

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la lévofloxacine (excepté pour le produit autorisé selon la procédure centralisée), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Lévofloxacine à usage systémique (code ATC J01MA12)

- **DRESS** : Selon les données des tableaux récapitulatifs, une accumulation constante de cas de syndrome DRESS est constatée avec l'utilisation de lévofloxacine. Deux cas bien documentés dans la littérature de syndrome DRESS lors de l'utilisation de lévofloxacine ont été évalués par l'Etat membre rapporteur (LMS) comme ayant une relation de causalité probable, le délai d'apparition étant compatible, un déchallenge positif ayant été rapporté, et l'attribution du syndrome DRESS à d'autres médicaments étant peu probable. Par ailleurs, sur les 72 cas liés au syndrome DRESS identifiés dans la base de données de sécurité des titulaires de l'AMM, 58 cas de syndrome DRESS ont été évalués par le LMS comme ayant une relation de causalité possible avec la lévofloxacine, principalement en raison d'un délai d'apparition compatible. Le syndrome DRESS est mentionné à une « fréquence indéterminée » dans les informations sur le produit (RCP et notice) d'autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la norfloxacine. Une mise à jour des informations sur le produit (RCP et notice) de la lévofloxacine à usage systémique, afin d'intégrer le syndrome DRESS conformément à la formulation recommandée dans la guidance SCARs relative aux effets indésirables cutanés graves, est justifiée. D'après les données cumulées d'exposition issues des essais cliniques et fournies par le titulaire de l'AMM Sanofi, la fréquence de l'événement peut être estimée comme rare.
- **SIADH** : Sur les 17 cas identifiés dans la base de données de sécurité mondiale des titulaires de l'AMM, 2 cas bien documentés (avec rechallenge positif dans les deux cas) ont été évalués comme ayant une relation de causalité probable avec la lévofloxacine et 5 cas ont été évalués comme étant possiblement liés. De plus, le lien de causalité entre la lévofloxacine et le développement d'un SIADH est considéré comme étant possible dans 1 cas de la littérature. Récemment, dans le cadre du PSUSA sur la ciprofloxacine à usage systémique (PSUSA/00000775/201801), le PRAC a recommandé une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP de la ciprofloxacine pour ajouter en tant qu'effet indésirable le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), à une fréquence indéterminée, et la notice sera mise à jour en conséquence. Par ailleurs, il existe des rapports publiés indiquant que la relation de causalité est très probable entre la moxifloxacine et le développement de SIADH. Une mise à jour des informations sur le produit (RCP et notice) de la lévofloxacine à usage systémique afin d'intégrer le SIADH est justifiée. D'après les données cumulées d'exposition issues des essais cliniques et fournies par le titulaire de l'AMM Sanofi, la fréquence de l'événement peut être estimée comme rare.
- **Éruption fixe d'origine médicamenteuse** : Sur les 28 cas de « Preferred Term » (PT) Eruption d'origine médicamenteuse et de PT Erythème pigmenté fixe identifiés dans la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM Terapia, le LMS considère 4 cas d'éruption fixe d'origine médicamenteuse comme ayant une relation de causalité probable avec la lévofloxacine (dans l'ensemble des 4 cas, un rechallenge positif a été rapporté) et 2 cas comme possiblement associés. De plus, le LMS a mené une recherche dans l'outil EVDAS en utilisant le PT Erythème pigmenté fixe et a identifié 24 cas cumulés. Parmi eux, 10 sont considérés par le LMS comme ayant une relation de causalité probable avec la lévofloxacine (dans 7 cas, un rechallenge positif a été

rapporté) et 13 cas comme possiblement associés. Une mise à jour des informations sur le produit (RCP et notice) de la lévofloxaciné à usage systémique afin d'intégrer l'éruption fixe d'origine médicamenteuse est justifiée. D'après les données cumulées d'exposition issues des essais cliniques et fournies par le titulaire de l'AMM Sanofi, la fréquence de l'événement peut être estimée comme rare.

Lévofloxaciné à usage topique ophtalmique (code ATC S01AE05)

Après examen de rapports liés aux affections des tendons, un lien de causalité avec la lévofloxaciné à usage topique ophtalmique ne peut être exclu pour l'instant. Étant donné que l'impact de la lévofloxaciné à usage topique ophtalmique sur la population vulnérable ne peut être exclu, une mise à jour des informations sur le produit insistant sur le fait que le traitement par lévofloxaciné à usage topique ophtalmique doit être interrompu dès les premiers signes d'inflammation des tendons, comme indiqué dans les informations sur le produit d'autres fluoroquinolones à usage topique ophtalmique, est justifiée.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lévofloxaciné (excepté pour le produit autorisé selon la procédure centralisée), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la lévofloxaciné (excepté pour le produit autorisé selon la procédure centralisée) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la lévofloxaciné (excepté pour le produit autorisé selon la procédure centralisée) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Lévofoxacine à usage systémique (code ATC J01MA12)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

~~Réactions bulleuses graves~~

~~Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées avec la lévofoxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.~~

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (NET, également appelée syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés avec la lévofoxacine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de telles réactions, la lévofoxacine doit être interrompue immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave, telle qu'un SSJ, une NET ou un syndrome DRESS avec l'utilisation de la lévofoxacine, le traitement par lévofoxacine ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

- Rubrique 4.8

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivants doivent être ajouté(s) :

SOC: Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: [...]. **Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption fixe d'origine médicamenteuse**

SOC: **Affections endocriniennes**

Rare: **Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)**

Notice

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER X

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre X si :

- **Vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère, un décollement de la peau sévère, des cloques et/ou des lésions buccales après avoir pris de la lévofloxacine.**

[...]

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées avec l'utilisation de lévofloxacine.

- **Le SSJ et la NET peuvent apparaître initialement sur le buste sous la forme de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires comportant souvent des cloques en leur centre. Des ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également survenir. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes pseudo-grippaux. Les éruptions peuvent évoluer vers un décollement généralisé de la peau et des complications engageant le pronostic vital, ou entraîner le décès.**
- **Le syndrome DRESS se présente initialement sous la forme de symptômes pseudo-grippaux et d'une éruption sur le visage, puis d'une éruption généralisée accompagnée d'une température du corps élevée, d'une augmentation des taux d'enzymes hépatiques observée dans les analyses de sang, d'une augmentation d'un certain type de globules blancs (éosinophilie) et d'un élargissement des ganglions lymphatiques.**

Si vous développez une éruption grave ou l'un des symptômes cutanés évoqués ci-dessus, arrêtez de prendre la lévofloxacine et contactez votre médecin ou prenez un avis médical immédiatement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- **Éruption généralisée, température du corps élevée, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalies des analyses sanguines (éosinophilie), élargissement des ganglions lymphatiques et atteinte d'autres organes du corps (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, aussi appelée DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Voir aussi la rubrique 2.**
- **Syndrome associé à une altération de l'excrétion d'eau et à de faibles taux de sodium (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [SIADH]).**

[...]

Inconnu (fréquence ne pouvant être estimée au vu des données disponibles)

- ~~Éruptions cutanées sévères pouvant inclure l'apparition de vésicules ou un décollement de la peau autour des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des organes génitaux~~
- **Éruptions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Elles peuvent se présenter sur le buste sous la forme de taches rougeâtres en forme de cible ou de plaques circulaires comportant souvent des cloques en leur centre, décollement de la peau, ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des**

organes génitaux et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux. Voir aussi la rubrique 2.

[...]

Prévenez votre médecin si l'un des effets indésirables suivants s'aggrave ou dure plus de quelques jours :

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

[...]

Plaques érythémateuses nettement délimitées, avec ou sans formation de cloques, qui se développent dans les heures suivant l'administration de la lévofloxacine et qui cicatrisent en s'accompagnant d'une hyperpigmentation résiduelle post-inflammatoire. Ce syndrome réapparaît habituellement au même endroit sur la peau ou les muqueuses lors d'une exposition ultérieure à la lévofloxacine.

Lévofoxacine à usage topique ophtalmique (code ATC S01AE05)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4 :

Une inflammation et une rupture d'un tendon peuvent survenir avec un traitement systémique par une fluoroquinolone, incluant la lévofoxacine, en particulier chez les patients âgés et chez ceux traités de façon concomitante par des corticostéroïdes. Par conséquent, la prudence est de rigueur et le traitement par {Nom du produit} doit être interrompu dès les premiers signes d'inflammation du tendon (voir rubrique 4.8).

Rubrique 4.8 (après la liste des effets indésirables sous forme de tableau) :

Des cas de ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille ou d'autres tendons nécessitant une réparation chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée ont été rapportés chez des patients recevant un traitement systémique par fluoroquinolones. Les études et l'expérience post-commercialisation avec les quinolones administrées par voie systémique indiquent que le risque de présenter ces ruptures peut être augmenté chez les patients recevant des corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés et pour les tendons soumis à de fortes tensions, dont le tendon d'Achille (voir rubrique 4.4).

Notice

Rubrique 2

Avertissements et précautions

Des cas de gonflement et de rupture des tendons sont survenus chez des personnes prenant des fluoroquinolones par voie orale ou intraveineuse, en particulier chez les patients âgés et chez ceux traités en même temps par des corticostéroïdes. Arrêtez de prendre {Nom du produit} si vous développez une douleur ou un gonflement au niveau des tendons (tendinite).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Mai 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	13/07/2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	06/09/2019