

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt levofloksasiinia (keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Systeemiseen käyttöön tarkoitettu levofloksasiini (ATC-koodi J01MA12)

- Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS): Yhteenvedotaulukkojen tietojen perusteella on tunnistettavissa levofloksasiinin käyttöön liittyvä jatkuva DRESS-tapausten kertyminen. LMS arvioi, että kahdella hyvin dokumentoidulla kirjallisuudessa raportoidulla DRESS-tapauksella oli todennäköisesti syy-yhteys levofloksasiinin käyttöön, sillä aika oireiden ilmaantumiseen on yhteensopiva, oireiden on kirjattu hävinneen, kun levofloksasiinin käyttö lopetettiin, ja on epätodennäköistä, että DRESS-oireyhtymä olisi johtunut muista lääkkeitä. Lisäksi LMS arvioi, että myyntiluvan haltijoiden turvallisuustietokannasta tunnistetuista 72:sta DRESS-oireyhtymään liittyvästä tapauksesta 58 DRESS-tapauksella oli mahdollinen syy-yhteys levofloksasiiniin pääasiassa siksi, että aika oireiden ilmaantumiseen oli sopiva. DRESS mainitaan muiden fluorokinolonien (siprofloksasiinin ja norfloksasiinin) tuotetiedoissa (valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa), molemmissa esiintymistiheydellä "tuntematon". Systeemiseen käyttöön tarkoitetun levofloksasiinin tuotetietoihin (valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste) on aiheellista päivittää DRESS-oireyhtymää koskevat tiedot noudattaen lääkeaineiden aiheuttamia vaikeita ihoreaktioita (Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs, SCAR) koskevassa ohjeessa suositeltua sanamuotoa. Myyntiluvan haltija Sanofilta saatavissa olevien kumulatiivisten kliinisten tutkimuksista peräisin olevien altistustietojen perusteella tapahtuman voidaan arvioida olevan esiintymistiheydeltään harvinainen.
- Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH): Myyntiluvan haltijoiden maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannasta tunnistetuista 17 tapauksesta kahdella hyvin dokumentoidulla tapauksella (joissa molemmissa oireet palasivat, kun levofloksasiinihoito aloitettiin uudelleen) arvioitiin olevan todennäköinen syy-yhteys levofloksasiinin käyttöön, ja viidellä mahdollinen. Lisäksi pidetään mahdollisena, että kirjallisuudessa raportoidussa yhdessä tapauksessa SIADH-oireyhtymän kehittymisellä oli syy-yhteys levofloksasiiniin. PRAC suosittelee äskettäin systeemiseen käyttöön tarkoitettua siprofloksasiinia koskevan yksittäisen määräaikaista turvallisuuskatsauksen (PSUSA/00000775/201801) puitteissa SIADH-haittavaikutusoireyhtymän (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä) lisäämistä siprofloksasiinin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 esiintymistiheydellä "tuntematon" sekä pakkausselosteen päivittämistä vastaavasti. Lisäksi on julkaistu raportteja, jotka osoittavat, että moksifloksasiinin ja SIADH-oireyhtymän kehittymisen välillä on hyvin todennäköisesti syy-yhteys. Systeemiseen käyttöön tarkoitetun levofloksasiinin tuotetietoihin (valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste) on aiheellista päivittää SIADH-oireyhtymää koskevat tiedot. Myyntiluvan haltija Sanofilta saatavissa olevien kumulatiivisten kliinisten tutkimuksista peräisin olevien altistustietojen perusteella tapahtuman voidaan arvioida olevan esiintymistiheydeltään harvinainen.
- Toistopunoittuma: LMS katsoo, että myyntiluvan haltija Terapian turvallisuustietokannasta löydettyistä 28 tapauksesta, joihin liittyi suositeltu termi "lääkeaineihottuma" tai suositeltu termi "toistopunoittuma", neljällä toistopunoittumatapauksella on todennäköisesti syy-yhteys levofloksasiinin käyttöön (kaikissa neljässä tapauksessa kirjattiin oireiden palanneen, kun levofloksasiinihoito

aloitettiin uudelleen) ja kahdella mahdollisesti. LMS haki lisäksi tietoa EVDAS-järjestelmästä (EudraVigilance Data Analysis System) käyttäen hakusanana suositeltua termiä "toistopunoittuma" ja löysi yhteensä 24 tapausta. LMS katsoo, että näistä tapauksista kymmenellä on todennäköisesti syy-yhteys levofloksasiinin käyttöön (seitsemässä tapauksessa kirjattiin oireiden palanneen, kun levofloksasiinihoito aloitettiin uudelleen) ja 13:lla mahdollisesti. Systeemiseen käyttöön tarkoitetun levofloksasiinin tuotetietoihin (valmisteyhteenveto ja pakkausseloste) on aiheellista päivittää toistopunoittumaa koskevat tiedot. Myyntiluvan haltija Sanofilta saatavissa olevien kumulatiivisten kliinististä tutkimuksista peräisin olevien altistustietojen perusteella tapahtuman voidaan arvioida olevan esiintymistiheydeltään harvinainen.

Paikallisesti silmään annosteltava levofloksasiini (ATC-koodi S01AE05)

Jännesairauksiin liittyvien raporttien tarkastelun perusteella ei tällä hetkellä voida sulkea pois syy-yhteyttä paikallisesti silmään annosteltavaan levofloksasiiniin. Koska ei voida sulkea pois paikallisesti silmään annosteltavan levofloksasiinin käytön vaikutusta populaatiossa, jossa riski on suuri, on perusteltua tehdä tuotetietoihin päivitys, jossa painotetaan, että hoito paikallisesti silmään annosteltavalla levofloksasiinilla on keskeytettävä ensimmäisten jännetulehduksen oireiden ilmaantuessa, kuten muiden paikallisesti silmään annosteltavien fluorokinolonien tuotetiedoissa todetaan.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Levofloksasiinia (keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että levofloksasiinia sisältävien lääkevalmisteiden (keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin levofloksasiinia sisältäviä lääkevalmisteita (keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saanutta valmistetta lukuun ottamatta) tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Systeemiseen käyttöön tarkoitettu levofloksasiini (ATC-koodi J01MA12)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on korjattava seuraavasti:

~~Vaikeat reaktiot, joihin liittyy rakkulamuodostusta~~

~~Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Jos iho- ja/tai limakalvoreaktioita ilmenee, potilasta on kehoitettava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin ennen hoidon jatkamista.~~

Vaikeat ihoreaktiot

Levofloksasiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita (SCAR), kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN, tunnetaan myös Lyellin oireyhtymänä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, levofloksasiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Jos potilaalle on kehittynyt levofloksasiinin käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten SJS, TEN tai DRESS, levofloksasiinihoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä:

Elinjärjestelmä: Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: [...] Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4), toistopunoittuma

Elinjärjestelmä: Umpieritys

Harvinainen: Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä(SIADH)

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Kauppanimi>-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat lääkettä jos:

- sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kesimistä, rakkulamuodostusta ja/tai suun haavaumia levofloksasiinin ottamisen jälkeen.

[...]

Vakavat ihoreaktiot

Levofloksasiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS).

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi voivat aluksi ilmetä punertavina, rengasmaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakkuloita. Myös haavaumia voi ilmetä suussa, nielussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä (silmien punoitus ja turvotus). Ennen näitä vakavia ihottumia ilmenee usein kuumetta ja/tai flunssan kaltaisia oireita. Ihottumat voivat johtaa ihon kesimiseen laajalla alueella ja hengenvaarallisiin komplikaatioihin tai kuolemaan.
- DRESS-oireyhtymä ilmenee aluksi flunssan kaltaisina oireina ja kasvojen ihottumana ja sen jälkeen laajalle levinneenä ihottumana ja kuumena, verikokeissa havaittavina kohonneina maksaentsyymiarvoina ja tietyn tyyppisten valkosolujen lisääntymisenä (eosinofilia) sekä suurentuneina imusolmukkeina.

Jos sinulle kehittyy vakava ihottuma tai jokin muu näistä iho-oireista, lopeta välittömästi levofloksasiinin käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin tai hakeudu hoitoon.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- Laajalle levinnyt ihottuma, kuume, kohonneet maksaentsyymiarvot, poikkeavat veriarvot (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja vaikutukset muihin elimiin (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä eli DRESS tai lääkeaineyliherkkyysoireyhtymä). Ks. myös kohta 2.
- Oireyhtymä, johon liittyy virtsan heikentynyt erittyminen ja veren pienet natriumpitoisuudet (SIADH).

[...]

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

~~• vaikeat ihottumat, joihin saattaa liittyä rakkulamuodostusta tai ihon kesimistä huulten, silmien, suun, nenän ja sukuelinten alueella~~

- Vakavat ihottumat, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Nämä voivat ilmetä punertavina, rengasmaisina täplinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kesimisenä ja haavaumina suussa, nielussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä, ja ennen niitä ilmenee usein kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita. Ks. myös kohta 2.

[...]

Kerro lääkirille, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää kauemmin kuin muutaman päivän:

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

[...]

Tarkkarajaiset, punoittavat läiskät, joihin voi liittyä rakkuloita ja jotka kehittyvät tuntien kuluessa levofloksasiinin antamisesta ja joiden paranemisen yhteydessä ilmenee tulehduksen jälkeistä hyperpigmentaatiota; ne uusiutuvat seuraavan levofloksasiinialtistuksen yhteydessä yleensä samassa kohdassa ihoa tai limakalvoa.

Paikallisesti silmään annosteltava levofloksasiini (ATC-koodi S01AE05)

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.4:

Systeemiseen fluorokinolonihoitoon, levofloksasiini mukaan lukien, saattaa liittyä jännetulehdusta ja jänteen repeämiä erityisesti iäkkäillä potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, ja [Valmisteen nimi]-hoito on keskeytettävä ensimmäisten jännetulehduksen oireiden ilmetessä (ks. kohta 4.8).

Kohta 4.8 (haittavaikutustaulukon alla):

Systeemistä fluorokinolonihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu olkapään tai käden jänteiden, akillesjänteen tai muiden jänteiden repeämiä, jotka ovat vaatineet kirurgista korjausta tai johtaneet pitkäaikaiseen toiminnanvajaukseen. Systeemisiä kinoloneja koskevien tutkimusten ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisten kokemusten perusteella näiden repeämien riski saattaa olla suurentunut kortikosteroideja saaneilla potilailla, erityisesti iäkkäillä potilailla, ja jänteissä, joihin kohdistuu voimakasta räsytystä, kuten akillesjänteessä (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Jänteiden turvotusta ja repeämiä on ilmennyt suun kautta tai laskimoon annettavia fluorokinoloneja käyttäneillä henkilöillä, erityisesti iäkkäillä potilailla ja potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Lopeta [Valmisteen nimi]-valmisteen käyttö, jos havaitset jännekipua tai jänteiden turvotusta (jännetulehdus).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	13.7.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6.9.2019