

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη λεβοφλοξασίνη (εκτός από το κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λεβοφλοξασίνη για συστηματική χρήση (κωδικός ATC J01MA12)

- DRESS: Με βάση δεδομένα από συγκεντρωτικούς πίνακες, διαπιστώνεται μία σταθερή συσσώρευση περιστατικών DRESS κατά τη χρήση λεβοφλοξασίνης. Το LMS αξιολόγησε δυο καλά τεκμηριωμένα περιστατικά DRESS από τη βιβλιογραφία ως έχοντα πιθανή αιτιώδη σχέση με τη χρήση λεβοφλοξασίνης, καθώς ο χρόνος έως την εμφάνιση είναι συμβατός, σημειώθηκε υποχώρηση μετά τη διακοπή του φαρμάκου και το DRESS δεν είναι πιθανό να οφείλεται σε άλλα φάρμακα. Επιπλέον, από τα 72 σχετιζόμενα με DRESS περιστατικά που εντοπίστηκαν στη βάση δεδομένων ασφαλείας των KAK, 58 περιστατικά DRESS αξιολογήθηκαν από το LMS ως έχοντα πιθανή αιτιώδη σχέση με τη λεβοφλοξασίνη, κυρίως λόγω συμβατού χρόνου έως την εμφάνιση. Το DRESS αναφέρεται στις πληροφορίες του προϊόντος (ΠΧΠ και ΦΟΧ) άλλων φθοριοκινολονών, συγκεκριμένα της σιπροφλοξασίνης και της νορφλοξασίνης, και στις δύο στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές». Απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (ΠΧΠ και ΦΟΧ) της λεβοφλοξασίνης για συστηματική χρήση ώστε να αναφέρεται το DRESS σύμφωνα με τη διατύπωση που συνιστούν οι Οδηγίες για τις SCAR. Βάσει των αθροιστικών δεδομένων έκθεσης σε κλινικές μελέτες που διατίθενται από τον KAK Sanofi, η συχνότητα του συμβάντος μπορεί να εκτιμηθεί ως σπάνια.
- SIADH: Από τα 17 περιστατικά που εντοπίστηκαν στην παγκόσμια βάση δεδομένων ασφαλείας των KAK, 2 καλά τεκμηριωμένα περιστατικά (και στα δύο σημειώθηκε επανεμφάνιση κατά την επανέναρξη του φαρμάκου) αξιολογήθηκαν ως έχοντα πιθανή αιτιώδη σχέση με τη χρήση της λεβοφλοξασίνης και 5 ως έχοντα ενδεχόμενη αιτιώδη σχέση. Επιπλέον, σε 1 περιστατικό στη βιβλιογραφία θεωρείται ενδεχόμενη η αιτιολογική σχέση της λεβοφλοξασίνης με την ανάπτυξη SIADH. Πρόσφατα, και στο πλαίσιο της PSUSA για τη σιπροφλοξασίνη για συστηματική χρήση (PSUSA/00000775/201801), η PRAC συνέστησε την επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ της σιπροφλοξασίνης για να προστεθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια «σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης» (SIADH) στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές», με ανάλογη επικαιροποίηση του ΦΟΧ. Επιπλέον, υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές που δείχνουν ότι η μοξιφλοξασίνη είναι πολύ πιθανό να έχει αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση SIADH. Απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (ΠΧΠ και ΦΟΧ) της λεβοφλοξασίνης για συστηματική χρήση προκειμένου να αναφέρεται το SIADH. Βάσει των αθροιστικών δεδομένων έκθεσης σε κλινικές μελέτες που διατίθενται από τον KAK Sanofi, η συχνότητα του συμβάντος μπορεί να εκτιμηθεί ως σπάνια.
- Εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα: Από τα 28 περιστατικά με τον PT «φαρμακευτικό εξάνθημα» και τον PT «εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα» που εντοπίστηκαν στη βάση δεδομένων ασφαλείας του KAK Terapia, το LMS θεωρεί 4 περιστατικά εντοπισμένου φαρμακευτικού εξανθήματος ως έχοντα πιθανή αιτιολογική σχέση με τη χρήση λεβοφλοξασίνης (και στα 4 περιστατικά σημειώθηκε επανεμφάνιση κατά την επανέναρξη του φαρμάκου) και 2 ως έχοντα ενδεχόμενη αιτιολογική σχέση. Επιπλέον, το LMS διεξήγαγε έρευνα στο EVDAS χρησιμοποιώντας τον PT «εντοπισμένο εξάνθημα» και εντόπισε 24 περιστατικά συνολικά. Από αυτά, 10 θεωρούνται από το LMS ως έχοντα πιθανή αιτιολογική σχέση με τη χρήση λεβοφλοξασίνης (σε 7 περιστατικά σημειώθηκε

επανεμφάνιση κατά την επανέναρξη του φαρμάκου) και 13 ως έχοντα ενδεχόμενη αιτιολογική σχέση. Δικαιολογείται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος (ΠΧΠ και ΦΟΧ) της λεβοφλοξασίνης για συστηματική χρήση προκειμένου να αναφέρεται το εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα. Βάσει των αθροιστικών δεδομένων έκθεσης σε κλινικές μελέτες που διατίθενται από τον ΚΑΚ Sanofi, η συχνότητα του συμβάντος μπορεί να εκτιμηθεί ως σπάνια.

Λεβοφλοξασίνη για τοπική οφθαλμική χρήση (κωδικός ATC S01AE05)

Μετά την επανεξέταση αναφορών που σχετίζονται με διαταραχές των τενόντων, επί του παρόντος δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιολογική σχέση της λεβοφλοξασίνης για τοπική οφθαλμική χρήση. Δεδομένου ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση της λεβοφλοξασίνης για τοπική οφθαλμική χρήση στον ευάλωτο πληθυσμό, δικαιολογείται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος τονίζοντας ότι η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη για τοπική οφθαλμική χρήση θα πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση του πρώτου σημείου φλεγμονής στους τένοντες, όπως αναφέρεται στις πληροφορίες του προϊόντος άλλων φθοριοκινολονών για τοπική οφθαλμική χρήση.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη λεβοφλοξασίνη (εκτός από το κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λεβοφλοξασίνη (εκτός από το κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβοφλοξασίνη (εκτός από το κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και ο αιτών/οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη το παρόν συμπέρασμα της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Λεβοφλοξασίνη για συστηματική χρήση (κωδικός ATC J01MA12)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να αναθεωρηθεί η προειδοποίηση ως εξής:

Σοβαρές φυσαλιδώδεις αντιδράσεις

Περιπτώσεις σοβαρών φυσαλιδώδων δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί με τη λεβοφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνήσουν άμεσα με τον ιατρό τους πριν από τη συνέχιση της θεραπείας σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων στο δέρμα και/ή στους βλεννογόνους.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένων της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN: επίσης γνωστή ως σύνδρομο Lyell), του συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και του συνδρόμου αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί με τη λεβοφλοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά. Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η λεβοφλοξασίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής θεραπείας. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση, όπως SJS, TEN ή DRESS, με τη χρήση λεβοφλοξασίνης, δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

- Παράγραφος 4.8

Θα πρέπει να προστεθεί η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια(ες):

SOC: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σπάνιες: [...] **Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (βλ. παράγραφο 4.4), Εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα**

SOC: **Ενδοκρινικές διαταραχές**

Σπάνιες: **Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <ονομασία προϊόντος>

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν:

- Έχετε ποτέ εμφανίσει σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φλυκταίνωση και/ή έλκη στο στόμα μετά από λήψη λεβοφλοξασίνης.

[...]

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση λεβοφλοξασίνης.

- Το SJS/η TEN μπορεί να εμφανιστούν αρχικά ως ερυθρές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες συχνά με φλύκταινες στο κέντρο στον κορμό. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν έλκη στο στόμα, το φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια (ερυθρά και πρησμένα μάτια). Πριν από αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα συχνά εμφανίζονται πυρετός και/ή γριππώδη συμπτώματα. Τα εξανθήματα μπορεί να εξελιχθούν σε εκτεταμένο ξεφλούδισμα του δέρματος και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές ή μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Το DRESS εμφανίζεται αρχικά με γριππώδη συμπτώματα και εξάνθημα στο πρόσωπο, στη συνέχεια ως εκτεταμένο εξάνθημα με υψηλό πυρετό, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε εξετάσεις αίματος και αυξημένο αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και διογκωμένους λεμφαδένες

Εάν εμφανίσετε σοβαρό εξάνθημα ή κάποιο άλλο από αυτά τα δερματικά συμπτώματα, σταματήστε τη λήψη της λεβοφλοξασίνης και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλός πυρετός, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογικές αιματολογικές τιμές (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος (αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, που είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο φαρμακευτικής υπερευαισθησίας). Βλ. επίσης παράγραφο 2.
- Σύνδρομο που σχετίζεται με μειωμένη απέκκριση ύδατος και χαμηλά επίπεδα νατρίου (SIADH)

[...]

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

- ~~Σοβαρά δερματικά εξανθήματα που μπορεί να περιλαμβάνουν φλυκταίνωση ή ξεφλούδισμα του δέρματος γύρω από τα χείλη, τα μάτια, το στόμα, τη μύτη και τα γεννητικά όργανα~~
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικές πλάκες συχνά με φλύκταινες στο κέντρο στον κορμό, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, το φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια, ενώ μπορεί να προηγείται η εμφάνιση πυρετού και γριππωδών συμπτωμάτων. Βλ. επίσης παράγραφο 2.

[...]

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή διαρκεί για περισσότερες από μερικές ημέρες:

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

[...]

Σαφώς οριοθετημένες ερυθματώδεις πλάκες με/χωρίς φλυκταίνωση, οι οποίες εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες από τη χορήγηση της λεβοφλοξασίνης και θεραπεύονται με μεταφλεγμονώδη υπολειμματική υπέρχρωση. Συνήθως επανεμφανίζονται στο ίδιο σημείο του δέρματος ή του βλεννογόνου κατά την επόμενη έκθεση στη λεβοφλοξασίνη

Λεβοφλοξασίνη για τοπική οφθαλμική χρήση (κωδικός ATC S01AE05)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4:

Φλεγμονή και ρήξη τένοντα μπορεί να εμφανιστεί κατά τη συστηματική θεραπεία με φθοριοκινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και η θεραπεία με το [ονομασία προϊόντος] θα πρέπει να διακόπτεται με το πρώτο σημείο φλεγμονής τένοντα (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράγραφος 4.8 (κάτω από τον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών):

Σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με φθοριοκινολόνες έχει αναφερθεί ρήξη τένοντα του ώμου, του χεριού, του Αχιλλείου τένοντα ή άλλων τενόντων, η οποία χρειάστηκε χειρουργική αποκατάσταση ή οδήγησε σε παρατεταμένη αναπηρία. Οι μελέτες και η μετεγκριτική εμπειρία με συστηματικές κινολόνες δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των ρήξεων ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, ιδίως στους γηριατρικούς ασθενείς καθώς και σε τένοντες που υποβάλλονται σε υψηλή καταπόνηση, όπως ο Αχιλλεύς τένοντας (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Οίδημα και ρήξη τένοντα έχει εμφανιστεί σε άτομα που λαμβάνουν φθοριοκινολόνες από το στόμα ή ενδοφλεβίως, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σταματήστε τη λήψη του [Ονομασία προϊόντος] εάν εμφανίσετε πόνο ή οίδημα στους τένοντες (τενοντίτιδα).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	13 Ιουλίου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Σεπτεμβρίου 2019