



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 June 2015
EMA/517095/2015
Procedure Management and Committees Support

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

Active substance: prulifloxacin

Procedure no.: PSUSA/00002569/201410



Annex I

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for prulifloxacin, the scientific conclusions are as follows:

Two cases of pseudomembranous colitis occurred in the overall marketing experience. In the interval period one case of lower gastrointestinal haemorrhage has been reported and clostridium difficile-associated disease (CDAD) could not be excluded. Taking into account that CDAD is considered as an important identified risk for antibiotic agents, especially for broad spectrum agents like fluoroquinolones and as it has also been upgraded by the MAH as an important identified risk the PRAC considered that a warning on CDAD should be added in section 4.4 and pseudomembranous colitis should be included as an adverse event in section 4.8 of the SmPC .

In addition, based on the cumulative data presented in the PSUR including fluoroquinolones class effects, the PRAC agreed that the adverse events lip oedema, face oedema, angioedema, dyspnoea, paraesthesia, tremor and tachycardia should also be included in section 4.8 of the SmPC with a frequency "unknown" at this stage.

Therefore, in view of available data regarding Clostridium difficile-associated disease / pseudomembranous colitis, lip oedema, face oedema, angioedema, dyspnoea, paraesthesia, tremor and tachycardia the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing prulifloxacin were warranted.

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

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for prulifloxacin the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance prulifloxacin is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing prulifloxacin 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 products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

A warning should be added as follows:

Clostridium difficile-associated disease

Diarrhoea, particularly if severe, persistent and/or bloody, during or after treatment with prulifloxacin (including several weeks after treatment), may be symptomatic of Clostridium difficile-associated disease (CDAD). CDAD may range in severity from mild to life threatening, the most severe form of which is pseudomembranous colitis (see section 4.8). It is therefore important to consider this diagnosis in patients who develop serious diarrhoea during or after treatment with prulifloxacin. If CDAD is suspected or confirmed, ongoing treatment with antibacterial agents, including prulifloxacin, should be stopped immediately and appropriate treatment initiated without delay. Anti-peristaltic medicinal products are contraindicated in this clinical situation. Furthermore, appropriate infection control measures should be undertaken to reduce the risk of transmission.

The following text in this section should therefore be deleted as follows:

~~Treatment with antimicrobial agents, including quinolones, may cause the appearance of pseudomembranous colitis. Therefore, it is important to consider the possibility of diarrhoea subsequent to the administration of antimicrobial agents.~~

- Section 4.8

[...]

The following adverse reactions have been also reported (incidence not known): anaphylactic/anaphylactoid reaction including angioedema, dyspnoea, Stevens-Johnson syndrome, hypoglycaemia, hypoeasthesia, paraesthesia, tremor, dermatitis due to drugs, rhabdomyolysis, phototoxicity, tachycardia, pseudomembranous colitis.

[...]

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

2. BEFORE YOU TAKE [brand name]

While taking [brand name]

Diarrhoea may develop while you are taking antibiotics, including [brand name], or even several weeks after you have stopped taking them. If it becomes severe or persistent or you notice that your stool contains blood or mucus, **stop taking [brand name] immediately and consult your doctor.** Do not take medicines that stop or slow down bowel movements.

[...]

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

[...]

Frequency not known (cannot be estimated from the available data): anaphylactic/anaphylactoid reaction including angioedema (symptoms of which can include lip oedema, face oedema), dyspnoea, Stevens-Johnson syndrome, hypoglycaemia, hypoaesthesia, paraesthesia, tremor, dermatitis due to drugs, rhabdomyolysis, phototoxicity, tachycardia, pseudomembranous colitis.

[...]

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	June 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	8 August 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 October 2015

Приложение I

**Научни заключения на координационната група за взаимно признаване
и децентрализирани процедури за хуманна употреба (CMDh) и
основания за изменение на условията за разрешителни за търговия**

Научни заключения

Като се вземе предвид доклада на PRAC (Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност) за оценка на актуализираните доклади за безопасността на пациентите (АДБП) за прулифлоксацин, научните заключения са следните:

Два случая на псевдомембранозен колит е имало в цялостния маркетингов опит. В промеждутъка от време е докладван един случай на по-нисък стомашно-чревен кръвоизлив и *clostridium difficile*-асоциираната болест (CDAD) не може да се изключи. Като се има предвид, че CDAD се счита за важен идентифициран риск за антибиотични средства, особено за широк спектър от агенти като флуорохинолони и тъй като също е квалифицирана от МАН като важен идентифициран риск, PRAC (Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност) счита, че предупреждението за CDAD трябва да се добави в раздел 4.4 и псевдомембранозният колит трябва да бъде включен като нежелан резултат в раздел 4.8 на кратката характеристика на продукта.

В допълнение, въз основа на натрупаните данни, представени в актуализирания доклад за безопасността на пациентите (АДБП), включително ефектите от флуорохинолони, PRAC е приела, че нежеланите резултати като оток на устните, оток на лицето, ангиоедем, диспнея, парестезии, тремор и тахикардия, също трябва да бъдат включени в раздел 4.8 на кратката характеристика на продукта с "неизвестна" честота на този етап.

Следователно, с оглед на наличните данни относно *clostridium difficile*-асоциирана болест / псевдомембранозен колит, оток на устните, оток на лицето, ангиоедем, диспнея, парестезия, тремор и тахикардия, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи прулифлоксацин са оправдани.

CMDh е съгласна с научните заключения, направени от PRAC.

Основания, препоръчващи изменението на условията за разрешителните за търговия

Въз основа на научните заключения за прулифлоксацин, CMDh е на мнение, че съотношението полза-риск на лекарствения продукт, съдържащ активното вещество прулифлоксацин е благоприятно при спазване на предложените промени в информацията за продукта.

CMDh е стигнала до мнението, че разрешителните за продажба на продуктите, включени в тази оценка на АДБП трябва да се променят. До степента, до която допълнителните лекарствени продукти, съдържащи прулифлоксацин в момента са разрешени в ЕС или подлежат на бъдещи разрешителни процедури в ЕС, CMDh препоръчва тези разрешителни за търговия да бъдат съответно променени.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на национално разрешените лекарствени продукти

Измененията трябва да бъдат включени в съответните раздели на кратката характеристика на продукта

- Раздел 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Clostridium difficile-асоциирана болест

Диарията, особено ако е тежка, продължителна и/или кървава, по време на или след лечение с прулифлоксацин (включително няколко седмици след лечението), може да бъде симптом за clostridium difficile-асоциираната болест (CDAD). CDAD може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща, най-тежката форма на която е псевдомембранозния колит (виж раздел 4.8). Ето защо е важно тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развиват сериозна диария по време на или след лечение с прулифлоксацин. Ако има съмнение или е потвърдена CDAD, текущото лечение с антибактериални средства, включително прулифлоксацин, трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение без отлагане. Анти-перисталтичните лекарствени продукти са противопоказни в тази клинична ситуация. Освен това, следва да се предприемат подходящи мерки за контролиране на инфекцията с цел намаляване на риска от предаване.

Затова следният текст в този раздел трябва да се заличи:

~~Лечението с антимикробни агенти, включително хинолони, може да предизвика появата на псевдомембранозен колит. Поради тази причина е важно да се вземе предвид възможността за диария след приложението на антимикробни агенти.~~

- Раздел 4.8

[...]

Докладвани са и следните нежелани реакции (честотата не е известна): анафилактични/анафилактоидни реакции включително ангиоедем, диспнея, синдром на Стивънс-Джонсън, хипогликемия, хипестезия, парестезия, тремор, дерматит, поради лекарства, рабдомиолиза, фототоксичност, тахикардия, псевдомембранозен колит.

[...]

Измененията трябва да бъдат включени в съответните раздели на листовката

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ [търговска марка]

Докато приемате [търговска марка]

Може да се появи диария, докато приемате антибиотици, включително [търговска марка] или дори няколко седмици след като сте спрели да ги приемате. Ако стане тежка или продължителна, или ако забележите, че изпражненията Ви съдържат кръв или слуз, **спрете приема на [търговска марка] незабавно и се консултирайте с Вашия лекар. Не приемайте лекарства, които спират или забавят движението на червата.**

[...]

4. ВЪЗМОЖНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

[...]

С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни): анафилактични/анафилактоидни реакции включително ангиодем (симптоми, които могат да включват оток на устните, оток на лицето), диспнея, Синдром на Стивънс-Джонсън, хипогликемия, хипестезия, парестезия, тремор, дерматит, поради лекарства, рабдомиолиза, фототоксичност, тахикардия, псевдомембранозен колит.

[...]

Приложение III

График за прилагане на становището

График за прилагане на споразумението

Приемане на споразумението на CMDh:	Среща на CMDh през юни 2015 г.
Предаване на преводите на приложенията към споразумението на националните компетентни органи:	8 август 2015 г.
Прилагане на споразумението от държавите-членки (вносяне на изменението от притежателя на разрешението за търговия):	7 октомври 2015 г.

Příloha I

CMDh vědecké závěry a zdůvodnění pro změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na závěry farmakovigilančního výboru PRAC týkající se hodnocení PSUR (pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti léčivých přípravků) k léčivé látce prulifloxacin došla skupina CMDh k následujícím vědeckým závěrům, s nimiž souhlasí:

V postmarketinogovém období se vyskytly dva případy pseudomembranózní kolitidy. V období hodnoceném v PSUR byl nahlášen jeden případ krvácení do dolní části gastrointestinálního traktu, u kterého nelze vyloučit střevní infekce spojená s *Clostridium difficile* (CDAD). Vzhledem k tomu, že CDAD je považována za významné identifikované riziko u antibiotik, zejména u širokospektrých látek jako jsou fluorochinolony a CDAD byla také vyhodnocena MAHem jako významné identifikované riziko, PRAC dospěl k závěru, že upozornění ohledně CDAD má být přidáno do bodu 4.4 a pseudomembranózní kolitida má být zahrnuta jako nežádoucí účinek do bodu 4.8 SmPC.

Dále, na základě kumulativních údajů uvedených v PSUR včetně tzv. „class effects“ ve skupině fluorochinolonů, PRAC doporučil, že nežádoucí účinky otok rtů, otok obličeje, angioedém, dušnost, parestezie, třes a tachykardie mají být také zahrnuty do bodu 4.8 SmPC s četností „není známo“.

Proto tedy, vzhledem k dostupným údajům o infekcích spojených s *Clostridium difficile*/pseudomembranózní kolitidě, otoku rtů, otoku obličeje, angioedému, dušnosti, parestezie, třesu a tachykardie, PRAC došel k závěru, že jsou nezbytné změny údajů o léčivých přípravcích s obsahem prulifloxacinu.

Zdůvodnění pro doporučení ke změně registrace

Na základě vědeckých závěrů pro prulifloxacin je CMDh toho názoru, že poměr přínosů a rizika u léčivých přípravků s obsahem prulifloxacinu je příznivý pod podmínkou, že v textech doprovázejících léčivé přípravky budou provedeny navrhované změny.

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

Příloha II

Doplnění informací o přípravku pro léčivé přípravky schválené národními procedurami

Dodatky, které mají být zahrnuty do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.4

Má být přidáno následující upozornění:

Onemocnění způsobená patogenem *Clostridium difficile*

Průjem, zejména těžký, přetrvávající a/nebo s příměsí krve, v průběhu nebo po ukončení léčby prulifloxacinem (i několik týdnů po ukončení léčby), může být příznakem infekce spojené s *Clostridium difficile* (CDAD). Závažnost onemocnění způsobených *C. difficile* se může pohybovat od mírné formy až po život ohrožující, nejzávažnější formou je pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů s těžkým průjmem během léčby prulifloxacinem nebo po jejím ukončení. Je-li podezření na pseudomembranózní kolitidu, je nutno ihned ukončit léčbu prulifloxacinem a bez prodlení poskytnout pacientovi terapii vhodnými antibiotiky. Přípravky inhibující peristaltiku jsou v tomto stavu přísně kontraindikovány. Dále mají být zavedena příslušná opatření pro zvládnutí infekce, aby se snížilo riziko přenosu.

Následující text je třeba z této části odstranit:

~~Léčba antimikrobiálními prostředky, včetně antibiotik blokujících replikaci DNA, může způsobit objevení se pseudomembránové kolitidy. Proto je tedy důležité zvážit možnost průjmu po podání antimikrobiálních prostředků.~~

- Bod 4.8

[...]

Byly také hlášeny následující nežádoucí účinky (s frekvencí *není známo*): anafylaktická/anafylaktoidní reakce včetně angioedému, dušnost, Stevens-Johnsonův syndrom, hypoglykemie, hypestezie, parestezie, třes, léková dermatitida, rhabdomyolýza, fototoxicita, tachykardie, pseudomembranózní kolitida.

[...]

Dodatky, které mají být zahrnuty do příslušných bodů příbalové informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat

Při užívání [přípravek X]

V průběhu užívání antibiotik, včetně [název značky], nebo i několik týdnů po ukončení jejich užívání, se může objevit průjem. Pokud se průjem stane závažným nebo přetrvává, nebo si povšimnete, že vaše stolice obsahuje krev nebo hlen, **ihned přestaňte [název značky] užívat a porad'te se se svým lékařem.** Neužívejte léky, které zastavují nebo zpomalují pohyby střev.

[...]

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

[...]

Četnost není známo (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická/anafylaktoidní reakce včetně angioedému (jehož příznaky mohou zahrnovat otok rtů a otok obličeje), dušnost, Stevens-Johnsonův syndrom (postižení sliznic dutiny ústní, spojivek, pohlavních orgánů), hypoglykemie (snížená hladina glukosy v krvi, hypestezie (snížená citlivost), parestezie (porucha čítí jako brnění, mravenčení apod.), třes, léková dermatitida (alergická kožní reakce na podávání léků), rhabdomyolýza (rozpad svalů), fototoxicita (zvýšená citlivost kůže na slunce), tachykardie (zrychlená srdeční akce), pseudomembranózní kolitida (zánět tlustého střeva).

[...]

[...]

Příloha III

Harmonogram pro implementaci dohody

Harmonogram pro implementaci dohody

Schválení dohody CMDh:	Červen 2015, schůze CMDh
Zaslání přeložených příloh této dohody příslušným národním autoritám:	8. srpen 2015
Implementace dohody členskými státy (předložení změny držiteli rozhodnutí o registraci):	7. říjen 2015

Bilag I

**Det Europæiske Lægemiddelagenturs (CMDh) videnskabelige konklusioner
og grundlaget for ændring af betingelserne for tilladelse til markedsføring**

Videnskabelige konklusioner

På baggrund af vurderingerne i rapporten fra PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) om periodisk sikkerhedsopdatering (PSUR) for prulifloxacin, er de videnskabelige konklusioner følgende:

To tilfælde af pseudomembranøs colitis har fundet sted i løbet af den samlede tid, som prulifloxacin har været markedsført. I perioden er et tilfælde af lavere gastrointestinal blødning blevet rapporteret, og clostridium difficile-associeret sygdom (CDAD) kunne ikke udelukkes. Under hensyntagen til, at CDAD betragtes som en vigtig identificeret risiko for antibiotiske midler, især for bredspektrede midler som fluoroquinoloner, og sygdommen også er blevet opgraderet af indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) som en vigtig identificeret risiko, har PRAC vurderet, at en advarsel om CDAD skal tilføjes afsnit 4.4, og pseudomembranøs colitis skal medtages som en bivirkning i afsnit 4.8 i produktresuméet.

Desuden, baseret på de kumulative data i den periodiske sikkerhedsopdatering, herunder virkningerne for klassen som indeholder fluoroquinoloner, er PRAC enige om, at bivirkningerne læbeødem, ansigtsødem, angioødem, dyspnø, paræstesi, tremor og takykardi også bør indgå i afsnit 4.8 i produktresuméet med frekvensen "ukendt" på nuværende tidspunkt.

På baggrund af de tilgængelige data angående clostridium difficile-associeret sygdom/pseudomembranøs colitis, læbeødem, ansigtsødem, angioødem, dyspnø, paræstesier, tremor og takykardi besluttede PRAC, at det er nødvendigt med ændringer i produktoplysningerne for lægemiddelprodukter, som indeholder prulifloxacin.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Grundlaget for anbefalingen af ændringerne i betingelserne for tilladelse til markedsføring

På baggrund af de videnskabelige konklusioner angående prulifloxacin er CMDh af den opfattelse, at de foreslåede ændringer i produktinformation er gunstige for benefit/risk-forholdet for medicinalprodukter, som indeholder det aktive stof prulifloxacin.

CMDh har den holdning, at tilladelserne til markedsføring af produkter, som falder inden for denne enkelte PSUR's vurdering skal ændres. I det omfang, at yderligere lægemidler, som indeholder prulifloxacin, i øjeblikket er godkendt i EU, eller undergår procedurer i EU med henblik på fremtidig tilladelse til markedsføring, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser varieres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for nationalt tilladte lægemiddelprodukter

Ændringerne skal medtages i de relevante afsnit i produktresuméet

- Afsnit 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Clostridium difficile-associeret sygdom

Diarré, især hvis den er alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under eller efter behandling med prulifloxacin (herunder flere uger efter behandling), kan være symptomatisk for clostridium difficile-associeret sygdom (CDAD). CDAD kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende, den mest alvorlige form er pseudomembranøs colitis (se afsnit 4.8). Derfor er det vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diaré under eller efter behandling med prulifloxacin. Hvis der er mistanke om eller bekræftet CDAD, bør igangværende behandling med antibakterielle midler, herunder prulifloxacin, stoppes øjeblikkeligt og passende behandling skal omgående indledes. Antiperistaltiske lægemidler er kontraindiceret til denne kliniske situation. Desuden bør der udføres passende infektionsbeskyttende foranstaltninger for at reducere smitterisikoen.

Følgende tekst i dette afsnit bør derfor udgå som følger:

~~Behandling med antimikrobielle midler, herunder quinoloner, kan forårsage fremkomsten af pseudomembranøs colitis. Derfor er det vigtigt at overveje muligheden for diarré efter administration af antimikrobielle stoffer.~~

- Afsnit 4.8

[...]

Følgende bivirkninger er også rapporteret (hyppighed ikke kendt): anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder angioødem, dyspnø, Stevens-Johnson syndrom, hypoglykæmi, hypoeasthesia, paræstesi, tremor, dermatitis på grund af lægemidler, rhabdomyolyse, fototoksicitet, takykardi, pseudomembranøs colitis.

[...]

Ændringerne skal medtages i de relevante afsnit af indlægssedlen

2. FØR DU TAGER [produktnavn]

Mens du tager [produktnavn]

Diarré kan opstå, mens du tager antibiotika, herunder [produktnavn], eller endda flere uger efter, at du er holdt op med at tage dem. Hvis diarréen bliver alvorlig eller vedvarende, eller du opdager, at din afføring indeholder blod eller slim, bør du **omgående afbryde behandlingen med [mærkenavn] og kontakte din læge**. Tag ikke medicin, der stopper eller bremser afføring.

[...]

4. MULIGE BIVIRKNINGER

[...]

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data): anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder angioødem (symptomerne som kan omfatte læbeødem, ansigtsødem), dyspnø, Stevens-Johnson syndrom, hypoglykæmi, hypæstesi, paræstesi, tremor, dermatitis på grund af lægemidler, rhabdomyolyse, fototoksicitet, takykardi, pseudomembranøs colitis.

[...]

Bilag III

Tidstabel for implementeringen af denne position

Tidstabel for implementeringen af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftale:	Juni 2015 på CMDh-mødet
Indsendelse til kompetente nationale myndigheder af oversættelserne af bilagene til aftalen:	8. august 2015
Medlemsstaternes implementering af aftalen (indsendelse af variationen af markedsføringstilladelsens indehaver):	7. oktober 2015

Anhang I

CMDh Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Grundlagen für die Änderung der Bedingungen der Arzneimittelzulassungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Bewertungsberichts des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) zu den regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) für Prulifloxacin lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Während der gesamten Vermarktung sind zwei Fälle von pseudomembranöser Colitis aufgetreten. In der Intervallzeit wurde ein Fall einer Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt gemeldet, bei dem eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) nicht ausgeschlossen werden konnte. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass CDAD als bedeutsames identifiziertes Risiko für antibiotische Wirkstoffe erachtet wird, insbesondere für diejenigen mit einem breitem Wirkspektrum wie Fluorchinolone, und dass es vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als bedeutsames identifiziertes Risiko hochgestuft wurde, zog der PRAC in Erwägung, dass eine Warnung vor CDAD in Abschnitt 4.4 und pseudomembranöse Colitis als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinzugefügt werden sollte.

Angeichts der im PSUR dargelegten kumulativen Dateneinschließlich der Klasseneffekte von Fluorchinolonen, kam der PRAC zur Übereinkunft, dass die Nebenwirkungen Lippenschwellung, Gesichtssödem, Angioödem, Dyspnoe, Parästhesie, Tremor und Tachykardie ebenfalls in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit zurzeit „unbekannter“ Häufigkeit aufgenommen werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten hinsichtlich der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe bzw. der pseudomembranösen Colitis, der Lippenschwellung, des Gesichtssödems, des Angioödems, der Dyspnoe, der Parästhesie, des Tremors und der Tachykardie war der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Prulifloxacin enthalten, berechtigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Grundlagen, die die Änderung der Bedingungen der Arzneimittelzulassungen empfehlen

In Anbetracht der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Prulifloxacin ist die CMDh der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Arzneimitteln, die den Wirkstoff Prulifloxacin enthalten, vorbehaltlich der geplanten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Die CMDh vertritt den Standpunkt, dass die Arzneimittelzulassungen im Rahmen dieser einheitlichen Beurteilung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichtes geändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Prulifloxacin enthalten, zurzeit in der EU zugelassen oder einem zukünftigen Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh die entsprechende Änderung solcher Arzneimittelzulassungen.

Anhang II

Änderungen an der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

Aufnahme der Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Eine Warnung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe

Diarrhoe, insbesondere wenn diese schwer, anhaltend und/oder blutig ist und während oder nach der Behandlung mit Prulifloxacin auftritt (auch mehrere Wochen nach der Behandlung), könnte symptomatisch für eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) sein. CDAD kann in unterschiedlicher Schwere von leicht bis lebensbedrohlich auftreten, wobei die schwerste Form die pseudomembranöse Colitis ist (siehe Abschnitt 4.8). Es ist daher wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Erwägung zu ziehen, die während oder nach der Behandlung mit Prulifloxacin eine schwere Diarrhoe entwickeln. Wenn der Verdacht auf CDAD besteht oder diese Erkrankung bereits bestätigt wurde, sollte die laufende Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Prulifloxacin, unverzüglich abgebrochen und eine entsprechende Behandlung unverzüglich eingeleitet werden. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser klinischen Situation kontraindiziert. Außerdem sollten entsprechende Maßnahmen zur Infektionskontrolle ergriffen werden, um das Risiko einer Übertragung zu verringern.

Der folgende Text in diesem Abschnitt sollte daher wie folgt gelöscht werden:

~~Die Behandlung mit antimikrobiellen Wirkstoffen, einschließlich Chinolone, könnte eine pseudomembranöse Colitis hervorrufen. Es ist daher wichtig, nach der Verabreichung antimikrobieller Wirkstoffe die Möglichkeit einer Diarrhö in Erwägung zu ziehen.~~

- Abschnitt 4.8

[...]

Die folgenden Nebenwirkungen wurden ebenfalls gemeldet (Häufigkeit unbekannt): anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Angioödem, Dyspnoe, Stevens-Johnson-Syndrom, Hypoglykämie, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, arzneimittelbedingte Dermatitis, Rhabdomyolyse, Phototoxie, Tachykardie, pseudomembranöse Colitis.

[...]

Aufnahme der Änderungen in den entsprechenden Abschnitten der Packungsbeilage

2. VOR DER EINNAHME VON [Markenname]

Während der Einnahme von [Markenname]

Während Sie Antibiotika einnehmen, einschließlich [Markenname], oder sogar mehrere Wochen nach deren Absetzen könnte eine Diarrhoe auftreten. Wenn diese schwer oder anhaltend ist oder wenn Sie Blut oder Schleim im Stuhl bemerken, **setzen Sie [Markenname] unverzüglich ab und konsultieren Sie Ihren Arzt.** Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, die die Darmbewegung blockieren oder herabsetzen.

[...]

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

[...]

Häufigkeit unbekannt (anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Angioödem (Symptome, die eine Lippenschwellung oder ein Gesichtsoedem umfassen können), Dyspnoe, Stevens-Johnson-Syndrom, Hypoglykämie, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, arzneimittelbedingte Dermatitis, Rhabdomyolyse, Phototoxie, Tachykardie, pseudomembranöse Colitis.

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh::	Juni 2015 CMDh
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	8. August 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. Oktober 2015

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSURs) για την προυλιφλοξασίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σύμφωνα με τη συνολική εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν σημειωθεί δύο περιστατικά ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Στο ενδιάμεσο διάστημα έχει αναφερθεί ένα περιστατικό αιμορραγίας από την κατώτερη γαστρεντερική οδό και η νόσος που σχετίζεται με λοίμωξη από *Clostridium Difficile* (CDAD) δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η CDAD θεωρείται σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος όσον αφορά τις αντιβιοτικές ουσίες, ειδικά για τις ουσίες ευρέος φάσματος όπως οι φθοριοκινολόνες, και δεδομένου ότι έχει ήδη αναβαθμιστεί από την MAH ως σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος, η PRAC έκρινε ότι πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση σχετικά με την CDAD στην ενότητα 4.4 και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα να περιληφθεί ως ανεπιθύμητο συμβάν στην ενότητα 4.8 της ΠΧΠ.

Επιπλέον, με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην PSUR, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων της κατηγορίας των φθοριοκινολονών, η PRAC συμφώνησε ότι τα ανεπιθύμητα συμβάντα οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, αγγειοοίδημα, δύσπνοια, παραισθησία, τρόμος και ταχυκαρδία, πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν στην ενότητα 4.8 της ΠΧΠ με «άγνωστη» συχνότητα σε αυτό το στάδιο.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη νόσο που σχετίζεται με λοίμωξη από *Clostridium Difficile* / την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, το οίδημα χειλέων, το οίδημα προσώπου, το αγγειοοίδημα, τη δύσπνοια, την παραισθησία, τον σπασμό και την ταχυκαρδία, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Στη βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την προυλιφλοξασίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία προυλιφλοξασίνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο παλίσιο εφαρμογής της συγκεκριμένης αξιολόγησης PSUR πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προυλιφλοξασίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό
επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Νόσος που σχετίζεται με λοίμωξη από Clostridium Difficile

Η διάρροια, ειδικά εάν είναι σοβαρή, εμμένουσα ή/και αιματηρή, κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της θεραπείας με προυλιφλοξασίνη (συμπεριλαμβανομένων αρκετών εβδομάδων μετά τη θεραπεία), μπορεί να είναι σύμπτωμα της νόσου που σχετίζεται με λοίμωξη από Clostridium Difficile (CDAD). Η σοβαρότητα της CDAD κυμαίνεται από ήπια έως και απειλητική για τη ζωή, ενώ η σοβαρότερη μορφή της είναι η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. ενότητα 4.8). Είναι συνεπώς σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή στους ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με προυλιφλοξασίνη. Εάν υπάρχει υποψία ή επιβεβαιωμένη CDAD, η συνεχιζόμενη θεραπεία με αντιβακτηριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της προυλιφλοξασίνης, πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά άμεσα η κατάλληλη θεραπεία. Τα αντιπερισταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυνται σε αυτή την κλινική κατάσταση. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης.

Κατά συνέπεια, το παρακάτω κείμενο σε αυτή την ενότητα πρέπει να διαγραφεί ως εξής:

~~Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κινολονών, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Συνεπώς, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας μετά από χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων.~~

- Παράγραφος 4.8

[...]

Έχουν αναφερθεί επίσης οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις (η επίπτωση δεν είναι γνωστή): αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, δύσπνοια, σύνδρομο Stevens-Johnson, υπογλυκαιμία, υπαισθησία, παραίσθησία, τρόμος, φαρμακευτική δερματίτιδα, ραβδομύλυση, φωτοτοξικότητα, ταχυκαρδία, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

[...]

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ [εμπορική ονομασία]

Ενώ παίρνετε το [εμπορική ονομασία]

Μπορεί να εκδηλωθεί διάρροια κατά τη διάρκεια της λήψης αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένου του [εμπορική ονομασία], ή ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τον τερματισμό της λήψης τους. Εάν η διάρροια γίνει σοβαρή ή εμμένει, ή εάν παρατηρήσετε ότι τα κόπρανά σας περιέχουν αίμα ή βλέννα, **σταματήστε αμέσως να παίρνετε το [εμπορική ονομασία] και συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.** Μην πάρετε φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν τις κινήσεις του εντέρου.

[...]

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

[...]

Άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα): αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος (τα συμπτώματα του οποίου μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου), δύσπνοια, σύνδρομο Stevens-Johnson, υπογλυκαιμία, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, φαρμακευτική δερματίτιδα, ραβδομυόλυση, φωτοτοξικότητα, ταχυκαρδία, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση της CMDh τον Ιούνιο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8 Αύγουστος 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Οκτώβριος 2015

Anexo I

Conclusiones científicas del CMDh 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 (IPSs) para prulifloxacino, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se produjeron dos casos de colitis pseudomembranosa durante el período de comercialización global. Durante el período de intervalo, se notificó un caso de hemorragia gastrointestinal baja y no pudo excluirse la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD, por sus siglas en inglés). Teniendo en cuenta que la CDAD se considera un riesgo identificado importante para los agentes antibióticos, especialmente para los de amplio espectro como las fluoroquinolonas, y que el Titular de la Autorización de Comercialización la ha elevado a riesgo identificado importante, el PRAC determinó que se debía incorporar una advertencia sobre la CDAD en la sección 4.4 y que la colitis pseudomembranosa se debía añadir como reacción adversa en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Además, de acuerdo con los datos acumulados presentados en el IPS, incluyendo los efectos de clase de las fluoroquinolonas, el PRAC acordó que se debían incluir las reacciones adversas edema labial, edema facial, angioedema, disnea, parestesia, temblores y taquicardia en la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto con una frecuencia "no conocida" en esta etapa.

Por consiguiente, en vista de los datos disponibles sobre la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*/colitis pseudomembranosa, edema labial, edema facial, angioedema, disnea, parestesia, temblores y taquicardia, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen prulifloxacino estaban justificados.

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

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas sobre prulifloxacino, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen prulifloxacino como principio activo es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar 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 prulifloxacino y 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 los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe incorporar una advertencia, tal y como se indica a continuación:

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea, especialmente si es aguda, persistente y/o con presencia de sangre, durante o después del tratamiento con prulifloxacino (hasta varias semanas después del tratamiento) puede ser un síntoma de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD). La CDAD puede variar en cuanto a gravedad de leve a potencialmente mortal y su forma más grave es la colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Por lo tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollan diarrea grave durante o después del tratamiento con prulifloxacino. Si se sospecha o confirma la presencia de la CDAD, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con agentes antibacterianos, incluido el prulifloxacino, y comenzar el tratamiento apropiado lo antes posible. Los medicamentos antiperistálticos están contraindicados en este estado clínico. Asimismo, se deben tomar las medidas adecuadas de control de infecciones para reducir el riesgo de contagio.

Por lo tanto, se debe eliminar el siguiente texto de esta sección, tal y como se indica a continuación:

~~El tratamiento con agentes antimicrobianos, incluidas las quinolonas, puede provocar la aparición de colitis pseudomembranosa. Por consiguiente, es importante tener en cuenta que existe la posibilidad de sufrir diarrea como consecuencia de la administración de agentes antimicrobianos.~~

- Sección 4.8

[...]

También se han notificado las siguientes reacciones adversas (con frecuencia no conocida): reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido angioedema, disnea, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglucemia, hipoestesia, parestesia, temblores, dermatitis debida a medicamentos, rabdomiolisis, fototoxicidad, taquicardia y colitis pseudomembranosa.

[...]

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

2. ANTES DE TOMAR [nombre de la marca]

Durante el tratamiento con [nombre de la marca]

Se puede producir diarrea durante el tratamiento con antibióticos, incluido [nombre de la marca], o incluso varias semanas después de haber finalizado el tratamiento. Si es grave, persistente o detecta la presencia de sangre o mucosidad en las heces, **interrumpa el tratamiento con [nombre de la marca] inmediatamente y consúltelo con su médico.** No tome medicamentos para detener o disminuir el tránsito intestinal.

[...]

4. Posibles efectos adversos

[...]

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido angioedema (cuyos síntomas pueden incluir edema labial o facial), disnea, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglucemia, hipoestesia, parestesia, temblores, dermatitis debido a los fármacos, rabdomiolisis, fototoxicidad, taquicardia y colitis pseudomembranosa.

[...]

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en junio de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 de agosto de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 de octubre de 2015

I lisa

**Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi teaduslikud järeldused ja
müügilubade tingimuste muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet prulifloksasiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Üldise turustamise käigus on esinenud kaks pseudomembranoosse koliidi juhtumit. Vahepealsel perioodil on teatatud ühest seedetrakti alumise osa verejooksust, mille puhul *Clostridium difficile* infektsiooni (CDAD) ei saanud välistada. Arvestades, et CDAD infektsiooni põhjustajaks peetakse antibiootikume, eeskätt laia toimespektriga nagu fluorokinoloonid ja kuna ka ravimi müügiloo hoidja on seda olulise riskina esile toonud, leidis ravimite riskihindamise komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.4 tuleb lisada hoiatus CDAD infektsiooni riski kohta ja et pseudomembranoosne koliit tuleb lisada punkti 4.8 kõrvalnähtuna.

Lisaks, põhinedes PSURI kumulatiivsetele andmetele ja võttes arvesse fluorokinoloonide klassiefekte leidis ravimite riskihindamise komitee, et kõrvaltoimed huuleturse, näoturse, angioödeem, düspnoe, paresteesia, treemor ja tahhükardia tuleks lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse lõiku 4.8 esinemissagedusega "ei ole teada".

Seega, võttes arvesse olemasolevaid andmeid *Clostridium difficile* infektsiooni / pseudomembranoosse koliidi, huuleturse, näoturse, angioödeemi, düspnoe, paresteesia, treemori ja tahhükardia kohta, leidis ravimite riskihindamise komitee, et vastavad muutused ravimiteabes on õigustatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo(müügilubade) tingimuste muutmise alused

Prulifloksasiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena prulifloksasiini sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et käesolevapesrioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui EL-is on praegu väljastatud või on kavas edaspidi väljastada müügilube teistele prulifloksasiini sisaldavate ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha ka nende ravimite müügilubade tingimustes vastavad muudatused.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõtte vastavatesse lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 4.4

Hoiatus peaks olema järgnev:

Clostridium difficile infektsioon

Prulifloksasiini kasutamise ajal või pärast seda (k.a. mitu nädalat pärast seda) tekkiv kõhulahtisus, eeskätt raskekujuline, püsiv ja/või verine võib olla Clostridium difficile infektsiooni (CDAD) sümptomiks. CDADi raskusaste võib ulatuda kergest kuni surmavani, kõige raskekujulisem on pseudomembranoosne koliit (vt. lõik 4.8) Patsientide puhul, kel esineb raskekujuline kõhulahtisus prulifloksasiini kasutamise ajal või pärast seda, on oluline seda arvesse võtta. Kui kahtlustatakse CDAD-infektsiooni või kinnitatakse see, tuleks kohe lõpetada antibakteriaalsete ainete, k.a. prulifloksasiini kasutamine ning viivitamatult määrata sobiv ravi. Antiperistaltilised ravimid on sellises kliinilises seisundis vastunäidustatud. Lisaks tuleks kasutusele võtta sobivad infektsiooni ohjeldamismeetmed, et vähendada haiguse levikut.

Järgnev tekst tuleks selles lõigus kustutada:

~~Antimikroobsete ravimite, k.a. kinoloonide, kasutamine võib põhjustada pseudomembranooset koliiti. Seetõttu on oluline jälgida antimikroobsete ravimite manustamisele järgnevat kõhulahtisust.~~

- Lõik 4.8

[...]

Teatatud on ka järgnevatest kõrvalnähtudest (esinemissagedus ei ole teada): anafülaktiline / anafülaktoidne reaktsioon k.a. angioödeem, düspnoe, Stevens-Johnson'i sündroom, hüpoglükeemia, hüpoesteesia, paresteesia, treemor, ravimite põhjustatud dermatiit, rabdomüolüüs, fototoksilisus, tahhükardia, pseudomembranoosne koliit.

[...]

Pakendi infolehe vastavates lõikudes tehtavad muudatused

2. Mida on vaja teada enne [toote nimi] kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud Kõhulahtisus võib tekkida antibiootikumide k.a. [toote nimi] tarvitamise ajal, või isegi mitu nädalat pärast tarvitamise lõppu. Kui see muutub raskeks või on püsiv või märkate, et teie väljaheide sisaldab verd või lima, lõpetage kohe [toote nimi] kasutamine ja konsulteerige oma arstiga. Ärge tarvitage ravimit, mis aeglustab teie soolte tööd või ummistab selle.

[...]

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

Esinemissagedus ei ole teada (olemasoleva informatsiooni põhjal ei ole võimalik hinnata): anafülaktiline / anafülaktoidne reaktsioon k.a. angioödeem (sümptomite hulka kuuluvad huuleturse, näoturse), düspnoe, Stevens-Johnson sündroom, hüpoglükeemia, hüpopesteesia, paresteesia, treemor, ravimite põhjustatud dermatiit, rabdomüolüüs, fototoksilisus, tahhükardia, pseudomembranoosne koliit.

[...]

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajagraafik

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta juuni koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete saatmine liikmesriikide pädevatele asutustele:	8. august 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (muudatuse taotluse esitamine müügiloa hoidja poolt):	7. oktoober 2015

Liite 1

Hajautetun menettelyn koordinaatioryhmän (CMDh) tieteelliset johtopäätökset ja syyt markkinointilupien termien muunnoksille

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) arviointiraportin määräaikaisesta turvallisuuskatselmuksesta (PSUR) prulifloxacinille tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Kaksi tapausta pseudomembranoottista suolitulehdusta tuli ilmi koko markkinoinnin aikana. Väliajalla raportoitiin yksi tapaus ruuansulatuskanavan verenvuotoa ja *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD) ei ole voitu poissulkea. Ottaen huomioon, että CDAD:ia pidetään merkittävänä tunnistettuna riskinä antibiooteille, etenkin laajakirjoisille aineille kuten fluorokinoloille, ja myyntiluvan haltija (MAH) on myös päivittänyt sen merkittäväksi tunnistetuksi riskiksi, PRAC on sitä mieltä, että CDAD pitäisi lisätä osioon 4.4 ja pseudomembranoottinen suolitulehdus pitäisi lisätä haittatapahtumana SmPC:n osioon 4.8.

Lisäksi, perustuen kumulatiiviseen tietoon, joka esitettiin PSUR:issa sisältäen fluorokinolonisen luokkavaikutukset, PRAC oli samaa mieltä, että haittatapahtumat, kuten huulien turpoaminen, kasvojen turpoaminen, angioödeema, dyspnea, parestesia, vapina ja takykardia pitäisi lisätä osioon SmPC:n osioon 4.8, tässä vaiheessa yleisyytenä "tuntematon".

Käsillä olevat tiedot huomioiden PRAC piti aiheellisenä, että prulifloxacinia sisältävien lääkkeiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamasta ripulista / pseudomembranoottisesta suolitulehduksesta, huulien turpoamisesta, kasvojen turpoamisesta, angioödeemasta, dyspneasta, parestesiasta, vapinasta ja takykardiasta.

CMDh on samaa mieltä PRACin tekemien tieteellisten johtopäätösten kanssa.

Perusteet, jotka puoltavat markkinointilupien termien muuttamista

Prulifloxacinia koskevien tieteellisten johtopäätösten nojalla CMDh on sitä mieltä, että prulifloksasiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuista, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän PSURin arvioinnin kohteena olleiden tuotteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssä on tällä hetkellä hyväksytty muitakin prulifloksasiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevaisuudessa myyntilupamenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että myös niiden myyntilupia muutetaan samalla tavalla.

Liite II

Muutokset kansallisesti sallittujen lääkkeiden tuotetietoihin

Muutokset lisättäväksi asiaankuuluviin tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon osioihin

- Osio 4.4

Varoituksen pitäisi olla seuraavanlainen:

Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli

Prulifloksasiinihoidon aikana tai jopa useita viikkoja hoidon jälkeen ilmenevä ripuli saattaa olla oire Clostridium difficile -bakteerin aiheuttamasta ripulista (CDAD), etenkin jos se on vakava, pitkittyvä ja/tai verinen, e (),. CDAD saattaa vaihdella vakavuudeltaan lievästä hengenvaaralliseen, vakavin muoto on pseudomembranoottinen suolitulehdus (katso osio 4.8). Tämän vuoksi on tärkeä harkita tätä diagnoosia potilailla, jotka saavat vakavan ripulin prulifloxacinhoidon aikana tai sen jälkeen. Jos CDADta epäillään tai se todetaan, käynnissä oleva hoito antibakteerisilla aineilla, mukaan lukien prulifloksasiini, tulisi keskeyttää välittömästi ja aloittaa sopiva hoito viiveettä. Tässä kliinisessä tilanteessa ei suositella antiperistalttisia lääkkeitä. Lisäksi, tartuntariskin pienentämiseksi tulisi ryhtyä asianmukaisiin infektioiden rajoittamistoimiin.

Tämä takia seuraava teksti tässä osiossa pitäisi poistaa seuraavasti:

~~Hoito antimikrobiaineilla, sisältäen kinolonit, saattaa aiheuttaa pseudomembranoottista suolitulehdusta. Tästä syystä on tärkeää ottaa huomioon ripulin mahdollisuus antimikrobiainoiden annostelun jälkeen.~~

- Osio 4.8

[...]

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu (esiintyvyyttä ei tunneta): anafylaktinen reaktio sisältäen angioödeeman, dyspnea, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, hypoglykemia, hypostesia, parestesia, vapina, lääkeaineihottuman, rabdomyolyyysi, fototoksisen ihottuma, takykardia, pseudomembranoottinen suolitulehdus.

[...]

Muutokset lisättäväksi asiaankuuluviin pakkausselosteen osioihin

2. ENNEN KÄYTTÖÄ [tuotteen nimi]

Käytettäessä [tuotteen nimi]

Voit saada ripulin kun otat antibiootteja, mukaan lukien [tuotteen nimi], tai jopa useita viikkoja niiden käytön lopettamisen jälkeen. Jos se muuttuu vaikeaksi tai pitkittyy tai huomaat ulosteessasi verta tai limaa, **lopeta [tuotteen nimi] ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriisi.** Älä ota lääkkeitä, jotka pysäyttävät tai hidastavat suolen toimintaa.

[...]

4. MAHDOLLISET SIVUVAIKUTUKSET

[...]

Esiintyvyyttä ei tunneta (sitä ei voida arvioida saatavilla olevasta tiedosta): anafylaktinen reaktio sisältäen angioödeeman (oireet voivat sisältää huulien ja kasvojen turpoamista), dyspnean, Stevens-Johnsonin oireyhtymän, hypoglykemian, hypestesian, parestesian, vapinan, lääkkeiden aiheuttaman ihottuman, rabdomyolyyisin, fotoksisen ihottuman, takykarfian, pseudomembranoottisen suolitulehduksen.

[...]

Liite III

Aikataulu tämän kannan toimeenpanolle

Aikataulu tämän sopimuksen toimeenpanolle

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	Kesäkuu 2015 CMDh kokous
Sopimuksen käännettyjen liitteiden välittäminen kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle:	8. elokuuta 2015
Sopimuksen toimeenpano jäsenmaiden toimesta (alistuvat markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan muutoksille)	7. lokakuuta 2015

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) concernant la prulifloxacin, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Deux cas de colite pseudo-membraneuse sont survenus durant la période post-commercialisation. Dans l'intervalle de la période considérée, un cas d'hémorragie gastro-intestinale inférieure a été rapporté et un diagnostic de colite à *Clostridium difficile* (CDAD) ne pouvait être exclu. Étant donnée que la CDAD compte parmi les risques identifiés graves pour les agents antibiotiques et surtout les antibiotiques à large spectre comme les fluoroquinolones et qu'elle a été classée par la firme comme risque identifié important, le PRAC a considéré qu'il faut ajouter un avertissement sur la CDAD à la section 4.4 et que la colite pseudo-membraneuse doit être incluse en tant qu'effet indésirable dans la section 4.8 du résumé des caractéristiques du produit.

Sur la base des données cumulées présentées dans les PSUR comprenant les effets de la classe des fluoroquinolones, le PRAC a approuvé que les effets indésirables œdème des lèvres, œdème du visage, angioœdème, dyspnée, paresthésie, tremblements et tachycardie doivent également être inclus dans la section 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, avec une fréquence « indéterminée » au moment actuel.

Pour cette raison, au vu des données disponibles concernant les maladies associées à la colite de *Clostridium difficile* / à la colite pseudo-membraneuse, à l'œdème des lèvres, à l'œdème du visage, à l'angioœdème, à la dyspnée, à la paresthésie, aux tremblements et à la tachycardie, le PRAC a considéré que les modifications apportées aux informations sur le produit contenant de la prulifloxacin étaient justifiées.

Le CMDh a approuvé les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la prulifloxacin, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la prulifloxacin en tant que substance active est favorable sous réserve de l'apport des modifications aux informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés dans le cadre de cette évaluation individuelle des PSUR. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la prulifloxacin sont actuellement autorisés dans l'UE ou qu'ils sont soumis à des procédures d'autorisation futures dans l'UE, le CMDh recommande d'apporter les modifications de libellés à ces autorisations de mise sur le marché.

Annexe II

Modifications des mentions légales des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques pertinentes du Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

La mise en garde suivante doit être ajoutée :

Maladies associées au Clostridium difficile

Les diarrhées pendant ou après le traitement à la prulifloxacin (également plusieurs semaines après le traitement) peuvent être un symptôme de la colite à Clostridium difficile (CDAD), notamment si elles présentent un caractère aigu, persistant et/ou sanglant. La gravité du CDAD peut varier de légère à menaçant le pronostic vital, la forme la plus grave étant la colite pseudo-membraneuse (voir section 4.8). Pour cette raison, il est important de prendre en considération ce diagnostic pour les patients qui seraient atteints de diarrhée grave pendant ou après le traitement à la prulifloxacin. En cas de suspicion ou de diagnostic de CDAD, tout traitement à agents antibactériens en cours, y compris à la prulifloxacin, doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être commencé immédiatement. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation. En outre, des mesures de contrôle d'infection doivent être prises afin de réduire le risque d'infection.

Par conséquent, le texte suivant de cette section doit être supprimé comme suit :

~~Le traitement aux agents antimicrobiens, y compris les quinolones, peuvent provoquer la colite pseudo-membraneuse. Pour cette raison, il est important de prendre en considération des diarrhées potentielles suivant la prise d'agents antimicrobiens.~~

- Section 4.8

[...]

Les effets indésirables ont également été signalés (incidence indéterminée) : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris l'angioedème, la dyspnée, le syndrome Stevens-Johnson, l'hypoglycémie, l'hypoesthésie, la paresthésie, les tremblements, la dermatite médicamenteuse, la rhabdomyolyse, la phototoxicité, la tachycardie, la colite pseudo-membraneuse.

[...]

Modifications à apporter aux rubriques pertinentes de la notice

2. AVANT LA PRISE DE [nom de la marque]

Pendant la prise de [nom de la marque]

La diarrhée peut se manifester pendant la prise d'antibiotiques, y compris avec [nom de la marque] ou même plusieurs semaines après l'arrêt de la prise. Si elle devient aiguë ou si vous constatez que vos selles contiennent du sang ou du mucus, **veuillez arrêter immédiatement la prise de [nom de la marque] et consulter votre médecin.** Ne prenez pas de médicaments qui arrêtent ou ralentissent les mouvements de l'intestin.

[...]

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

[...]

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes y compris l'angioedème (dont les symptômes peuvent inclure le gonflement des lèvres et du visage), la dyspnée, le syndrome Stevens-Johnson, l'hypoglycémie, l'hypoesthésie, la paresthésie, les tremblements, la dermatite médicamenteuse, la rhabdomyolyse, la phototoxicité, la tachycardie, la colite pseudo-membraneuse.

[...]

Annexe III

Calendrier pour la mise en œuvre de la présente recommandation

Calendrier pour la mise en œuvre du présent accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh de juin 2015
Transmission des traductions des annexes à l'accord aux autorités nationales compétentes :	8 août 2015
Mise en œuvre de l'accord par les états-membres (présentation de la variation par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	7 octobre 2015

Dodatak I

Znanstveni zaključci CMDh-a 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 prulifloksacin, znanstveni zaključci su sljedeći:

U ukupnom iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su dva slučaja pseudomembranoznog kolitisa. U izvještajnom razdoblju prijavljen je jedan slučaj krvarenja iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta te nije bilo moguće isključiti bolest povezanu s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD). Uzimajući u obzir da se CDAD smatra važnim identificiranim rizikom za antibiotike, a posebice za lijekove širokog spektra kao što su fluorokinoloni, te s obzirom da je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet klasificirao CDAD kao važni identificirani rizik, PRAC smatra da se upozorenje u svezi s CDAD treba dodati u dijelu 4.4, dok pseudomembranozni kolitis treba dodati kao štetan događaj u dijelu 4.8. Sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC).

Pored toga, na temelju kumulativnih podataka sadržanih u PSUR-u, uključujući i učinak skupine fluorokinolona, PRAC se slaže da štetne događaje kao što su edem usana, edem lica, angioedem, dispneja, paraestezija, tremor i tahikardija također treba navesti u dijelu 4.8. Sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) i to s učestalošću "nepoznato" u ovoj fazi.

Dakle, s obzirom na raspoložive podatke o bolesti povezanoj s *Clostridium difficile* (CDAD)/ pseudomembranoznom kolitisu, edemu usana, edemu lica, angioedemu, dispneji, paraesteziji, tremoru i tahikardiji, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže prulifloksacin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za prulifloksacin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar prulifloksacin povoljan, 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 prulifloksacin.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba dodati kako slijedi:

Bolest povezana s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated disease*, CDAD)

Proljev, posebice težak, ustrajan i/ili krvavi proljev, tijekom ili nakon liječenja prulifloksacinom (kao i nekoliko tjedana nakon liječenja), može biti simptom bolesti povezane s *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD može varirati u težini od blage do opasne po život, dok je najteži oblik ove bolesti pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.8). Stoga treba uzeti u obzir ovu dijagnozu kod bolesnika kod kojih se javio ozbiljan proljev tijekom ili nakon liječenja prulifloksacinom. Ako se sumnja na CDAD ili je ona potvrđena, odmah se mora prekinuti trenutno liječenje antibakterijskim lijekovima, uključujući i prulifloksacin, i bez odlaganja poduzeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani u ovakvoj kliničkoj situaciji. Nadalje, potrebno je poduzeti mjere za kontrolu infekcije kako bi se smanjio rizik od njenog širenja.

Stoga sljedeći tekst u ovom dijelu treba izbrisati kako slijedi:

~~Liječenje antimikrobnim lijekovima, uključujući i kinolone, može dovesti do pojave pseudomembranoznog kolitisa. Stoga je bitno uzeti u obzir mogućnost pojave proljeva nakon primjene antimikrobnih lijekova.~~

- Dio 4.8

[...]

Također su prijavljene sljedeće nuspojave (nepoznate incidencije): anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući angioedem, dispneja, Stevens-Johnsonov sindrom, hipoglikemija, hipoestezija, paraestezija, tremor, dermatitis izazvan lijekovima, rabdomioliza, fototoksičnost, tahikardija, pseudomembranozni kolitis.

[...]

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

2. PRIJE NEGO UZMETE [zaštićeno ime]

Za vrijeme uzimanja [zaštićeno ime]

Proljev se može javiti za vrijeme uzimanja antibiotika, uključujući i [zaštićeno ime], ili čak nekoliko tjedana nakon što ste ih prestali uzimati. Ukoliko proljev postane težak ili ustrajan ili primijetite krv ili sluz u stolici, **odmah prestanite uzimati [zaštićeno ime] i savjetujte se s liječnikom.** Nemojte uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad crijeva.

[...]

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

[...]

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka): anafilaktička/anafilaktoidna reakcija uključujući angioedem (čiji simptomi mogu biti i edem usana, edem lica), dispneja, Stevens-Johnsonov sindrom, hipoglikemija, hipoestezija, parestezija, nevoljno drhtanje, dermatitis izazvan lijekovima, rabdomioliza, fototoksičnost, tahikardija, pseudomembranozni kolitis.

[...]

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2015. godine
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. kolovoza 2015. godine
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	7. listopada 2015. godine

I. függelék

CMDh tudományos következtetések és indokok a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítására vonatkozólag

Tudományos következtetések

A prulifloxacin PSUR-jának PRAC értékelési jelentését figyelembe véve a tudományos következtetések a következők:

A teljes forgalmazási időszak során összesen két pszeudomembránózus kolitisz eset fordult elő. Az időszak során egy esetben jelentettek alsó gasztrointesztinális vérzést és a *Clostridium difficile* -hez köthető megbetegedés (CDAD: clostridium difficile-associated disease) nem volt kizárható. Figyelembe véve, hogy a CDAD az antibiotikumok fontos kockázati tényezője, különösen az olyan széles spektrumú szerek esetében, mint a fluorokinolonok és ezt a forgalomba hozatali engedély jogosult szintén fontos kockázatként azonosította, a PRAC úgy döntött, hogy a CDAD-ra vonatkozó figyelmeztetést be kell iktatni az alkalmazási előírás 4.4 szakaszába és a pszeudomembránózus kolitist mint nemkívánatos hatást a 4.8 szakaszába.

A PSUR-ban bemutatott kumulatív adatokon túl, ideértve a fluorokinolonokra jellemző csoporthatását is, a PRAC úgy döntött, hogy a száj ödéma, arc ödéma, angioödéma, diszpnoé, paraesztézia, tremor és tachikardia nemkívánatos hatásokat be kell iktatni az alkalmazási előírás 4.8 szakaszába, egyelőre "ismeretlen" gyakoriságú megjelöléssel.

Ezért a *Clostridium difficile* okozta betegség / pszeudomembránózus kolitisz, a száj ödéma, az arc ödéma, az angioödéma, a diszpnoé, a paraesztézia, a tremor és a tachikardia rendelkezésre álló adatai ismeretében a PRAC úgy döntött, hogy engedélyezi a prulifloxacin tartalmazó gyógyszerek termékinformációjának módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC által megállapított tudományos következtetésekkel.

Indokok a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítására vonatkozólag

A prulifloxacinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh véleménye az, hogy a prulifloxacin aktív hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat aránya megalapozza a termékinformációkban javasolt módosításokat.

A CMDh azon az állásponton van, hogy az ebbe a PSUR értékelésbe tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. A CMDh azt javasolja, hogy a forgalomba hozatali engedély módosításnak olyan mértékűnek kell lennie, amely megfelel az EU-ban jelenleg engedélyezett prulifloxacin tartalmú gyógyszereknek, vagy a jövőbeli EU-engedélyezési eljárásoknak.

II. függelék

A nemzeti engedélyezésű gyógyszerek termékinformációinak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó szakaszaiba beiktatandó kiegészítések

- 4.4 szakasz

Figyelmeztetést kell beilleszteni a következők szerint:

Clostridium difficile okozta betegség

A hasmenés, különösen ha súlyos, tartós és/vagy véres, a prulifloxacin kezelés alatt vagy után (akár több hetes kezelés esetén), a Clostridium difficile okozta betegség (CDAD) tünete lehet. A CDAD súlyossága az enyhétől az életveszélyesig terjedhet, a legsúlyosabb formája a pszeudomembránózus kolitisz (lásd a 4.8 szakaszban). Ezért az olyan betegeknek, akiknél prulifloxacin kezelés alatt vagy után súlyos hasmenés jelentkezik, fontos figyelembe venni az itt leírt diagnózist. CDAC gyanúja, vagy igazolt megléte esetén azonnal abba kell hagyni az antibiotikumokkal való kezelést, ideértve a prulifloxacint is, és haladéknélkül a megfelelő ellátásban kell részesíteni a beteget. Ebben a klinikai állapotban az antiperisztaltikus gyógyszerek alkalmazása ellenjavallt. Továbbá, a fertőzés átviteli kockázatának csökkentése érdekében megfelelő fertőzésvédelmi intézkedéseket kell tenni.

Ezért az alábbi szakaszt a következő módon törölni kell:

~~Az antibiotikumokkal való kezelés, ideértve a kinolonokat is, pszeudomembrán vastagbélgyulladást eredményezhet. Ezért az antibiotikumok adása után fontos figyelni a hasmenés fellépésének lehetőségére.~~

- 4.8 szakasz

[...]

A következő nemkívánatos hatásokról szintén beszámoltak (gyakoriságuk nem ismert): anafilaktikus/anafilaktoid reakció ideértve az angioödémát, diszpnoét, Stevens-Johnson szindrómát, hipoglikémiát, hipoesztéziát, paraesztéziát, tremort, gyógyszerek hatására kialakult dermatitist, rabdomiolízist, fototoxicitást, tachikardiát, pszeudomembránózus kolitiszt.

[...]

A módosításokat a Csomag Tájékoztató vonatkozó szakaszaiba kell beiktatni

2. TUDNIVALÓK A [MÁRKANÉV] SZEDÉSE ELŐTT:

Amikor Ön a következőt szedi: [márkanév]

Miközben Ön antibiotikumokat szed, ideértve a(z) [márkanév]-t is, sőt még pár héttel a szedés befejezése után is, hasmenés alakulhat ki. Ha ez nem múlik el vagy súlyossá válik, vagy azt észleli, hogy széklete vért, vagy nyálkát tartalmaz, **azonnal hagyja abba a(z) [márkanév]-t szedését és forduljon orvoshoz.** Ne vegyen be olyan gyógyszert, mely megállítja, vagy lelassítja a bélmozgást.

[...]

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

[...]

Gyakoriság nem ismert (nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból): anafilaktikus/anafilaktoid reakció ideértve az angioödémát (a tünetek között előfordulhat száj ödéma, arc ödéma), nehézlégzés, Stevens-Johnson szindróma, hipoglikémia, hipoesztézia, paraesztézia, remegés, gyógyszerek okozta dermatitisz, rabdomiolízis, fototoxicitás, tachikardia, pszeudomembránózus kolitisz.

[...]

III. függelék

A jelen állásfoglalás implementációjának időbeosztása

A megállapodás implementációjának időbeosztása

A CMDh megállapodás átvétele:	2015 június, CMDh megbeszélés
A megállapodás függelékeiről készült fordítás eljuttatása az illetékes Nemzeti Hatóságokhoz:	2015. augusztus 8
A megállapodás implementációja a Tagállamok Által (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2015. október 7

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður CMDh og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfisins**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir prulifloxacin eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Tvö tilfelli sýndarhimnuristilbólgu hafa komið upp síðan lyfið kom á markað. Á millibilstímabilinu var greint frá einu tilfelli blæðingar í efri meltingarvegi og var ekki hægt að útiloka *Clostridium difficile*-tengdan sjúkdóm (CDAD). Með tilliti til þess að CDAD-sjúkdómurinn er talinn fela í sér mikilvægan tilgreindan áhættuþátt fyrir sýklalyf, einkum breiðrófssýklalyf svo sem fluoroquinolona, og þar eð MAH hefur uppfært stöðu þessa sjúkdóms í mikilvægan tilgreindan áhættuþátt telur PRAC að bæta þurfi við viðvörun um CDAD í kafla 4.4 og að bæta þurfi við sýndarhimnuristilbólgu sem meintilviki í kafla 4.8 í samantekt um eiginleika lyfs.

Á grundvelli þeirra uppsöfnuðu gagna sem greint er frá í PSUR-skýrslunni, þ. á m. áhrifa lyfja í flokki fluoroquinolona, var PRAC auk þess sammála um að meintilvikin bjúgur í vör, andlitsbjúgur, ofnæmisbjúgur, mæði, náladofi, skjálfti og hraðtaktur ættu einnig að vera í kafla 4.8 í samantekt um eiginleika lyfs, með tíðnina „óþekkt“ á þessu stigi.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um *Clostridium difficile*-tengdan sjúkdóm, sýndarhimnuristilbólgu, bjúg í vör, andlitsbjúg, ofnæmisbjúg, mæði, náladofa og hraðtakt taldi PRAC því ástæðu vera til breytinga á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda prulifloxacin.

CMDh er sammála vísindalegri niðurstöðu PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir prulifloxacin telur CMDh að jafnvægið milli ávinnings og áhættu af lyfjunum, sem innihalda virka innihaldsefnið prulifloxacin, sé hagstætt að því gefnu að tillögurnar um breytingar á lyfjaupplýsingunum séu framkvæmdar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum þeirra lyfja sem falla undir þetta tiltekna PSUR-mat. Að því marki sem önnur lyf sem innihalda prulifloxacin eru nú leyfð í ESB eða lúta leyfisferlum í framtíðinni í ESB mælir CMDh með því að slíkum markaðsleyfum sé breytt þessu til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum um landskráð lyf

Breytingar í viðkomandi köflum samantektar á eiginleikum lyfs

- Kafla 4.4

Bæta skal við eftirfarandi viðvörun:

Clostridium difficile-tengdur sjúkdómur

Niðurgangur, einkum ef hann er alvarlegur, þrálátur og/eða blóðugur, meðan á meðferð með prulifloxacin stendur eða eftir hana (þ. á m. í nokkrar vikur eftir meðferð), kann að benda til *Clostridium difficile*-tengds sjúkdóms (CDAD). CDAD getur verið allt frá vægur til lífshættulegur sjúkdómur, en alvarlegasta form hans er sýndarhimmuristilbólga (sjá kafla 4.8). Því er mikilvægt að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang við eða eftir meðferð með prulifloxacin. Leiki grunur á um eða staðfest er að viðkomandi sé með CDAD skal strax hætta sýklalyfjameðferð, þ.m.t. með prulifloxacin, og hefja viðeigandi meðferð án tafar. Frábending er við lyfjum sem verka gegn iðrahreyfingum (antiperistaltic), í þessum klínísku aðstæðum. Auk þess skal viðhafa viðeigandi smitgát til að draga úr smithættu.

Því skal fella á brott eftirfarandi texta í þessum kafla eins og hér kemur fram:

~~Meðferð með örverueyðandi lyfjum, þ.m.t. quinolonum, getur valdið sýndarhimmuristilbólgu. Því er mikilvægt að íhuga möguleikann á niðurgangi eftir að örverueyðandi lyf eru gefin.~~

- Kafla 4.8

[...]

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir (tíðni ekki þekkt): bráðaofnæmis-/óþolsviðbrögð, þ. á m. ofnæmisbjúgur, mæði, Stevens-Johnson heilkenni, blóðsykurslækkun, tilfinningarvannæmi, náladofi, skjálfti, húðbólga vegna lyfja, rákvöðvalýsa, eiturvefkanir við útsetningu fyrir ljósi, hraðtaktur og sýndarhimmuristilbólga.

[...]

Breytingar í viðkomandi köflum fylgiseðils

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA [sérheiti]

Á meðan [sérheiti] er tekið

Niðurgangur getur komið fram á meðan þú tekur sýklalyf, þ. á m. [sérheiti], eða jafnvel nokkrum vikum eftir að þú hættir að taka þau. Ef hann verður alvarlegur eða þrálátur eða þú tekur eftir blóði eða slími í hægðum **skaltu strax hætta að taka [sérheiti] og ráðfæra þig við lækinn.** Ekki taka lyf sem stöðva eða hægja á hægðum.

[...]

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

[...]

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum): bráðaofnæmis-/óþolsviðbrögð, þ. á m. ofnæmisbjúgur (á meðal einkenna hans geta verið bjúgur í vör, andlitsbjúgur), mæði, Stevens-

Johnson heilkenni, blóðsykurslækkun, tilfinningarvannæmi, náladofi, skjálfti, húðbólga vegna lyfja, rákvöðvalýsa, eiturverkanir við útsetningu fyrir ljósi, hraðtaktur og sýndarhimnuristilbólga.

[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á afstöðunni

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á samkomulaginu

Samþykkt CMDh samkomulags:	Fundur CMDh í júní 2015
Þýðingar á viðaukum samkomulagsins sendar til innlendra lögbærra yfirvalda:	8. ágúst 2015
Framkvæmd aðildarríkjanna á samkomulaginu (skil markaðsleyfishafa á breytingum):	7. október 2015

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

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

Nell'esperienza di commercializzazione si sono verificati complessivamente due casi di colite pseudomembranosa. Nel periodo di intervallo è stato riportato un caso di emorragia gastrointestinale inferiore e non si è potuto escludere che si trattasse di malattia da *Clostridium difficile* (CDAD). Dato che la CDAD è considerata un rischio identificato importante degli agenti antibiotici, soprattutto di quelli ad ampio spettro come i fluorochinoloni, ed è stata classificata come rischio identificato importante anche dal Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ritiene che un'avvertenza sulla CDAD debba essere aggiunta nel paragrafo 4.4 e che la colite pseudomembranosa debba essere inserita tra gli eventi avversi nel paragrafo 4.8 dell'RCP.

Inoltre, sulla base dei dati cumulativi presentati nello PSUR, comprensivi degli effetti della classe dei fluorochinoloni, il PRAC conviene che anche gli eventi avversi edema labiale, edema facciale, angioedema, dispnea, parestesia, tremore e tachicardia debbano essere inseriti nel paragrafo 4.8 dell'RCP con frequenza al momento "non nota".

Pertanto, a fronte dei dati disponibili riguardanti malattia da *Clostridium difficile*/colite pseudomembranosa, edema labiale, edema facciale, angioedema, dispnea, parestesia, tremore e tachicardia, il PRAC ritiene giustificate le modifiche alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su prulifloxacin, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo prulifloxacin sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ritiene che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti oggetto di questo PSUR debbano essere modificate. Qualora altri medicinali contenenti prulifloxacin fossero attualmente autorizzati nell'UE o fossero soggetti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Sezione 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Malattia associata a *Clostridium difficile*

Se durante o dopo la terapia con prulifloxacin (anche diverse settimane dopo il trattamento) si manifesta diarrea, in particolare se in forma grave, persistente e/o con sanguinamento, potrebbe essere conseguente a malattia associata a *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). La gravità della CDAD può variare da lieve a potenzialmente fatale; la forma più grave è la colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea grave durante o dopo il trattamento con prulifloxacin. Se si sospetta o si ha conferma di CDAD, è necessario interrompere immediatamente il trattamento in corso con agenti antibatterici, inclusa la prulifloxacin, e iniziare tempestivamente una terapia appropriata. In questa condizione clinica i prodotti medicinali anti-peristaltici sono controindicati. Inoltre, per ridurre il rischio di trasmissione, è necessario adottare adeguate misure di controllo dell'infezione.

Il testo del paragrafo riportato di seguito deve essere quindi cancellato nel seguente modo:

~~Il trattamento con agenti antimicrobici, inclusi i chinoloni, potrebbe determinare la comparsa di colite pseudomembranosa. Pertanto, è importante considerare la possibilità di diarrea in seguito alla somministrazione di agenti antimicrobici.~~

- Sezione 4.8

[...]

Sono state riportate anche le seguenti reazioni avverse (frequenza non nota): reazione anafilattica/anafilattoide tra cui angioedema, dispnea, sindrome di Stevens-Johnson, ipoglicemia, ipoestesia, parestesia, tremore, dermatite da farmaci, rabdomiolisi, fototossicità, tachicardia, colite pseudomembranosa.

[...]

Modifiche da inserire nelle sezioni pertinenti del Foglio illustrativo

2. PRIMA DI PRENDERE [nome commerciale]

Durante l'assunzione di [nome commerciale]

Durante l'assunzione di antibiotici, compreso [nome commerciale], o anche diverse settimane dopo averne interrotto l'assunzione, si può manifestare diarrea. Se la diarrea tende ad aggravarsi o a continuare nel tempo, o se nota sangue o muco nelle feci, **interrompa immediatamente l'assunzione di [nome commerciale] e si rivolga al medico.** Non assuma medicinali che bloccano o rallentano i movimenti intestinali.

[...]

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

[...]

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazione anafilattica/anafilattoide tra cui angioedema (i cui sintomi possono comprendere edema labiale ed edema facciale), dispnea, sindrome di Stevens-Johnson, ipoglicemia, ipoestesia, parestesia, tremore, dermatite da farmaci, rabdomiolisi, fototossicità, tachicardia, colite pseudomembranosa.

[...]

Allegato III

Tempistica per l'attuazione della presente posizione

Tempistica per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	meeting del CMDh a giugno 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati dell'accordo alle autorità nazionali competenti:	8 Agosto 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 Ottobre 2015

I priedas

***CMD(h)* mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

Mokslinės išvados

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

Visos rinkodaros patirties metu pasitaikė du pseudomembraninio kolito atvejai. Intervalo laikotarpiu buvo pranešta apie vieną apatinės virškinamojo trakto dalies kraujavimo atvejį ir negalima atmesti su *Clostridium difficile* susijusios ligos (*CDSL*). Atsižvelgiant į tai, kad *CDSL* yra laikoma svarbiu rizikos veiksniui, vartojant antibiotikus, ypač plataus poveikio spektro vaistinius preparatus, tokius kaip fluorochinolonai, ir kadangi registruotojas atnaujino informaciją apie jį, kaip apie nustatytą svarbų rizikos veiksnių, ir *PRAC* laikosi nuomonės, kad įspėjimas dėl *CDSL* turėtų būti įrašytas į 4.4 skyrių, pseudomembraninis kolitas turėtų būti nurodytas kaip nepageidaujamas reiškinys preparato charakteristikos santraukos 4.8 skyriuje.

Be to, remiantis sukauptais duomenimis, pristatytais *PASP*, įskaitant fluorochinolonų klasei būdingą poveikį, *PRAC* sutiko, kad tokie nepageidaujami reiškiniai kaip lūpų edema, veido edema, angioneurozinė edema, dusulys, parestezija, tremoras ir tachikardija taip pat turėtų būti nurodyti preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje nepageidaujamo poveikio dažnį nurodant kaip nežinomą.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie su *Clostridium difficile* susijusią ligą ar pseudomembraninį kolitą, lūpų edemą, veido edemą, angioneurozinę edemą, dusulį, paresteziją, tremorą ir tachikardiją, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra prulifloksacino, informacijos pakeitimas buvo reikalingas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] sutinka su *PRAC* padarytomis išvadomis.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remiantis mokslinėmis išvadomis apie prulifloksaciną, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos prulifloksacino, naudos ir rizikos santykis yra palankus siūlomiems vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimams.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo šio vieno *PASP* vertinimo objektas registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra prulifloksacino arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.4. skyrius

Turėtų būti įrašyti tokie įspėjimai.

Su *Clostridium difficile* susijusi liga

Gydant prulifloksacinu arba pasibaigus gydymui (įskaitant keletą savaičių po gydymo) atsiradęs viduriavimas, ypač jeigu jis sunkus, nepaliaujamas ir (ar) su kraujo priemaiša gali būti su *clostridium difficile* susijusios ligos (CDSL) simptomais. CDSL sunkumas gali skirtis nuo lengvo iki pavojingo gyvybei, pati sunkiausia forma yra pseudomembraninis kolitas (žr. 4.8 skyrių). Todėl yra svarbu apsvarstyti šią diagnozę pacientams, kuriems išsivysto stiprus viduriavimas gydymo prulifloksacinu metu arba po jo. Jeigu įtariama arba patvirtinta CDSL, reikėtų nedelsiant nutraukti gydymą antibakteriniais preparatais, įskaitant prulifloksaciną, ir pradėti tinkamą gydymą. Šioje klinikinėje situacijoje peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų vartoti draudžiama. Be to, reikėtų imtis atitinkamų infekcijos kontrolės priemonių, siekiant sumažinti užkrato riziką.

Todėl reikėtų ištrinti šį žemiau esantį tekstą šioje dalyje.

~~Gydant antibiotikais, įskaitant chinolonus, gali atsirasti pseudoembraninis kolitas. Todėl svarbu atsižvelgti į tai, kad po antibiotikų vartojimo gali pasireikšti viduriavimas.~~

- 4.8 skyrius

[...]

Taip pat buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas (dažnis nežinomas):

anafilaksinė/anafilaktoidinė reakcija, įskaitant angioneurozinę edemą, dusulį, Stivenso ir Džonsono sindromą, hipoglikemiją, hipoasteziją, paresteziją, tremorą, dermatitą, rabdomiolizę, fototoksiškumą, tachikardiją, pseudomembraninį kolitą.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ PRADEDANT VARTOTI [sugalvotas pavadinimas]

Vartojimo metu [sugalvotas pavadinimas]

Vartoiant antibiotikų, įskaitant [sugalvotas pavadinimas], ar netgi keletą savaičių po to, kai nustojote juos vartoti, gali atsirasti viduriavimas. Jei jis tampa sunkus ar nesiliauja arba jeigu pastebite išmatose kraujo ar gleivių, **nedelsdami nutraukite [sugalvotas pavadinimas] vartojimą ir pasitarkite su gydytoju.** Nevartokite vaistų, kurie stabdo ar lėtina žarnų judesius.

[...]

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

[...]

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): dėl šio vaisto gali kilti anafilaksinė / anafilaktoidinė reakcija, įskaitant angioneurozinę edemą (jos simptomai gali būti: lūpų patinimas, veido patinimas), dusulį, Stivenso ir Džonsono sindromą, hipoglikemiją, hipoasteziją,

parestezija, tremora, vaistų sukelta dermatitą, rabdomiolizę, fototoksiškumą, tachikardiją,
pseudomembraninį kolitą.

[...]

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

<i>CMD(h)</i> sutarimo priėmimas	2015 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Šio sutarimo priedų vertimų perdavimas valstybinėms atsakingosioms institucijoms	2015 m. rugpjūčio 8 d.
Valstybės narės įgyvendina sutarimą (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2015 m. spalio 7 d.

I pielikums

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (CMDh) zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

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

Kopumā pēcreģistrācijas periodā ir bijuši divi pseidomembranozā kolīta gadījumi. Intervāla periodā ziņots par vienu kuņģa - zarnu trakta apakšējās daļas asiņošanu, un nevar izslēgt ar *Clostridium difficile* saistītu slimību (CDS). Ņemot vērā, ka CDI tiek uzskatīta kā būtisks identificēts risks antibiotiskajiem līdzekļiem, it īpaši plaša spektra līdzekļiem, piemēram, fluorhinoloniem un arī RAĪ to ir paaugstinājis līdz būtiskam identificētam riskam, PRAC uzskatīja, ka brīdinājums par CDS jāpievieno 4.4. apakšpunktā, un pseidomembranozais kolīts jāiekļauj kā nevēlama blakusparādība zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā.

Turklāt, pamatojoties uz PADZ norādītajiem kumulatīvajiem datiem, tai skaitā fluorhinolonu grupas ietekmi, PRAC vienojās, ka nevēlamās blakusparādības – lūpu tūska, sejas tūska, angioedēma, aizdusa, parestēzija, trīce un tahikardija šajā posmā arī jāiekļauj zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ar biežumu "nezināmi".

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par pseidomembranozo kolītu/ar *Clostridium difficile* saistīto slimību, lūpu tūsku, sejas tūsku, angioedēmu, aizdusu, parestēziju, trīci un tahikardiju, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu, kas satur prulifloksacīnu (*prulifloxacin*) zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

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

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Ar *Clostridium difficile* saistīta slimība

Caureja, it sevišķi, smaga, pastāvīga un/vai asiņaina, ārstēšanas laikā ar prulifloksacīnu vai pēc tās (tai skaitā vairākas nedēļas pēc ārstēšanas) var būt ar *Clostridium difficile* saistītas slimības (CDS) simptoms. CDS smaguma pakāpe var svārstīties no vieglas līdz dzīvībai bīstamai – vissmagākajai formai, kas ir pseidomembranozais kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem, kuriem rodas smaga caureja ārstēšanas ar prulifloksacīnu laikā vai pēc tās. Ja ir aizdomas par CDS vai tā tiek apstiprināta, notiekošā ārstēšana ar antibakteriālajiem līdzekļiem, tai skaitā prulifloksacīnu, nekavējoties jāpārtrauc un bez kavēšanās jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Šādā klīniskajā situācijā antiperistaltiskie līdzekļi ir kontraindicēti. Turklāt jāveic atbilstoši infekcijas kontroles pasākumi, lai mazinātu infekcijas nodošanas risku.

Tādējādi šajā apakšpunktā ir jāsvīturo šāds teksts:

~~Ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem, tostarp hinoloniem, var izraisīt Pseidomembranozo kolītu. Tāpēc jāapsver caurejas iespēja pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.~~

- 4.8. apakšpunkts

[...]

Ziņots arī par šādām nevēlamām blakusparādībām (sastopamība nav zināma): anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā angioedēma, aizdusa, Stīvensa-Džonsona sindroms, hipoglikēmija, hipoestēzija, parestēzija, trīce, zāļu izraisīts dermatīts, rabdomiolīze, fototoksicitāte, tahikardija, pseidomembranozais kolīts.

[...]

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

2. PIRMS [zīmola nosaukums] LIETOŠANAS

Lietojot [zīmola nosaukums]

Antibiotiku, tai skaitā [zīmola nosaukums] lietošanas laikā vai pat vairākas nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas Jums var rasties caureja. Ja tā kļūst smaga vai nepāriet, vai Jūs pamanāt, ka izkārnījumi satur asinis vai gļotas, **nekavējoties pārtrauciet lietot [zīmola nosaukums] un sazinieties ar savu ārstu.** Nelietojiet zāles, kas aptur vai palēnina vēdera izeju.

[...]

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

[...]

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas, tai skaitā angioedēma (kuras simptomi var ietvert lūpu tūsku, sejas tūsku), aizdusa, Stīvensa-Džonsona sindroms, hipoglikēmija, hipoestēzija, parestēzija, trīce, zāļu izraisīts dermatīts, rabdomiolīze, fototoksicitāte, tahikardija, pseidomembranozais kolīts.

[...]

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	CMDh sanāksme 2015. gada jūnijā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 8. augusts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2015. gada 7. oktobris

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CMDh u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini
tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

B'kunsiderazzjoni tar-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal prulifloxacin, il-konklużjonijiet xjentifiċi kienu dawn li ġejjin:

Kien hemm b'kollox żewġ każijiet ta' kolite psewdomembranuża fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fl-intervall kien irrapportat każ wieħed ta' emorraġija fil-parti t'isfel tal-apparat gastro-intestinali u ma setgħetx tiġi eskluża l-marda assoċjata mal-clostridium difficile (CDAD). B'kunsiderazzjoni li s-CDAD hija meqjusa bħala riskju identifikat importanti għal aġenti antibijotiċi, b'mod speċjali għal aġenti bi spettu wiesa' bħall-fluoroquinolones u minħabba li din ġiet ukoll aġġornata mill-MAH bħala riskju identifikat importanti, il-PRAC qies li għandha tiżdied twissija dwar is-CDAD fis-sezzjoni 4.4 u li l-kolite psewdomembranuża għandha tiġi inkluża bħala avveniment avvers fis-sezzjoni 4.8 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Barra minn hekk, fuq il-bażi tad-dejta kumulattiva ppreżentata fil-PSUR inklużi l-effetti tal-klassi tal-fluoroquinolones, il-PRAC jaqbel li l-avvenimenti avversi tal-edema tax-xofftejn, edema tal-wiċċ, anġjoedema, dispneja, parasteżija, rogħda u takikardija wkoll għandhom jiġu inklużi fis-sezzjoni 4.8 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott bi frekwenza ta' "mhux magħrufa" f'dan l-istadju.

Għalhekk, minħabba d-dejta disponibbli dwar il-Marda assoċjata mal-clostridium difficile / kolite psewdomembranuża, edema tax-xofftejn, edema tal-wiċċ, anġjoedema, dispneja, parasteżija, rogħda u takikardija, il-PRAC qies li l-bidliet għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom prulifloxacin kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi li saru mill-PRAC.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Fuq il-bażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal prulifloxacin, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza attiva prulifloxacin huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CMDh lahaq il-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni unika tal-PSUR għandhom ikunu varjati. Sa fejn prodotti mediċinali addizzjonali li fihom prulifloxacin huma awtorizzati fil-preżent fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri għall-awtorizzazzjoni fil-futur fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li tali awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikunu varjati skont dan.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali awtorizzati
nazzjonalment**

Emendi li jridu jkunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiġi inkluża t-twissija li ġejja:

Marda assoċjata mal-clostridium difficile

Dijarea, b'mod partikolari jekk severa, persistenti u/jew bid-demm, matul jew wara l-kura b'prulifloxacin (inkluż diversi ġimgħat wara l-kura), tista' tkun sintomatika tal-Marda assoċjata mal-clostridium difficile (CDAD). Is-CDAD tista' tvarja fis-severità minn ħafifa għal perikoluża għall-ħajja, bil-forma l-aktar severa li hija l-kolite psewdomembranuża (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk huwa importanti li titqies din id-dijanjożi f'pazjenti li jiżviluppaw dijarea severa matul jew wara l-kura bi prulifloxacin. Jekk CDAD tkun suspettata jew ikkonfermata, il-kura kontinwa b'aġenti antibatterjali, inkluż prulifloxacin, għandha titwaqqaf minnufih u l-kura xierqa tingħata mingħajr dewmien. Prodotti mediċinali antiperistaltici huma kontraindikati f'din is-sitwazzjoni klinika. Barra minn hekk, għandhom jitwettqu miżuri ta' kontroll tal-infezzjoni xierqa sabiex inaqqsu r-riskju ta' trażmissjoni.

It-test li ġej f'din is-sezzjoni għalhekk għandu jithassar kif ġej:

~~Il-kura b'aġenti antimikrobjali, inklużi l-quinolones, tista' tikkawża l-kolite psewdomembranuża. Għalhekk, huwa importanti li titqies il-possibbiltà ta' dijarrea wara l-għoti tal-aġenti antimikrobjali.~~

- Sezzjoni 4.8

[...]

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati wkoll (incidenza mhux magħrufa): reazzjoni anafilattika/anafilaktoġdi inkluż anġjoedema, dispneja, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, ipoglicemija, ipoesteżija, parasteżija, roġha, dermatite minħabba l-mediċini, rabdomijolizi, fototossicità, takikardija, kolite psewdomembranuża.

[...]

Emendi li jridu jkunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

2. QABEL TIEĦU [isem il-prodott mediċinali]

Waqt li qed tieġu [isem il-prodott mediċinali]

Jista' jkollok dijarea waqt li qed tieġu l-antibijotiċi, inkluż [isem il-prodott mediċinali], jew anki ħafna ġimgħat wara li tkun waqqaftom. Jekk issir severa jew persistenti jew jekk tinnota li l-feċi tiegħek fihom id-demm jew mukus, **ieqaf ieġu [isem il-prodott mediċinali] minnufih u kellem lit-tabib tiegħek.** Tiegħux mediċini li jwaqqfu jew inaqqsu l-moviment tal-musrana.

[...]

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

[...]

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli): reazzjoni anafilattika/anafilaktoji inkluż anġjoedema (sintomi li jistgħu jinkludu edema tax-xofftejn u edema tal-wiċċ), dispneja, is-sindrome ta' Stevens-Johnson, ipoglicemija, ipoesteżija, parasteżija, roġħda, dermatite minħabba l-medicini, rabdomijoliżi, fototossicità, takikardija, kolite psewdomembranuża.

[...]

Anness III

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

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' dan il-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Ġunju 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	8 ta' Awwissu 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 ta' Ottubru 2015

Bijlage I

**CMDh Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de
voorwaarden van de handelsvergunningen**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het PRAC [*regelgevingsprocedure met toetsing*]-verslag van de PSUR's voor prulifloxacin, zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Na het in de handel brengen zijn twee gevallen van pseudomembraneuze colitis opgetreden. In de intervalperiode is één geval van bloeding in het onderste deel van het maagdarmkanaal gemeld, en kon *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte (CDAD) niet worden uitgesloten. Aangezien CDAD beschouwd wordt als een belangrijke onderkend risico van antibiotica, met name voor breedspectrum stoffen zoals fluorquinolonen, en het door de MAH ook gepromoveerd is tot een belangrijk onderkend risico, is in de PRAC aanbevolen dat in paragraaf 4.4. een waarschuwing voor CDAD moet worden toegevoegd en dat pseudomembraneuze colitis moet worden opgenomen als een bijwerking in rubriek 4.8 van de SPC.

Bovendien is, op basis van de cumulatieve gegevens die in de PSUR opgevoerd zijn, met inbegrip van fluoroquinolonen klassenspecifieke effecten, in de PRAC overeengekomen dat de bijwerkingen lipoeedeem, oedeem in het gezicht, angioedeem, kortademigheid, paresthesie, tremor en tachycardie ook moeten worden opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC, met een in dit stadium "onbekende" frequentie.

Daarom is in het licht van de beschikbare gegevens met betrekking tot *Clostridium difficile*-geassocieerde ziekte / pseudomembraneuze colitis, lipoeedeem, oedeem in het gezicht, angioedeem, kortademigheid, paresthesie, tremor in de PRAC het standpunt ingenomen dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die prulifloxacin bevatten gerechtvaardigd zijn.

De CMDh is het eens met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor aanbeveling van wijziging in de voorwaarden van de handelsvergunningen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor prulifloxacin is de CMDh van mening dat de risico-baten balans van de geneesmiddelen die de werkzame stof prulifloxacin bevatten, onder voorbehoud van de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie, positief is.

De CMDh stelt zich op het standpunt dat de handelsvergunningen van de producten in het kader van deze enkele PSUR-beoordeling gewijzigd moeten worden. Voor zover aanvullende geneesmiddelen die prulifloxacin bevatten momenteel in de EU toegestaan zijn of onderworpen zijn aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU, beveelt de CMDh aan dat deze handelsvergunningen dienovereenkomstig gewijzigd worden.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van op nationaal niveau toegelaten geneesmiddelen

Wijzigingen op te nemen in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Clostridium difficile-geassocieerde ziekte

Diarree, vooral als dit ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, tijdens of na behandeling met prulifloxacin (tot enkele weken na de behandeling), kan een symptoom van Clostridium difficile-geassocieerde ziekte (CDAD) zijn. CDAD kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend: de meest ernstige vorm is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Het is daarom belangrijk om deze diagnose bij patiënten die tijdens of na de behandeling met prulifloxacin ernstige diarree krijgen in aanmerking te nemen. Als CDAD vermoed of bevestigd wordt, moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, waaronder prulifloxacin, onmiddellijk worden stopgezet en onverwijld begonnen worden met een geschikte behandeling. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn in deze klinische situatie gecontraïndiceerd. Verder moeten passende infectiebestrijdingsmaatregelen genomen worden genomen om het risico van overdracht te verlagen.

Daarom moet de volgende tekst in deze rubriek als volgt verwijderd worden:

~~Behandeling met antimicrobiële middelen, zoals quinolonen, kan het optreden van pseudomembraneuze colitis veroorzaken. Daarom is het belangrijk om de mogelijkheid van diarree na toediening van antimicrobiële middelen in aanmerking te nemen.~~

- Rubriek 4.8

[...]

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld (frequentie niet bekend): anafylactische/anafylactoïde reactie waaronder angio-oedeem, kortademigheid, Stevens-Johnson-syndroom, hypoglykemie, hypoeasthesia, paresthesie, tremor, dermatitis als gevolg van medicatie, rhabdomyolyse, fototoxiciteit, tachycardie, pseudomembraneuze colitis.

[...]

Wijzigingen die moeten worden toegevoegd aan de relevante rubrieken van de bijsluiter

2. ALVORENS [merknaam] TE GEBRUIKEN

Tijdens het gebruik van [merknaam]

Diarree kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, met inbegrip van [merknaam], en zelfs enkele weken nadat u hiermee gestopt bent. Als de diarree ernstig wordt of aanhoudt, of u merkt dat er bloed of slijm in de ontlasting zit, moet u onmiddellijk te stoppen met het gebruik van [merknaam] en uw arts raadplegen. Gebruik geen geneesmiddelen die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.

[...]

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

[...]

Frequentie niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet geschat worden): anafylactische/anafylactoïde reactie waaronder angio-oedeem (symptomen waarvan lipoedeem en oedeem in het gezicht kunnen omvatten), kortademigheid, Stevens-Johnson-syndroom, hypoglykemie, hypesthesie, paresthesie, tremor, dermatitis als gevolg van medicatie, rhabdomyolyse, fototoxiciteit, tachycardie, pseudomembraneuze colitis.

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van dit standpunt

Tijdschema voor de implementatie van de goedkeuring

Aanname van CMDh goedkeuring:	CMDh bijeenkomst juni 2015
Toezening aan de nationale bevoegde instanties van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst:	8 augustus 2015
Implementatie van de afspraak door de lidstaten (indiening van de wijziging door de Houder van de vergunning):	7 oktober 2015

Vedlegg I

CMDhs vitenskapelige konklusjoner og begrunnelser for endring av vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

De vitenskapelige konklusjonene er som følger når man tar i betraktning PRAC-vurderingsrapporten om PSURs for prulifloxacin:

To tilfeller av pseudomembranøs kolitt oppsto i den samlede markedsføringserfaringen. I intervallperioden ble ett tilfelle av nedre gastrointestinal blødning rapportert og clostridium difficile-assosiert sykdom (CDAD) kunne ikke utelukkes. Tatt i betraktning at CDAD regnes som en viktig identifiserte risiko for antibiotikamidler, spesielt for bredspektrede midler som fluoroquinolones og siden det også har blitt oppgradert av MAH som en viktig, identifiserte risiko, vurderte PRAC at en advarsel om CDAD burde legges til i punkt 4.4 og at pseudomembranøs kolitt burde inkluderes som en bivirkning i punkt 4.8 i SmPC.

I tillegg, basert på kumulerte data som ble presentert i PSUR, inkludert fluoroquinolones-klassen med virkninger, var PRAC enig i at også bivirkningene leppeødem, ansiktsødem, angioødem, dyspné, parestesier, tremor og takykardi burde inkluderes i punkt 4.8 i SmPC med en frekvens "ukjent" på dette stadiet.

På bakgrunn av tilgjengelige data om clostridium difficile-assosiert sykdom / pseudomembranøs kolitt, leppeødem, ansiktsødem, angioødem, dyspné, paraesthesier, tremor og takykardi vurderte derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen på legemidler som inneholder prulifloxacin var berettiget.

CMDh er enig i de vitenskapelige konklusjonene til PRAC.

Begrunnelser som taler for endring av vilkårene for markedsføringstillatelsene

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for prulifloxacin er CMDh av den oppfatning at nytte-/risikobalansen for legemidler som inneholder den aktive substansen prulifloxacin, blir positivt påvirket av de forslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh har kommet frem til at markedsføringstillatelsene for produkter bør endres når det gjelder omfanget av denne enkelte PSUR-vurderingen. I den grad flere legemidler som inneholder prulifloxacin for tiden er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for de nasjonalt godkjente legemidlene

Endringene skal inkluderes i de relevante punktene i sammendraget av produktegenskaper

- Punkt 4.4

En advarsel skal legges til som følger:

Clostridium difficile-assosiert sykdom

Diaré, spesielt hvis den er alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under eller etter behandling med prulifloxacin (inkludert flere uker etter behandlingen), kan være symptomatisk for Clostridium difficile-assosiert sykdom (CDAD). CDAD kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende, den alvorligste formen er pseudomembranøs kolitt (se punkt 4.8). Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler alvorlig diaré under eller etter behandling med prulifloxacin. Hvis CDAD mistenkes eller bekreftes, skal pågående behandling med antibakterielle midler, inkludert prulifloxacin, stoppes øyeblikkelig og passende behandling startes uten opphold. Anti-peristaltiske legemidler er kontraindisert i denne kliniske situasjonen. Dessuten skal passende infeksjonskontrolltiltak iverksettes for å redusere risikoen for overføring.

Følgende tekst i dette punktet må derfor slettes som følger:

~~Behandling med antimikrobielle midler, inkludert kinoloner, kan forårsake at pseudomembranøs kolitt forekommer. Derfor er det viktig å vurdere muligheten for diaré etter administrering av antimikrobielle midler.~~

- Punkt 4.8

[...]

De følgende bivirkningene er også rapportert (forekomsten ikke kjent): anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkludert angioødem, dyspné, Stevens-Johnson-syndrom, hypoglykemi, hypoestesi, paraestesi, tremor, dermatitt på grunn av legemidler, rabdomyolyse, fototoksitet, takykardi, pseudomembranøs kolitt.

[...]

Endringene skal inkluderes i de relevante punktene i pakningsvedlegget

2. FØR DU TAR [merkenavn]

Mens du tar [merkenavn]

Diaré kan utvikle seg mens du tar antibiotika, inkludert [merkenavn], eller til og med flere uker etter at du har sluttet å ta legemidlene. Hvis den blir alvorlig eller vedvarende eller du merker at avføringen inneholder blod eller slim, må du **slutte å ta [merkenavn] umiddelbart og konsultere din lege.** Ta ikke medisiner som stopper eller forsinker avføringen.

[...]

4. MULIGE BIVIRKNINGER

[...]

Frekvens ukjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data): anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkludert angioødem (symptomer som kan omfatte leppeødem, ansiktsødem), dyspné, Stevens-Johnson-syndrom, hypoglykemi, hypoestesi, paraestesi, tremor, dermatitt på grunn av legemidler, rabdomyolyse, fototoksisitet, takykardi, pseudomembranøs kolitt.

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av denne posisjonen

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

Godkjenning av CMDh-avtalen:	CMDh-møte i juni 2015
Overføring til nasjonale, kompetente myndigheter av oversettelser av vedleggene til avtalen:	8. august 2015
Gjennomføring av avtalen av medlemsstatene (innsending av endringer fra innehaveren av markedsføringstillatelsen):	7. oktober 2015

Załącznik I

**CMDh wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając Raport Oceniający komitetu PRAC dotyczący okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) dla prulifloksacyny, przedstawia się następujące wnioski naukowe:

W trakcie całego okresu dostępności leku w obrocie wystąpiły dwa przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. W okresie przerwy w podawaniu leku zgłoszono jeden przypadek krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i nie można było wykluczyć choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD). Biorąc pod uwagę, że CDAD uznaje się za istotne zidentyfikowane ryzyko wiążące się ze stosowaniem antybiotyków, w szczególności o szerokim spektrum działania, takich jak fluorochinolony, i że podmiot odpowiedzialny (MAH) uznał je za istotne zidentyfikowane ryzyko, PRAC zdecydował o konieczności dodania ostrzeżenia dotyczącego CDAD w punkcie 4.4, a rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego należy wymienić jako działanie niepożądane w punkcie 4.8 ChPL.

Dodatkowo, na podstawie skumulowanych danych przedstawionych w PSUR, uwzględniających działania fluorochinolonów jako grupy leków, PRAC uzgodnił, że działania niepożądane takie jak obrzęk warg, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, parestezje, drgawki i tachykardia należy włączyć do punktu 4.8 ChPL, określając na obecnym etapie ich częstość jako "nieznana".

Z tego powodu, biorąc do uwagę dostępne dane dotyczące choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* / rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, obrzęku warg, obrzęku twarzy, obrzęku naczynioruchowego, duszności, parestezji, drgawek i tachykardii, PRAC uznał za uzasadnione zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających prulifloksacynę.

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznawania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) podziela wnioski naukowe PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwoleń na wprowadzenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących prulifloksacyny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających substancję czynną prulifloksacynę jest korzystny, o ile zostaną wprowadzone proponowane zmiany w drukach informacyjnych produktów.

CMDh wyraża stanowisko, że należy wprowadzić zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów w zakresie objętym tą pojedynczą oceną raportu PSUR. O ile istnieją dodatkowe produkty lecznicze zawierające prulifloksacynę aktualnie dopuszczone do obrotu w UE lub podlegające przyszłym procedurom dopuszczania do obrotu w UE, CMDh zaleca wprowadzenie odpowiednich zmian w ich pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

Załącznik II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu na podstawie pozwolenia krajowego**

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Część 4.4

Ostrzeżenie należy dodać w następujący sposób:

Choroba związana z zakażeniem *Clostridium difficile*

Biegunka, szczególnie ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia prulifloksacyną (w tym kilka tygodni po leczeniu) może być objawem choroby związanej z *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea). CDAD może mieć różne nasilenie, od lekkiego do zagrażającego życiu, przy czym jego najcięższą formą jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). W związku z tym istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których podczas lub po leczeniu prulifloksacyną wystąpi ciężka biegunka. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD należy natychmiast przerwać terapię antybiotykową, w tym leczenie prulifloksacyną, oraz niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji klinicznej przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit. Ponadto należy podjąć stosowne środki kontroli zakażeń w celu uniknięcia ryzyka przeniesienia.

Poniższy tekst zawarty w niniejszym punkcie należy usunąć w następujący sposób:

~~Leczenie antybiotykami, w tym chinolonami może powodować wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego też ważne jest uwzględnienie możliwości wystąpienia biegunki po podaniu antybiotyków.~~

- Część 4.8

[...]

Zgłaszano również występowanie następujących działań niepożądanych (częstość nieznana): reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna w tym z obrzękiem naczynioruchowym, duszność, zespół Stevensa-Johnsona, hipoglikemia, niedoczulica, parestezje, drgawki, poekowe zapalenie skóry, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, fototoksyczność, tachykardia, rzekomobłoniaste zapalenie jelit.

[...]

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach ulotki dołączonej do opakowania

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU [nazwa handlowa]

Podczas przyjmowania leku [nazwa handlowa]

W trakcie stosowania antybiotyków, w tym [nazwa handlowa], a także w ciągu nawet kilku tygodni od zaprzestania ich stosowania, może wystąpić biegunka. W razie nasilonej lub przedłużającej się biegunki bądź stwierdzenia krwi lub śluzu w kale **należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku [nazwa handlowa] i skonsultować się z lekarzem.** Nie należy stosować leków zatrzymujących lub spowalniających perystaltykę jelit.

[...]

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

[...]

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna z obrzękiem naczynioruchowym włącznie (którego objawy mogą obejmować obrzęk warg, obrzęk twarzy), duszność, zespół Stevensa-Johnsona, hipoglikemia, niedoczulica, parestezje, drgawki, polekowe zapalenie skóry, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, fototoksyczność, tachykardia, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.

[...]

Załącznik III

Harmonogram wdrożenia niniejszego stanowiska

Harmonogram wprowadzenia porozumienia w życie

Przyjęcie porozumienia CMDh:	Czerwiec 2015 r., spotkanie CMDh
Przekazanie tłumaczeń aneksów właściwym organom narodowym	8 sierpień 2015 r.
Wprowadzenie porozumienia w życie przez państwa członkowskie (złożenie przez podmiot odpowiedzialny wniosku o zmiany):	7 październik 2015 r.

ANEXO I

**CMDh Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos
das autorizações de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação do PRAC relativo aos PSURs de prulifloxacin, as conclusões científicas são as seguintes:

Dois casos de Colite Pseudomembranosa ocorreram no período total de comercialização. No período de intervalo foi reportado um caso de hemorragia gastrointestinal baixa e a doença associada ao *clostridium difficile* (CDAD) não pode ser excluída. Tendo em consideração que a CDAD é considerada um importante risco identificado para agentes antibióticos, principalmente para agentes de largo espectro, como as fluoroquinolonas e visto já ter sido actualizado pelo Titular de Autorização de Introdução no Mercado como um importante risco identificado, o PRAC considerou que uma advertência relativa à CDAD deve ser adicionada à secção 4.4 e que a colite pseudomembranosa deve ser incluída como um evento adverso na secção 4.8 do RCM.

Adicionalmente, com base nos dados cumulativos apresentados no PSUR incluindo efeitos de classe das fluoroquinolonas, o PRAC concordou que os eventos adversos edema dos lábios, edema da face, angioedema, dispneia, parestesia, tremor e taquicardia deveriam também ser incluídos na secção 4.8 do RCM com uma frequência "desconhecida", nesta fase.

Assim, tendo em conta os dados disponíveis relativamente à doença associada ao *clostridium difficile*/colite pseudomembranosa, edema dos lábios, edema da face, angioedema, dispneia, parestesia, tremor e taquicardia, o PRAC considerou que as alterações à informação dos produtos contendo prulifloxacin estavam justificadas.

O CMDh concordou com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos que recomendam a alteração aos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para a prulifloxacin, o CMDh partilha da opinião que o equilíbrio benefício-risco- dos produtos que contêm a substância activa prulifloxacin é favorável, sujeito às alterações propostas à informação do produto.

A posição do CMDh é que as autorizações de introdução no mercado dos produtos no âmbito desta avaliação única devem ser alteradas. Na medida em que outros produtos que contêm prulifloxacin estão actualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que essas autorizações de introdução no mercado sejam também alteradas, em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do produto, dos produtos autorizados a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deverá ser adicionado um aviso, como o seguinte:

Doença associada ao *Clostridium difficile*

A diarreia, especialmente se grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com prulifloxacin (incluindo várias semanas após o tratamento), pode ser sintomática da doença associada ao *Clostridium difficile* (CDAD). A CDAD pode variar, em termos de gravidade, de ligeira a risco de vida, sendo que a manifestação mais grave da mesma é a colite pseudomembranosa (ver secção 4.8). Como tal, é importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia grave durante ou após o tratamento com prulifloxacin. Se houver suspeita ou confirmação de CDAD, o tratamento com agentes anti-bactrianos, incluindo a prulifloxacin, deverá ser interrompido imediatamente e deverá ser iniciado um tratamento adequado imediatamente. Os produtos medicinais anti-peristálticos estão contra-indicados nesta situação clínica. Adicionalmente devem ser tomadas medidas de controlo da infecção adequadas de forma a reduzir o risco de transmissão.

O seguinte texto, nesta secção, deve ser apagado:

~~O tratamento com agentes antimicrobianos, incluindo quinolonas, pode provocar a aparência de colite pseudomembranosa. Assim, é importante considerar a possibilidade de diarreia subsequente à administração de agentes antimicrobianos.~~

- Secção 4.8

[...]

Também foram reportadas as seguintes reacções adversas (incidência desconhecida): reacção anafiláctica/anafilactóide incluindo angioedema, dispneia, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglicemia, hipoestesia, parestesia, tremor, dermatite associada a medicamentos, rabdomiólise, fototoxicidade, taquicárdia, colite pseudomembranosa.

[...]

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

2. ANTES DE TOMAR [nome da marca]

Durante a toma de [nome da marca]

Pode ocorrer diarreia enquanto estiver a tomar antibióticos, incluindo [nome da marca] ou mesmo várias semanas depois de ter interrompido a sua toma. Se se tornar grave ou persistente ou se notar que as suas fezes contêm sangue ou muco, **interrompa imediatamente a toma de [nome da marca] e consulte o seu médico.** Não tome medicamentos que interrompam ou abrandem o trânsito intestinal.

[...]

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS [...]

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reacção anafiláctica/anafilactóide incluindo angioedema (sintomas que podem incluir edema dos lábios, edema da face), dispneia, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglicemia, hipoestesia, parestesia, tremor, dermatite associada a medicamentos, rabdomiólise, fototoxicidade, taquicárdia, colite pseudomembranosa.

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação desta posição

Calendário para a implementação do acordo

Adopção do acordo do CMDh:	Junho de 2015 Reunião CMDh
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções aos anexos do acordo:	8 de Agosto de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado)	7 de Outubro de 2015

Anexa I

Fundamente și concluzii științifice ale CMDh pentru abaterea de la termenii autorizărilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare emis de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului referitor la Rapoartele Periodice Actualizate privind Siguranța (RPAC) în cazul prulifloxacină, vă prezentăm în continuare concluziile științifice:

Per ansamblu experienței de punere pe piață a medicamentului au fost înregistrate două cazuri de colită pseudomembranoasă. În perioada de referință a fost raportat un caz de hemoragie gastrointestinală în tractul inferior și boala asociată cu *Clostridium difficile* (CDAD) nu a putut fi exclusă. Având în vedere că boala CDAD este considerată ca fiind un risc identificat important pentru agenții antibiotici, în special pentru agenții cu spectru larg, cum este cazul antibioticelor din grupa de fluorochinolone și că de asemenea, deoarece a fost clasificată ulterior de către Titularul autorizării de punere pe piață (MAH) ca fiind un risc identificat important, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului consideră oportun ca un avertisment să fie adăugat în Secțiunea 4.4, iar colita pseudomembranoasă să fie inclusă drept efect secundar în Secțiunea 4.8 a rezumatului referitor la caracteristicile produsului (SmPC).

În plus, având ca fundament datele colectate și prezentate în Raportul Periodic Actualizat privind Siguranța (RPAC), care includ și efectele grupei de antibiotice fluorochinolone, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului este de acord că incidentele secundare edem buză, edem față, angioedem, dispnee, parastezie, tremor, tahicardie să fie de asemenea incluse în Secțiunea 4.8 a rezumatului referitor la caracteristicile produsului, cu frecvență "necunoscută" în acest moment.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la bolile asociate cu *Clostridium difficile* / colită pseudomembranoasă, edem buză, edem față, angioedem, dispnee, parastezie, tremor și tahicardie, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului consideră ca fiind îndreptățite modificările referitoare la informațiile de produs ale produselor medicinale care conțin prulifloxacină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice emise de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului.

Fundamentele care recomandă abaterea de la termenii autorizațiilor de punere pe piață

În baza concluziilor științifice referitoare la prulifloxacină, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului este de părere că raportul beneficiu-risc în ceea ce privește produsele medicinale care conțin ca și substanță activă prulifloxacină este favorabil pentru schimbările produse în datele despre produs.

Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului a ajuns la concluzia că autorizările de punere pe piață a produselor, în lumina acestei evaluări singulare a RPAC, ar trebui să fie modificate. În măsura în care produsele medicale suplimentare conțin prulifloxacină sunt în prezent autorizate de către UE sau sunt subiectul procedurilor viitoare de autorizare în cadrul UE, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului recomandă ca respectivele autorizări de introducere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Amendamente la informațiile despre produs în cazul produselor medicinale
autorizate la nivel național**

Amendamente care urmează să fie incluse în secțiunile importante ale rezumatului caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.4

Ar trebui introdus un avertisment, după cum urmează:

Boală asociată cu Clostridium difficile

Diareea, în special dacă este cronică, persistentă și/sau cu sânge pe timpul sau după tratamentul cu prulifloxacină (inclusiv la câteva săptămâni după finalizarea tratamentului), poate să fie simptomatică a bolii asociate cu Clostridium difficile (CDAD). CDAD poate să varieze în intensitate, putând să fie de intensitate medie sau să amenințe existența umană, cea mai severă formă a acesteia fiind colita pseudomembranoasă (vezi Secțiune 4.8). Prin urmare, este important să fie luat în considerare un astfel de diagnostic, în cazul pacienților care dezvoltă diaree cronică pe durata efectuării tratamentului cu prulifloxacină sau după încheierea acestuia. În situația în care CDAD este suspectată sau confirmată, ar trebui să fie oprit tratamentul cu agenți antibacterieni, inclusiv prulifloxacină, iar tratamentul corespunzător trebuie să fie administrat fără întârziere. În această situație clinică este contraindicat să se folosească produse medicinale anti-peristaltice. De asemenea, măsuri corespunzătoare de control a infecției ar trebui să fie luate în vederea reducerii riscului de transmitere a acesteia.

Prin urmare, următorul text din respectiva secțiune ar trebui să fie șters, după cum urmează:

~~Tratamentul cu agenți antibacterieni, inclusiv chinolone, poate să fie cauza apariției colitei pseudomembranoase. Prin urmare, este important să luați în considerare posibilitatea apariției de diaree, ca urmare a administrării de agenți antibacterieni.~~

- Secțiunea 4.8

[...]

Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate (incidența nu este cunoscută): reacție anafilactică /anafilactoidă, inclusiv angioedemă, dispnee, sindrom Stevens-Johnson, hipoglicemie, hipoestezie, parestezie, tremor, dermatită cauzată de medicamente, rabdomioliză, sensibilitate la lumină, tahicardie, colita pseudomembranoasă.

[...]

Amendamente care urmează să fie incluse în secțiunile importante ale prospectului din pachet

2. ÎNAINTE DE A LUA [denumire comercială]

În timp ce luați [denumire comercială]

Este posibil să apară diaree în timpul tratamentului cu antibiotice, inclusiv [denumire comercială] și chiar la câteva săptămâni după ce tratamentul cu antibiotic s-a încheiat. Dacă diareea devine severă sau persistentă sau dacă observați sânge sau mucus în fecale, **opriți imediat administrarea [denumire comercială] și consultați doctorul.** Nu luați medicamente care să vă oprească sau să încetinească tranzitul intestinal.

[...]

4. EFECTE ADVERSE POSIBILE

[...]

Nu este cunoscută frecvența (aceasta nu poate fi estimată în baza datelor disponibile): reacție anafilactică /anafilactoidă, inclusiv angioedema (simptoame ce pot include edem buză, edem față), dispnee, sindrom Stevens-Johnson, hipoglicemie, hipoestezie, parestezie, tremor, dermatită cauzată de medicamente, rabdomioliză, sensibilitate la lumină, tahicardie, colita pseudomembranoasă.

[...]

Anexa III

Calendar propus pentru implementarea acestei poziții

Calendar pentru implementarea acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întâlnirea CMDh din iunie 2015
Transmiterea la Autoritățile Naționale Competente a traducerilor anexelor prezentului acord:	8 august 2015
Implementarea acordului de către Statele Membre (supunerea modificării de către Titularul autorizației de punere pe piață):	7 octombrie 2015

Príloha I

Vedecké závery CMDh a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

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

Počas celkovej doby uvedenia na trh sa vyskytli dva prípady pseudomembranóznej kolitídy. V danom časovom úseku bol hlásený jeden prípad krvácania v dolnej časti gastrointestinálneho traktu a nebolo možné vylúčiť hnačku spojenú s *Clostridium difficile* (CDAD). Vzhľadom na to, že CDAD sa považuje za významné zistené riziko pri užívaní antibiotík, najmä pri širokospektrálnych antibiotikách ako sú fluórchinolóny, a aj preto, že CDAD bola držiteľom rozhodnutia o registrácii (MAH) preradená do kategórie s vyšším významným zisteným rizikom, PRAC zhodnotil, že v časti 4.4 sa má pridať varovanie o CDAD a do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) sa má ako nežiaduci účinok zahrnúť pseudomembranózna kolitída.

Okrem toho PRAC na základe nahromadených údajov prezentovaných v PSUR, zahrňujúcej účinky triedy fluórchinolónov, súhlasil, že do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) sa majú zahrnúť aj nežiaduce účinky ako edém pier, tváre, angioedém, dyspnoe, parestézia, tras a tachykardia, ktorých výskyt je v tomto štádiu „neznámy“.

Preto PRAC, vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa hnačky spojenej s *Clostridium difficile*/pseudomembranóznou kolitídou, edémom pier, tváre, angioedémom, dyspnoe, parestéziou, trasom a tachykardiou, rozhodol, že zmeny v informáciách o lieku obsahujúcom prulifloxacín boli opodstatnené.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre prulifloxacín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo prulifloxacín je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k názoru, že rozhodnutia o registrácii liekov v rozsahu tohto jedného hodnotenia PSUR sa majú zmeniť. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce prulifloxacín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pri národne registrovaných liekoch

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledovné varovanie:

Hnačka spojená s Clostridium difficile

Hnačka, najmä silná, pretrvávajúca a/alebo krvavá, počas alebo po liečbe prulifloxacínom (vrátane niekoľkých týždňov po liečbe) môže byť symptómom hnačky spojenej s Clostridium difficile (CDAD). CDAD môže mať rôznu závažnosť, od miernej po život ohrozujúcu, z ktorých najzávažnejšia forma je pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.8). Preto je dôležité brať do úvahy túto diagnózu u pacientov, u ktorých počas liečby alebo po liečbe prulifloxacínom nastane vážna hnačka. Ak existuje podozrenie na CDAD alebo sa potvrdí, okamžite sa má ukončiť prebiehajúca liečba antibakteriálnymi látkami vrátane prulifloxacínu, a bezodkladne sa má začať vhodná liečba. V tomto klinickom stave sú kontraindikované antiperistaltické lieky. Okrem toho sa majú vykonať primerané opatrenia na kontrolu infekcie, aby sa znížilo riziko prenosu.

Preto sa má v tejto časti odstrániť nasledujúci text nasledovne:

~~Liečba antimikrobiálnymi činidlami, vrátane chinolónov, môže zapríčiniť vznik pseudomembranózne kolitídy. Preto je dôležité brať do úvahy možnosť hnačky po podaní antimikrobiálnych činidiel.~~

- Časť 4.8

[...]

Hlásené boli aj nasledujúce nežiadúce účinky (výskyt neznámy): anafylaktická/anafylaktoidná reakcia vrátane angioedému, dyspnoe, Stevensov-Johnsonov syndróm, hypoglykémia, hypoestézia, parestézia, tras, dermatitída zapríčinená liekmi, rabdomyolýza, fototoxicita, tachykardia, pseudomembranózna kolitída.

[...]

Zmeny, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

2. SKÔR AKO UŽIJETE [obchodný názov]

Počas užívania [obchodný názov]

Hnačka môže nastať počas užívania antibiotík, vrátane [obchodný názov], alebo aj niekoľko týždňov po ukončení liečby. Ak sa stane silnou a pretrvávajúcou, alebo ak zbadáte v stolici krv alebo hlien, **ihneď prestaňte užívať [obchodný názov] a poraďte sa s lekárom.** Neužívajte lieky ktoré zastavujú alebo spomaľujú pohyb čriev.

[...]

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

[...]

Výskyt nie je známy (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov): anafylaktická/anafylaktoidná reakcia, vrátane angioedému (ktorého symptómy môžu zahŕňať edém pier, tváre), dýchavičnosť, Stevensov-Johnsonov syndróm, hypoglykémia, hypoestézia, parestézia, tras, dermatitída zapríčinená liekmi, rabdomyolýza, fototoxicita, tachykardia, pseudomembranózna kolitída.

[...]

Príloha III

Harmonogram realizácie tohto postoja

Harmonogram realizácie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Jún 2015, stretnutie CMDh
Odovzdanie prekladov príloh dohody kompetentným vnútroštátnym orgánom:	8. augusta 2015
Realizácia dohody členskými štátmi (podanie žiadosti o zmenu držiteľom povolenia na uvedenie na trh):	7. októbra 2015

Priloga I

**Znanstveni zaključki skupine CMDh in podlaga za spremembo pogojev
dovoljenj za za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za prulifloksacin, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V okviru izkušenj z zdravilom v obdobju trženja so poročali o dveh primerih psevdomembranskega kolitisa. V vmesnem obdobju se je poročalo o enem primeru krvavitve v spodnjem delu prebavil, pri čemer ni bilo mogoče izključiti bolezni, povezane s *Clostridium difficile* (CDAD - *clostridium difficile*-associated disease). Ob upoštevanju, da velja CDAD za pomembno ugotovljeno tveganje pri uporabi antibiotičnih učinkovin, zlasti za antibiotikov širokega spektra, kot so fluorokinoloni, in ker je CDAD poleg tega imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) opredelil z oznako pomembnega ugotovljenega tveganja, je odbor PRAC mnenja, da je potrebno vključiti opozorilo o CDAD v poglavje 4.4 in psevdomembranski kolitis kot neželen učinek v poglavje 4.8 Povzeteka glavnih značilnosti zdravila (SmPC)

Poleg tega se odbor PRAC, na osnovi kumulativnih podatkov, predstavljenih v poročilu PSUR, ki vključujejo učinke razreda fluorokinolonov, strinja, da je treba v poglavje 4.8. Povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti tudi naslednje neželene učinke: edem ustnic, edem obraza, angioedem, dispneja, parastezija, tremor in tahikardija, z oznako pogostnosti na tej stopnji "neznano".

Zaradi tega in na podlagi razpoložljivih podatkov o bolezni, povezani s *Clostridium difficile*/ psevdomembranskem kolitisu, edemu ustnic, edemu obraza, angioedemu, dispneji, paresteziji, tremorju in tahikardiji, je odbor PRAC mnenja, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo prulifloksacin, upravičene.

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se strinja z znanstvenim zaključki odbora PRAC.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenja/dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za prulifloksacin je skupina CMDh mnenja, da je razmerje med koristjo in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino prulifloksacin ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je zavzela stališče, da je potrebno na podlagi te enotne ocene redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) spremeniti dovoljenje za promet zdravila. Glede na dejstvo, da so trenutno v državah članicah odobrena tudi druga zdravila, ki vsebujejo prulifloksacin, oziroma bodo v prihodnosti predmet pridobivanja dovoljenj za promet v državah članicah 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 potrebno vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Doda se naslednje opozorilo:

Bolezen povezana s Clostridium difficile

Driska (zlasti če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem s prulifloksacinom ali po njem (vključno še nekaj tednov po zaključku zdravljenja), je lahko simptom bolezni povezane s Clostridium difficile (CDAD - Clostridium difficile-associated disease). CDAD lahko glede na resnost niha od blage do življenjsko ogrožajoče; najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da na to diagnozo pomislite pri bolnikih, ki imajo pred ali po zdravljenju s prulifloksacinom hudo drisko. Če obstaja sum na CDAD ali je ta diagnoza potrjena, je treba uporabo antibakterijskih zdravil, vključno s prulifloksacinom, takoj prekiniti, bolniku pa nemudoma uvesti primerno zdravljenje. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana. Poleg tega je potrebno uporabiti ustrezne ukrepe za nadzor okužbe za zmanjšanje tveganja prenosa.

Naslednje besedilo se izbriše, kot je navedeno v nadaljevanju:

~~Zdravljenje z antimikotiki, vključno s kinoloni, lahko sproži pojav psevdomembranoznega kolitisa. Zato je pomembno, da se upošteva možnost pojava driske po jemanju antimikotičnih sredstev.~~

- Poglavje 4.8

[...]

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost neznana): anafilaktični šok/anafilaktoidna reakcija, vključno z angioedemom, dispneja, Stevens-Johnsonov sindrom, hipoglikemija, hipoestezija, parestezija, tremor, dermatitis zaradi zdravil, rabdomioliza, fototoksičnost, tahikardija, psevdomembranozni kolitis.

[...]

Spremembe, ki jih je potrebno vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

2. Kaj morate vedeti, PREDEN boste vzeli zdravilo [ime blagovne znamke]

Med jemanjem zdravila [ime blagovne znamke]

Driska se lahko pojavi med jemanjem antibiotikov, vključno z zdravilom [ime blagovne znamke], ali celo več tednov po tem, ko ste ga prenehali jemati. Če se stanje driske poslabša ali je dolgotrajna, oziroma če opazite kri ali sluz v blatu, **takoj prenehajte jemati zdravilo [ime blagovne znamke] in se posvetujte z zdravnikom.** Ne jemljite zdravil, ki ustavijo ali zavirajo gibanje črevesja (peristaltiko).

.

[...]

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

[...]

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov): anafilaktični šok/anafilaktoidna reakcija, vključno z angioedemom (znaki lahko vključujejo edem ustnic in edem obraza), dispneja, Stevens-Johnsonov sindrom, hipoglikemija, hipoestezija, parestezija, tremor, dermatitis zaradi zdravil, rabdomioliza, fototoksičnost, tahikardija, psevdomembranozni kolitis.

[...]

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	8. avgust 2015
Uveljavitev odločitve v državah članicah EU (predlog spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. oktober 2015

Bilaga I

CMDh vetenskapliga slutsatser och grunder för variation av villkoren för godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av PRAC:s värderingsrapport angående PSURs för prulifloxacin, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Två fall av pseudomembranös kolit förekom i hela erfarenheten av marknadsföring. I intervallperioden har ett fall av mindre gastrointestinal blödning rapporterats och clostridium difficile- associerad sjukdom (CDAD) kunde inte uteslutas. Med beaktande av att CDAD anses vara en viktig identifierad risk för antibiotiska agenser, speciellt för agenser med ett brett spektrum såsom fluorokinoloner och eftersom den uppgraderats av MAH som en viktig identifierad risk ansåg PRAC att en varning om CDAD skulle läggas till i avsnitt 4.4 och pseudomembranös kolit skulle ingå som en biverkan i avsnitt 4.8 i SmPC.

Dessutom var PRAC, baserat på samlade data som presenterats i PSUR inklusive fluorkinolonklasseffekter, överens om att biverkningarna läppödem, ansiktsödem, angioödem, dispné, parestesi, tremor och takikardi också skulle ingå i avsnitt 4.8 i SmPC med en "okänd" frekvens på detta stadium.

Därför, med hänsyn till tillgängliga uppgifter angående Clostridium difficile-associerad sjukdom/pseudomembranös kolit, läppödem, ansiktsödem, angioödem, dispné, parestesi, tremor och takikardi ansåg PRAC att ändringar på produktinformationen för medicinska produkter med prulifloxacin var berättigade.

CMDh är överens med de vetenskapliga slutsatserna som PRAC dragit.

Grunder till rekommendation av variationer i villkoren för Godkännanden för Försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för prulifloxacin är CMDh av den åsikten att balansen mellan förmån och risk hos medicinska produkter som innehåller det aktiva ämnet prulifloxacin är ett gynnsamt skäl till föreslagna ändringar av produktinformationen.

CMDh är av den inställningen att godkännanden av produkter inom ramen för denna enda PSUR-värdering bör varieras. I den utsträckning andra medicinska produkter som innehåller prulifloxacin är godkända i EU eller ska genomgå framtida godkännandeprocedurer i EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning varieras på samma sätt.

Bilaga II

Ändringar till produktinformationen för nationellt godkända medicinska produkter

Ändringar som ska ingå i relevanta sektioner i Produktresumén

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till på följande sätt:

Clostridium difficile-associerad sjukdom

Diarré, speciellt om svår, ihållande och/eller blodig, under eller efter behandling med prulifloxacin (inklusive flera veckor efter behandling), kan vara symptom på Clostridium difficile-associerad sjukdom (CDAD). CDAD kan ligga på en svårhetsgrad från mild till livshotande, den svåraste formen är pseudomembranus colitis (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som utvecklar en allvarlig diarré under eller efter behandling med prulifloxacin. Om CDAD misstänks eller har bekräftats, måste pågående behandling med antibiotika inklusive prulifloxacin stoppas omedelbart och lämplig behandling påbörjas utan fördröjning. Antiperistaltika är kontraindikerade i denna kliniska situation. Vidare bör lämpliga åtgärder för kontroll av infektion vidtas för att minska risken för smitta.

Nedanstående text i detta avsnitt ska raderas på följande sätt:

~~Treatment with antimicrobial agents, including quinolones, may cause the appearance of pseudomembranous colitis. Therefore, it is important to consider the possibility of diarrhoea subsequent to the administration of antimicrobial agents.~~

- Avsnitt 4.8

[...]

Följande biverkningar har också rapporterats (okänt fall): anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive angioödem, dyspné, Stevens-Johnson-syndrom, hypoglycemi, hypestesi, parestesi, tremor, dermatit på grund av mediciner, rabdomyolys, fototoxicitet, takikardi, pseudomembranös kolit.

[...]

Ändringar som ska ingå i relevanta sektioner i Bipacksedeln

2. INNAN DU TAR [varunamn]

Medan du tar [varunamn]

Diarré kan utvecklas medan du tar antibiotika inklusive [varunamn], eller även flera veckor efter att du har slutat ta dem. Om den blir svårare eller ihållande eller om du märker att din avföring innehåller blod eller slem, ska du **sluta ta [varunamn] omedelbart och rådfråga din läkare.** Ta inte mediciner som stoppar eller sänker dina tarmrörelser.

[...]

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

[...]

Okänd frekvens (kan inte värderas från tillgängliga uppgifter): anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive angioödem (symptom som kan inkludera läppödem, ansiktsödem), dyspné, Stevens-Johnson-

syndrom, hypoglycemi, hypestesi, parestesi, tremor, dermatit på grund av mediciner, rabdomyolys, fototoxicitet, takikardi, pseudomembranös kolit.

[...]

Bilaga III

Tidsplan för genomförandet av denna ståndpunkt

Tidsplan för genomförandet av avtalet

Tillämpande av CMDh:s avtal:	CMDh möte i juni 2015
Överlämnande till Nationella Kompetenta Myndigheter av översättningar av bilagorna till avtalet:	8 augusti 2015
Tillämpning av avtalet mellan Medlemsstaterna (inlämnande av variationen från innehavaren till godkännandet för försäljning):	7 oktober 2015