produktresumén, med okänd frekvens.

Med hänsyn till de presenterade uppgifterna ansåg PRAC därför att ändringarna i produktinformationen till läkemedelsprodukter som innehåller ofloxacin (oftalmisk formulering) är befogade.

Vad beträffade ofloxacin i form av örondroppar inkom inga nya, relevanta fynd med avseende på effektivitet och säkerhet under rapporteringsperioden. Nyttå-riskbalansen för ofloxacin (örondroppar) förblir därför oförändrad.

CMDh instämmer med de vetenskapliga slutsatser som PRAC har dragit.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande(n) för försäljning

Med utgångspunkt från de vetenskapliga slutsatserna avseende ofloxacin (topisk användning) anser CMDh att nytta-riskbalansen hos läkemedelsprodukten/-produkterna som innehåller den aktiva substansen/substanserna ofloxacin (topisk användning) förblir föremål för föreslagna ändringar av produktinformationen.

CMDh tar ställning för att godkännande(n) för försäljning av de produkter som är föremål för denna enskilda, periodiska säkerhetsrapport ändras. I förlängningen av att ytterligare läkemedelsprodukter som innehåller ofloxacin (topisk användning) för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida förfaranden för godkännande i EU rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning också ska ändras.

Bilaga II

**Tillägg till produktinformationen till nationellt godkända
läkemedelsprodukter.**

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

Endast oftalmiska formuleringar

Avsnitt 4.4

Varningar ska revideras enligt följande:

~~Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats hos patienter som hade fått ögondroppar innehållande ofloxacin även om inget orsakssamband har kunnat påvisas.~~

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen "Hud och subkutan vävnad", med frekvensen "Ingen känd frekvens".

- Avsnitt 4.8

Stevens-Johnsons syndrom

Toxisk epidermal nekrolys

Även följande uppdatering rekommenderas:

- Avsnitt 4.8

Ögon

[...]

Ingen känd frekvens: [...], **Periorbitalt ödem (inklusive ögonlocksödem).**

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

Endast oftalmiska formuleringar

4. Eventuella biverkningar

Under allvarliga biverkningar, med frekvens Har rapporteras (förekommer hos ett okänt antal användare), ska följande text implementeras:

Potentiellt livhotande hudutslag (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har rapporterats med användning av <medicin> vilka först visar sig som rödaktiga, ringformade fläckar eller runda små fläckar, ofta med blåsor i mitten.

Under övriga biverkningar, med frekvens Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare) ska biverkningen "svullnad av ögonlocken" inkluderas enligt följande:

- Svullnad runt ögonen **(inklusive ögonlockssvullnad)**

Bilaga III

Tidsschema för implementeringen av detta beslut

Tidsschema för implementeringen av godkännandet

Införande av CMDh:s godkännande	<i>December 2015</i> CMDh-möte
Överlämnande av översättningarna av bilagorna till godkännandet till nationella kompetenta myndigheter:	<i>30 januari 2016</i>
Implementering av godkännandet i medlemsstaterna (innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in ändringen):	<i>30 mars 2016</i>

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ofloxacín (na topické používanie), sú vedecké závery výboru PRAC nasledujúce:

Počas hodnoteného obdobia bolo prijatých päť hlásení prípadov edému očného viečka. Kumulatívne bolo identifikovaných dvadsať prípadov edému očného viečka, z ktorých štyri boli závažné. Vo väčšine nezávažných prípadov pacienti hlásili pozitívne skúsenosti pri vysadení lieku, ako aj nástup účinku do jedného až troch dní po liečbe ofloxacínom. Okrem toho je periorbitálny edém už identifikovaný ako nežiaduca reakcia na liek na základe skúseností po uvedení ofloxacínu na trh. Preto s ohľadom na dostupné údaje, výbor PRAC dospel k záveru, že dôkaz je postačujúci na podporu príčinnej súvislosti medzi edémom očného viečka a ofloxacínom (očná lieková forma). Časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku je potrebné aktualizovať tak, aby uvádzala nežiaducu reakciu periorbitálny edém (vrátane edému očného viečka) s neznámou frekvenciou.

Kumulatívne boli hlásené tri prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a jeden prípad toxickej epidermálnej nekrolýzy. Vyhodnotenie príčinnej súvislosti pri skúmaní časového vzťahu, biologickej vierohodnosti, konzistentnosti a alternatívnych vysvetlení nepodporuje príčinný vzťah so Stevensovým-Johnsonovým syndrómom. Hlásenie prípadov toxickej epidermálnej nekrolýzy v literatúre predstavovalo klasické klinické potvrdenie a časový vzťah s liečbou ofloxacínom. Pacient však mal v anamnéze alergiu spojenú s používaním fluórochinolov, čo je kontraindikácia na liečbu ofloxacínom.

Keďže sú však Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza známe vedľajšie účinky na systémovú zmes ofloxacínu a keďže boli hlásené prípady, príčinný vzťah nemožno úplne vylúčiť. Výbor PRAC preto odporúča odstrániť znenie týkajúce sa Stevensovho-Johnsonovho syndrómu z časti 4.4, ktoré neuvádza žiadne bezpečnostné opatrenia na používanie a začleniť nežiaduce reakcie na liek – Stevensov-Johnsonov syndróm aj toxickú epidermálnu nekrolýzu do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku s neznámou frekvenciou.

Preto vzhľadom na údaje uvedené v správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich ofloxacín (očná lieková forma) sú oprávnené.

V súvislosti s ušnými liekovými formami obsahujúcimi ofloxacín, nie sú k dispozícii žiadne nové príslušné zistenia týkajúce sa účinnosti alebo bezpečnosti počas hodnoteného intervalu. Preto rovnováha medzi prínosom a rizikom ofloxacínu (ušnej liekovej formy) zostáva nezmenená.

Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (pre lieky na humánne použitie, CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody pre zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ofloxacín (na topické používanie) CMDh dospela k názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúcich účinnú látku ofloxacín (na topické používanie) je nezmenený s výhradou navrhovaných zmien v písomnej informácii o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov v rozsahu tohto jednotného hodnotenia PSUR, majú byť zmenené.. Keďže sú ďalšie lieky obsahujúce ofloxacín (na topické používanie) v súčasnosti schválené v EÚ alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ, CMDh odporúča, aby sa tieto rozhodnutia o registrácii príslušne zmenili.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Zmeny a doplnenia, ktoré majú byť zahrnuté v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text **je podčiarknutý a napísaný tučným písmom**, odstránený text je ~~prečiarknutý~~)

Len očná lieková forma

Časť 4.4

Upozornenie je potrebné zmeniť takto:

~~**U pacientov, ktorým boli podávané očné kvapky obsahujúce ofloxacin, bol hlásený Stevens-Johnsonov syndróm, hoci nebola preukázaná žiadna príčinná súvislosť.**~~

- Časť 4.8

Pod triedy orgánových systémov (SOC) „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ je potrebné pridať tiež nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

- Časť 4.8

Stevensov-Johnsonov syndróm

Toxická epidermálna nekrolýza

Odporúča sa tiež táto aktualizácia:

- Časť 4.8

Poruchy oka

[...]

Neznáme: [...], **Periorbitálny edém (vrátane edému očného viečka)**.

Zmeny a doplnenia, ktoré majú byť zahrnuté v príslušných častiach písomnej informácie pre používateľa (nový text **je podčiarknutý a napísaný tučným písmom**, odstránený text je ~~prečiarknutý~~)

Len očná lieková forma

4. Možné vedľajšie účinky

Medzi závažné vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (nemožno odhadnúť z dostupných údajov) je potrebné zahrnúť nasledujúce znenie:

V súvislosti s užívaním <lieku> boli hlásené potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza), ktoré sa spočiatku javili ako červené terčovité body alebo kruhové škvrny, často so stredovým plúzgierom na trupe.

Medzi nezávažné vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) je potrebné doplniť informáciu o nežiaducej reakcii na liek, opuch očného viečka, takto:

– opuch okolo očí (**vrátane opuchu očných viečok**)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tejto dohody

Prijatie dohody s CMDh:	December 2015 zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	30. januára 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. marca 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ofloksacin (topikalna uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V obdobju poročanja je bilo prejetih pet poročil o primeru edema veke. Skupaj je bilo ugotovljenih 20 primerov edema veke, pri čemer so bili štirje primeri resni. V večini manj resnih primerov so bolniki poročali o izboljšanju stanja po prekinitvi uporabe ofloksacina in pojavu edema v enem do treh dneh po zdravljenju z ofloksacinom. Poleg tega je periorbitalni edem že ugotovljen neželeni učinek ofloksacina na podlagi izkušenj z uporabo ofloksacina po pridobitvi dovoljenja za promet. Zato je odbor PRAC ob upoštevanju razpoložljivih podatkov sklenil, da obstajajo zadostni dokazi za potrditev vzročne povezanosti med edemom veke in ofloksacinom (farmacevtska oblika za oko. Poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila bi bilo treba posodobiti in vključiti neželeni učinek, tj. periorbitalni edem (vključno z edemom veke), pri čemer njegova pogostnost ni znana.

Skupaj so poročali o treh primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in enem primeru toksične epidermalne nekrolize. Ocena vzročnega učinka pri raziskovanju časovne povezave, biološke verjetnosti, skladnosti in alternativnih razlag ne podpira vzročne povezanosti s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru iz literature, v katerem so poročali o toksični epidermalni nekrolizi, so bili predstavljeni klasični klinični simptomi in časovna povezava z zdravljenjem z ofloksacinom. Vendar je bolnik v preteklosti že imel alergijsko reakcijo zaradi uporabe fluorokinolonov, kar je kontraindikacija za zdravljenje z ofloksacinom.

Ker pa sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza znana neželena učinka pri sistemski uporabi ofloksacina in so o teh primerih tudi poročali, ni mogoče v celoti izključiti vzročne povezanosti. Zato odbor PRAC priporoča črtanje besedila v zvezi s Stevens-Johnsonovim sindromom v poglavju 4.4, ki ne določa previdnostnih ukrepov za uporabo, in vključitev obeh neželenih učinkov, tj. Stevens-Johnsonovega sindroma ter toksične epidermalne nekrolize, v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila z neznano pogostnostjo.

Zato je odbor PRAC glede na podatke, predstavljene v pregledanih poročilih PSUR, menil, da so bile spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo ofloksacin (farmacevtska oblika za oko), upravičene.

V zvezi z ofloksacinom v farmacevtskih oblikah za uho ni bilo novih pomembnih ugotovitev glede učinkovitosti ali varnosti med intervalom poročanja. Zato ostaja razmerje med tveganji in koristmi za ofloksacin (farmacevtska oblika za uho) nespremenjeno.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ofloksacin (topikalna uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje zdravilno učinkovino ofloksacin (topikalna uporaba), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo ofloksacin (topikalna uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe 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 v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Le za farmacevtsko obliko za oko

Poglavje 4.4

Opozorilo bi bilo treba revidirati, kot sledi:

~~Pri bolnikih, ki so prejeli kapljice za oko, ki vsebujejo ofloksacin, so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu, čeprav ni bila ugotovljena vzročna povezava.~~

- Poglavje 4.8

V okviru organskega sistema »Bolezni kože in podkožja« bi bilo treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostjo »neznana«:

- Poglavje 4.8

Stevens-Johnsonov sindrom

toksična epidermalna nekroliza

Priporoča se tudi naslednja posodobitev:

- Poglavje 4.8

Očesne bolezni

[...]

Neznana: [...], **periorbitalni edem (vključno z edemom vek)**.

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

Le za očesno formulacijo

4. Možni neželeni učinki

V besedilo o resnih neželenih učinkih z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) bi bilo treba vključiti naslednje besedilo:

V zvezi z uporabo <zdravila> so poročali o potencialno smrtno nevarnih kožnih izpuščajih (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza), ki se sprva pojavijo kot rdečkaste pike, ki spominjajo na tarče, ali okrogle lise, pogosto z mehurji na sredini.

V besedilo o manj resnih neželenih učinkih z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) bi bilo treba vključiti neželeni učinek zaradi zdravila, tj. otekanje vek, kot sledi:

– otekanje okrog oči **(vključno z otekanjem vek)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

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