

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet levofloksatsiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Levofloksatsiini süsteemseks kasutamiseks (ATC kood J01MA12)

- Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS): Kokkuvõtlike andmete tabelites on tuvastatav eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe juhtude püsiv lisandumine levofloksatsiini kasutamisel. Hindav liikmesriik vaatas läbi kaks kirjandusallikatest pärinevat hästidokumenteeritud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe juhtu ja leidis tõenäolise põhjusliku seose levofloksatsiini kasutamisega, sest kõrvaltoime algusaeg oli sobiv, dokumenteeritud oli kõrvaltoime kordumine pärast ravimi taasmanustamist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve ei olnud tõenäoliselt tingitud ühestki muust ravimist. Veelgi enam, müügiloa hoidjate poolt ohutusandmebaasist leitud kokku 72 eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbega seotud juhust 58 puhul leidis hindav liikmesriik, et eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbel oli võimalik põhjuslik seos levofloksatsiini kasutamisega, põhinedes enamasti kõrvaltoime algusaja sobivusel. Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilöövet on kajastatud teiste fluorokinoloonide, nimelt tsiprofloksatsiini ja norfloksatsiini ravimiteabes (ravimi omaduste kokkuvõttes ja patsiendi infolehes), mõlemal juhul esinemissagedusega „teadmata“. Põhjendatud on süsteemselt kasutatava levofloksatsiini ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte ja patsiendi infolehe) uuendamine, et see kajastaks eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilöövet, kooskõlas raskete naha kõrvaltoimete (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) juhendis soovitatava sõnastusega. Põhinedes müügiloa hoidja Sanofi käsutuses olevatel kumulatiivsetel kliiniliste uuringute ekspositsiooniandmetel on kõrvaltoime hinnanguline esinemissagedus „harv“.
- Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH): Müügiloa hoidjate globaalses andmebaasis tuvastatud 17 juhust leiti 2 hästidokumenteeritud juhu puhul tõenäoline seos levofloksatsiini kasutamisega ning 5 juhul esines võimalik seos. Lisaks peeti 1 kirjandusallika puhul võimalikuks levofloksatsiini põhjuslikku seost antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi tekkega. Hiljutise süsteemselt kasutatava tsiprofloksatsiini ohutusaruande hindamise (PSUSA/00000775/201801) raames soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee uuendada tsiprofloksatsiini ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8, lisades kõrvaltoimena antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) esinemissagedusega „teadmata“, ning uuendada vastavalt ka patsiendi infolehte. Lisaks on avaldatud teateid, mille järgi moksifloksatsiin on väga tõenäoliselt seotud antidiureetilise hormooni liignõristussündroomi tekkega. Põhjendatud on süsteemselt kasutatava levofloksatsiini ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte ja patsiendi infolehte) uuendamine, et see kajastaks antidiureetilise hormooni liignõristussündroomi. Põhinedes müügiloa hoidja Sanofi käsutuses olevatel kumulatiivsetel kliiniliste uuringute ekspositsiooniandmetel on kõrvaltoime hinnanguline esinemissagedus „harv“.
- Fikseerunud ravimilööve: Kokku 28 juhust, mis tuvastati eelistermini „ravimilööve“ ja eelistermini „fikseerunud ravimilööve“ abil müügilooahoidja Terapia andmebaasis, leiab hindav liikmesriik, et fikseeritud ravimilööve oli 4 juhul tõenäoliselt põhjuslikult seotud levofloksatsiini kasutamisega (kokku dokumenteeriti 4 juhtu, mil esines kõrvaltoime kordumine pärast ravi taasalustamist) ning 2 juhul esines võimalik seos. Lisaks viis hindav liikmesriik eelisterminiga „fikseerunud ravimilööve“ läbi otsingu EudraVigilance andmeanalüüsisüsteemis (*EudraVigilance data analysis system*, EVDas) ning tuvastas kokku 24 juhtu. Neist 10 puhul leidis hindav liikmesriik, et esines tõenäoline põhjuslik seos levofloksatsiini kasutamisega (7 juhul dokumenteeriti kõrvaltoime kordumine pärast ravi taasalustamist) ning 13 juhul esines võimalik seos. Põhjendatud on süsteemselt

kasutatava levofloksatsiini ravimiteabe (ravimi omaduste kokkuvõtte ja patsiendi infolehe) uuendamine, et see kajastaks fikseeritud ravimilöövet. Põhinedes müügiloa hoidja Sanofi käsutuses olevatel kumulatiivsetel kliiniliste uuringute ekspositsiooniandmetel on kõrvaltoime hinnanguline esinemissagedus „harv“.

Levofloksatsiin paikseks oftalmoloogiliseks kasutamiseks (ATC kood S01AE05)

Vaadates läbi kõõluskahjustustega seotud teateid, ei saa seekord välistada põhjuslikku seost levofloksatsiini paikse oftalmoloogilise kasutamisega. Kuna paiksest oftalmoloogiliselt manustatud levofloksatsiini kahjulikku mõju tundlikus populatsioonis ei saa välistada, siis on põhjendatud ravimiteabe uuendamine, rõhutamaks asjaolu, et paikne oftalmoloogiline ravi levofloksatsiiniga tuleb katkestada kohe, kui ilmnevad esimesed kõõluse põletikule viitavad nähud, nagu on märgitud ka teiste paiksete oftalmoloogiliste fluorokinoloonide ravimiteabes.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Levofloksatsiini (välja arvatud tsentraalselt registreeritud preparaat) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusele, et levofloksatsiini (välja arvatud tsentraalselt registreeritud preparaat) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele levofloksatsiini (välja arvatud tsentraalselt registreeritud preparaat) sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

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

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Levofloksatsiin süsteemseks kasutamiseks (ATC kood J01MA12)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

~~Raskekujulised villilised reaktsioonid~~

~~Levofloksatsiiniga on täheldatud raskekujulise villilise nahareaktsiooni juhte nagu Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs (vt lõik 4.8). Naha ja/või limaskestade reaktsioonide tekkimisel peavad patsiendid enne ravi jätkamist otsekohe arstiga ühendust võtma.~~

Rasked naha kõrvaltoimed

Seoses levofloksatsiiniga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), sh toksiline epidermise nekrolüüs (TEN, teise nimega Lyell'i sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Ravimi määramisel tuleb patsiente teavitada raskete nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui tekivad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab kohe lõpetama levofloksatsiini kasutamise ning kaaluma alternatiivset ravi. Kui patsiendil on levofloksatsiini kasutamisel arenenud tõsine reaktsioon, nagu SJS, TEN või DRESS, ei tohi ravi levofloksatsiiniga sellel patsiendil enam kunagi uuesti alustada.

- Lõik 4.8

Lisada järgmine/järgmised kõrvaltoime(d):

Organsüsteemi klass: Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: [...] **Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS) (vt lõik 4.4), fikseerunud ravimilööve**

Organsüsteemi klass: **Endokriinsüsteemi häired**

Harv: **Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)**

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne <ravimi nimetus> kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil on kunagi tekkinud raskekujuline nahalööve või naha koorumine, villistumine ja/või haavandid suus pärast levofloksatsiini kasutamist.**

[...]

Tõsised nahareaktsioonid

Levofloksatsiini kasutamisega seoses on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermise nekrolüüs (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve (DRESS).

- SJS/TEN võib algselt avalduda lööbena kehatüvel, nagu punakad märklaualaadsed maakulid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill. Samuti võivad tekkida haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades (silmad on punased ja paistes). Neile tõsistele nahalöövetele eelnevad tihti palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Need lööbed võivad areneda laiaulatuslikuks naha koorumiseks ja põhjustada eluohtlikke tüsistusi või isegi surma.
- DRESS avaldub algselt gripilaadsete sümptomitena ja lööbena näol, seejärel levib lööve edasi ning esinevad kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides, teatud valgete vereliblede arvu suurenemine (eosinofiilia) ja lümfisõlmede suurenemine.

Kui teil tekib tõsine nahalööve või mõned neist nahasümptomitest, lõpetage levofloksatsiini kasutamine ja pöörduge oma arsti poole või otsige kohe arstiabi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Harv (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- Laialt levinud nahalööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded veres (eosinofiilia), suurenenud lümfisõlmed ja teiste kehaorganite haaratus (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööve, teiste nimedega DRESS või ravimi ülitundlikkussündroom). Vt ka lõik 2.
- Vee eritumise häirete ja organismi vähenenud naatriumisisaldusega seotud sündroom (SIADH)

[...]

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Raskekujulised nahalööbed, millega kaasneb villide teke või naha koorumine huulte, silmade, suu, nina ja suguorganite ümber
- Tõsised nahalööbed, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs. Need võivad avalduda lööbena kehatüvel, nagu punakad märklaualaadsed maakulid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill, naha koorumisena, haavanditena suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. Vt ka lõik 2.

[...]

Rääkige oma arstile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõned päevad:

Harv (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

[...]

Järsult piiritletud punetavad laigud koos villidega või ilma, mis arenevad tundide jooksul pärast levofloksatsiini manustamist ja mille paranemise järel jääb püsima põletikujärgne jääkhüperpigmentatsioon; tavaliselt tekib see uuesti samades kohtades nahal või limaskestadel pärast järgnevaid kokkupuuteid levofloksatsiiniga

Levofloksatsiin paikseks oftalmoloogiliseks kasutamiseks (ATC kood S01AE05)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.4:

Ravi süsteemsete fluorokinoloonidega (sh levofloksatsiin) võib olla seotud kõõlusepõletiku ja -rebenditega, eeskätt eakamatel patsientidel ning neil, kes saavad samaaegselt ravi kortikosteroididega. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust ja lõpetada ravi [Ravimi nimetus]'ga kohe, kui ilmnevad kõõlusepõletiku esimesed nähud (vt lõik 4.8).

Lõik 4.8 (kõrvaltoimete tabeli all):

Patsientidel, kes said süsteemset ravi fluorokinoloonidega, on esinenud õla, käe, Achilleuse või teiste kõõluste rebendeid, mis vajasisid kirurgilist korrektsiooni või põhjustasid pikaajalise puude. Süsteemsete kinoloonide uuringud ja turuletulekujärgne kogemus näitavad, et risk selliste rebendite tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kes saavad ravi kortikosteroididega, eeskätt geriaatrilistel patsientidel ja juhtudel kui kõõlustele, sh Achilleuse kõõlusele langeb suur koormus (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Suukaudseid või intravenoosseid fluorokinoloone saavatel inimestel, eeskätt eakatel patsientidel ning samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel on esinenud kõõluse paistetust ja rebendeid. Lõpetage [Ravimi nimetus] kasutamine, kui teil tekib kõõluste valu või paistetust (tendiniit).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek mai 2019
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	13. juuli 2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. september 2019