

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za levofloksacin (osim za lijek odobren centraliziranim postupkom), znanstveni zaključci su sljedeći:

Levofloksacin za sistemsku primjenu (ATK oznaka J01MA12)

- Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS): Na temelju podataka iz zaključnih tablica, uočljiv je konstantan prirast broja slučajeva DRESS-a pri primjeni levofloksacina. Dva dobro dokumentirana slučaja DRESS-a u literaturi, ocijenjena su od strane LMS-a kao vjerojatno uzročno povezana s primjenom levofloksacina, jer se vrijeme nastupa podudara; zabilježeno je povlačenje nakon prestanka primjene lijeka (pozitivan dechallenge) te je mala vjerojatnost da se DRESS može pripisati drugim lijekovima. Štoviše, od 72 zabilježena slučaja u sigurnosnim bazama podataka nositelja odobrenja koji se odnose na DRESS, 58 slučajeva DRESS-a je ocijenjeno od strane LMS-a kao „moguće uzročno povezani” s levofloksacinom, uglavnom zbog vremenske podudarnosti primjene i nastupa. DRESS je naveden u informacijama o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku) drugih fluorokinolona, konkretno ciprofloksacina i norfloksacina, u oba s učestalošću "nepoznato". Opravdana je izmjena informacija o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku) za levofloksacin za sistemsku primjenu kako bi se naveo DRESS u skladu sa smjernicama za teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR). Na temelju kumulativnih podataka o izloženosti iz kliničkih ispitivanja dostupnih od nositelja odobrenja Sanofi, učestalost nuspojave može se procijeniti kao „rijetka”.
- Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. SIADH): Od 17 slučajeva pronađenih u globalnoj sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja, 2 dobro dokumentirana slučaja (oba s ponovnim nastupom nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka - pozitivnim rechallenge-om) ocijenjena su kao vjerojatno uzročno povezana s primjenom levofloksacina, te je 5 slučajeva ocijenjeno kao moguće povezani. Dodatno, uzročna povezanost levofloksacina s razvojem SIADH-a u jednom slučaju iz literature smatra se mogućom.
Nedavno je, u okviru periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka za ciprofloksacin za sistemsku primjenu (PSUSA/00000775/201801), PRAC preporučio ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za ciprofloksacin kako bi se dodala nuspojava „sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona” s učestalošću „nepoznato” te će i uputa o lijeku biti izmijenjena sukladno preporuci. Nadalje, objavljena su izvješća koja ukazuju da je moksifloksacin najvjerojatnije uzročno povezan s razvojem SIADH-a. Opravdana je izmjena informacija o lijeku (sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku) za levofloksacin za sistemsku primjenu kako bi se naveo SIADH. Na temelju kumulativnih podataka o izloženosti iz kliničkih ispitivanja dostupnih od nositelja odobrenja Sanofi, učestalost nuspojave može se procijeniti kao „rijetka”.
- Fiksna erupcija izazvana lijekom (engl. *Fixed drug eruption*): Od 28 slučajeva pod preporučenim pojmom erupcije povezane s lijekom i preporučenim pojmom fiksne erupcije pronađenih u sigurnosnoj bazi podataka nositelja odobrenja Terapija, LMS smatra da su 4 slučaja fiksne erupcije povezane s lijekom vjerojatno uzročno povezana s primjenom levofloksacina (u sva 4 slučaja zabilježen je pozitivan rechallenge), a 2 slučaja moguće povezana. Dodatno, LMS je proveo EVDAS pretragu koristeći preporučene pojmove „Fiksne erupcije” i pronašao ukupno 24 slučaja. Od tih slučajeva, LMS je procijenio da je 10 vjerojatno uzročno povezano primjenom levofloksacina (u 7 slučajeva zabilježen je pozitivan rechallenge), a 13 moguće povezano. Izmjena informacija o lijeku (SmPC i uputa o lijeku) levofloksacina za sistemsku primjenu kako bi se navela nuspojava „Fiksna erupcija izazvana lijekom” je opravdana. Na temelju kumulativnih podataka o izloženosti iz kliničkih ispitivanja dostupnih od MAH-a Sanofi, učestalost događaja može se procijeniti kao „rijetka”.

Levofloksacin za topikalnu oftalmičku primjenu (ATK oznaka S01AE05)

Nakon pregleda prijava vezanih uz poremećaje tetiva, uzročna povezanost levofloksacina za topikalnu oftalmičku primjenu ne može biti isključena u ovom trenutku. Obzirom da utjecaj levofloksacina za topikalnu oftalmičku primjenu na osjetljivu populaciju ne može biti isključen, opravdana je izmjena informacija o lijeku koja naglašava da liječenje levofloksacinom za topikalnu oftalmičku primjenu treba biti prekinuto s prvim znakom upale tetiva, kao što je navedeno u informacijama o lijeku ostalih fluorokinolona za topikalnu oftalmičku primjenu.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za levofloksacin (osim za centralno odobren lijek) , CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) levofloksacin (osim za centralno odobren lijek) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže levofloksacin (osim za centralno odobren lijek) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst ~~precrtan~~)

Levofloksacin za sistemsku primjenu (ATK oznaka J01MA12)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

~~Teške bulozne reakcije~~

~~Zabilježeni su slučajevi teške bulozne reakcije kože poput Stevens Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod primjene levofloksacina (vidi dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da se odmah obrate svome liječniku prije nastavka liječenja ukoliko se pojave kožne i/ili reakcije na sluznici.~~

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*) uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN; poznatu i kao Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene levofloksacina (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje levofloksacinom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje. Ako je na primjenu levofloksacina bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a, ni u jednom trenutku se u ovih bolesnika ne smije ponovno započeti liječenje levofloksacinom.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave trebaju biti dodane:

Klasifikacija organskih sustava: Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: [...] **Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.4), Fiksna erupcija izazvana lijekom**

Klasifikacija organskih sustava: **Endokrini poremećaji**

Rijetko: **Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)**

Uputa o lijeku

2. Što trebate znati prije nego što počnete uzimati <ime lijeka>

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego što uzmete Vaš lijek, ako:

- **ste ikad razvili teški osip ili guljenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon uzimanja levofloksacina.**

[...]

Ozbiljne kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije uključujući Stevens-Johnson sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima zabilježene su kod primjene levofloksacina

- **SJS/TEN mogu u početku nalikovati na crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu. Također, mogu se pojaviti čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima (crvene i natečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethode vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Osipi mogu napredovati do široko raširenog guljenja kože i po život opasnih komplikacija ili mogu biti smrtonosni.**
- **DRESS se u početku pojavljuje uz simptome nalik gripi i osip na licu, zatim kao prošireni osip s visokom tjelesnom temperaturom, povišenim razinama jetrenih enzima vidljivo na pretragama krvi, porastom broja određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećanim limfnim čvorovima.**

Ukoliko razvijete ozbiljan osip ili drugi od ovih kožnih simptoma, prestanite uzimati levofloksacin i odmah se obratite svom liječniku ili potražite medicinsku pomoć.

4. Moguće nuspojave

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- **Široko raširen osip, visoka tjelesna temperatura, porast razine jetrenih enzima, poremećen nalaz krvne slike (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima također poznata kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek). Pogledajte također dio 2.**
- **Sindrom povezan sa poremećenim izlučivanjem vode i niskom razinom natrija (SIADH)**

[...]

Napoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

~~Teški kožni osipi koji mogu uključivati pojavu mjehurića ili guljenje kože oko usana, očiju, usta, nosa i genitalija~~

- **Ozbiljni kožni osipi uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Oni se mogu pojaviti kao crvenkaste mrlje nalik na metu ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, guljenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima te im mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Pogledajte također dio 2.**

[...]

Obavijestite svog liječnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili potraje duže od nekoliko dana:

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

[...]

Oštro razgraničene, eritematozne mrlje s/bez mjehurića koje se razvijaju unutar nekoliko sati od primjene levofloksacina i zacjeljuju uz zadržavanje pojačane

pigmentacije nakon upale (postupalna hiperpigmentacija); kod ponovnog izlaganja levofloksacinu obično se pojavljuju na istom mjestu na koži ili sluznici.

Levofloksacin za topikalnu oftalmičku primjenu (ATK šifra S01AE05)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4:

Kod sistemskog liječenja fluorokinolonima mogu se javiti upale i rupture tetiva, posebice u starijih bolesnika te bolesnika istodobno liječenih kortikosteroidima. Stoga se [ime lijeka] mora primjenjivati s oprezom, a liječenje se mora prekinuti na prvi znak upale tetive (vidi dio 4.8).

Dio 4.8 (ispod tablice s nuspojavama):

Rupture tetive ramena, šake, Ahilove ili drugih tetiva koje su zahtijevale kirurški zahvat ili rezultirale produženom invalidnošću zabilježene su kod bolesnika liječenih sistemskim fluorokinolonima. Ispitivanja i iskustva nakon stavljanja sistemskih kinolona u promet ukazuju da rizik od navedenih ruptura može biti povećan u bolesnika liječenih kortikosteroidima, pogotovo u gerijatrijskih bolesnika te u slučaju tetiva izloženih visokom opterećenju, kao što je npr. Ahilova tetiva (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku

Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

Oteknuće i ruptura tetive javili su se u ljudi koji primjenjuju fluorokinolone na usta ili intravenski, osobito u starijih bolesnika te bolesnika koji su istovremeno liječeni kortikosteroidima. Ako Vam se javi bol ili oteknuće u tetivama (tendinitis), prestanite uzimati [ime lijeka].

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	13. srpnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	6. rujna 2019.