

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir levofloxacin (nema fyrir lyfið með miðlæga skráningu) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Levofloxacin til altækrar notkunar (ATC flokkur J01MA12)

- Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkorna og altækum einkennum (DRESS): Í samanteknum upplýsingum í töflum má greina stöðuga aukningu DRESS við notkun levofloxacins. Tvö vel rökstudd tilvik um DRESS úr birtum heimildum voru metin af LMS sem taldi orsakatengsl við notkun levofloxacin líkleg þar sem upphafstími einkenna samræmdist, jákvæðar niðurstöður voru skráðar þegar notkun lyfsins var hætt og ólíklegt er að rekja megí DRESS til notkunar annarra lyfja. Ennfremur, af 72 tilvikum í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa sem greind voru og tengdust DRESS voru þar af 58 tilvik af DRESS metin af LMS að hefðu möguleg orsakatengsl við levofloxacin, aðallega vegna þess að upphafstími einkenna samræmdist. DRESS er getið í lyfjaupplýsingum (Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðli) annarra flúórókinólóna, þ.e. ciprofloxacins og norfloxacins, í báðum tilvikum með tíðninni „tíðni ekki þekkt“. Uppfærsla á lyfjaupplýsingum (Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðli) levofloxacins til altækrar notkunar sem endurspeglar DRESS í samræmi við orðalag SCAR leiðbeininga er réttlæt看leg. Á grundvelli fyrirbyggjandi uppsafnaðra upplýsinga um útsetningu í klínískum rannsóknum markaðsleyfishafans Sanofi má meta tíðni tilvikanna sem mjög sjaldgæfa.
- Heilkenni truflunar á seytingu þvagstemma (SIADH): Af 17 tilvikunum sem greind hafa verið í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafa á heimsvísu voru 2 vel rökstudd tilvik (bæði með jákvæða svörun þegar gjöf lyfsins var hafin á ný) metin með líkleg orsakatengsl í tengslum við notkun levofloxacins og 5 metin sem möguleg. Auk þess voru orsakatengsl levofloxacins við framkomu SIADH talin möguleg í einu tilviki úr birtri heimild. Nýlega og innan sviðs PSUSA fyrir altæka notkun á ciprofloxacin (PSUSA/00000775/201801), ráðlagði PRAC uppfærslu á kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ciprofloxacin og bæta við aukaverkuninni heilkenni truflunar á seytingu þvagstemma (SIADH) með tíðni ekki þekkt og uppfærslu fylgiseðils til samræmis. Auk þess eru birtar skýrslur sem sýna að mjög líklegt er að moxifloxacin hafi orsakatengsl við framkomu SIADH. Uppfærsla á lyfjaupplýsingum (Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðli) levofloxacins til altækrar notkunar sem endurspeglar SIADH er réttlæt看leg. Á grundvelli fyrirbyggjandi uppsafnaðra upplýsinga um útsetningu í klínískum rannsóknum markaðsleyfishafans Sanofi má meta tíðni tilvikanna sem mjög sjaldgæfa.
- Endurtekin lyfjaútbrot á sama stað (fixed drug eruption): Af 28 tilvikum af kjörheitinu lyfjaútbrot (drug eruption) og kjörheitinu endurtekin útbrot á sama stað (fixed eruption) sem greind hafa verið í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafans Terapia telur LMS að 4 tilvik endurtekinna lyfjaútbrot á sama stað hafi líkleg orsakatengsl við notkun levofloxacins (í öllum 4 tilvikunum var skráð jákvæð svörun þegar notkun lyfsins var hafin á ný), og 2 möguleg. LMS gerði auk þess EVDAS leit og notaði kjörheitið fixed eruption (endurtekin lyfjaútbrot á sama stað) og greindi samansöfnuð 24 tilvik. Af þeim telur LMS að 10 séu með líkleg orsakatengsl við notkun levofloxacins (í 7 tilvikanna var skráð jákvæð niðurstaða þegar notkun lyfsins var hafin á ný), og 13 möguleg. Uppfærsla á lyfjaupplýsingum (Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðli) fyrir levofloxacin til altækrar notkunar sem endurspeglar endurtekin lyfjaútbrot á sama stað er réttmæt. Á grundvelli fyrirbyggjandi uppsafnaðra upplýsinga um útsetningu í klínískum rannsóknum markaðsleyfishafans Sanofi má meta tíðni tilvikanna sem mjög sjaldgæfa.

Levofloxacin til staðbundinnar notkunar í augum (ATC flokkur S01AE05)

Við endurskoðun tilkynninga í tengslum við kvilla í sinum er ekki á þessari stundu hægt að útiloka orsakatengsl við levofloxacin til staðbundinnar notkunar í augum. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhrif levofloxacins til staðbundinnar notkunar í augu hjá viðkvæmu þýði er uppfærsla á lyfjaupplýsingum sem leggur áherslu á meðferð með levofloxacin til staðbundinnar notkunar í augu skuli hætt við fyrstu teikn um sinabólgu, líkt og kemur fram hjá öðrum flúórókínólóna lyfjum til staðbundinnar notkunar í augu, talin réttmæt.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir levofloxacin (nema fyrir lyfið með miðlæga skráningu) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda levofloxacin (nema fyrir lyfið með miðlæga skráningu), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda levofloxacin (nema fyrir lyfið með miðlæga skráningu) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Levofloxacin til altækrar notkunar (ATC flokkur J01MA12)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Varnaðarorð skal endurskoða sem hér segir:

Alvarleg bóluviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik bóluviðbragða í húð, svo sem Stevens Johnson heilkenni eða eitrunardreplos í húðþekju við notkun levofloxacins (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að hafa tafarlaust samband við lækinn áður en meðferð er haldið áfram ef húð- og/eða slímhimnuviðbrögð koma fram.

Alvarlegar húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð (SCAR) við notkun levofloxacins, meðtalið eitrunardreplos húðþekju (TEN: einnig þekkt sem Lyell heilkenni), Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8). Þegar lyfinu er ávísað skal vara sjúklinga við teiknum og einkennum alvarlegra viðbragða í húð og fylgjast skal náið með þeim. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal hætta meðferð með levofloxacini tafarlaust og íhuga skal aðra meðferð. Ef sjúklingurinn hefur fengið alvarleg viðbrögð svo sem SJS, TEN eða DRESS við notkun levofloxacins má aldrei aftur hefja meðferð með levofloxacini hjá sjúklingnum.

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkun/aukaverkunum skal bæta við:

Líffæraflokkur: Húð og undirhúð

Mjög sjaldgæfar: [...] Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), (sjá kafla 4.4), endurtekin lyfjaútbrot á sama stað

Líffæraflokkur: Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar: Heilkenni truflunar á seytingu þvagstemma (SIADH)

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota <lyfjaheiti>

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef:

- Þú hefur fengið alvarleg húðútbrot eða flögnun húðar, blöðrumyndun og/eða sár í munni eftir töku levofloxacins.

[...]

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) við notkun levofloxacins.

- Stevens-Johnsons heilkenni/eitrunardreplos húðþekju getur í upphafi komið fram sem rauðleitir skífulaga blettir eða hringlaga blettir á bolnum, oft með blöðrum í miðjunni. Einnig geta komið fram sár í munni, koki, nefi, á kynfærum og í augum (rauð og þrútin augu). Oft koma þessi alvarlegu húðútbrot fram í kjölfar hita og/eða flensulíkra einkenna. Útbrotin geta þróast í útbreidda flögnun á húð og lífshættulega kvilla eða verið banvæn.
- Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) koma í upphafi fram sem flensulík einkenni og útbrot í andliti, síðan útbreidd útbrot með háum hita, aukið magn lifrarensíma mæld í blóðprófum og aukið magn af ákveðnum hvítum blóðfrumum (fjölgun rauðkyrninga) og stækkun á eitlum.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða einhver önnur þessara einkenna í húð skaltu hætta notkun levofloxacins og hafa samband við lækinn eða leita lækniaðstoðar tafarlaust.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, aukið magn lifrarensíma, óeðlileg blóðmynd (fjölgun rauðkyrninga), stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni). Sjá einnig kafla 2.
- Heilkenni sem tengist skerðingu á útskilnaði vatns og litlu magni af natríum (SIADH)

[...]

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- ~~Alvarleg útbrot á húð sem geta verið með blöðrum eða flögnun húðar við varir, munn, nef og á kynfærasvæði~~
- Alvarleg húðútbrot, þ.m.t. Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardreplos húðþekju. Þau geta komið fram sem rauðleitir skífulaga blettir á bolnum eða hringlaga flekkir, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, koki, nefi, á kynfærum og í augum og geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna. Sjá einnig kafla 2.

[...]

Segðu læknum frá því ef einhver af eftirtöldum aukaverkunum verða alvarleg eða varir lengur en í nokkra daga:

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

[...]

Greinilega afmarkaðir, roðablettir með eða án blöðrumyndunar sem koma fram innan klukkustunda frá gjöf levofloxacins sem hverfur aftur en skilja eftir sig dökka bletti eftir bólgu; kemur venjulega fram aftur á sama stað á húðinni eða slímhúð við síðari útsetningu fyrir levofloxacini

Levofloxacin til staðbundinnar notkunar í augum (ATC flokkur S01AE05)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4:

Bólga í sinum og rof getur komið fyrir við altæka meðferð með flúórókínólónum, þ.m.t. levofloxacin, sérstaklega hjá eldri sjúklingum og þeim sem samhliða fá meðferð með barksterum. Því skal sýna varúð og hætta skal meðferð með [heiti lyfs] við fyrstu teikn um sinarbólgu (sjá kafla 4.8).

Kafla 4.8 (undir upptalningu aukaverkana í töflu):

Tilkynnt hefur verið um rof í öxl, á hendi, hásin eða á öðrum sinum sem kölluðu á lagfæringu með skurðaðgerð eða leiddu til langvarandi skerðingar hjá sjúklingum sem fengu altæka meðferð með flúórókínólónum. Rannsóknir og reynsla eftir markaðssetningu á kínólónum til altækra nota benda til að hætta á slíku rofi geti verið aukin hjá sjúklingum sem fá barkstera, sérstaklega hjá öldruðum og í sinum undir miklu álagi, þ.m.t. hásin (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

Kafla 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sinarbólga og sinarrof hefur komið fyrir hjá einstaklingum sem nota flúórókínólóna til inntöku eða í bláæð, sérstaklega hjá eldri sjúklingum og þeim sem samhliða fá meðferð með barksterum. Hættu að nota [heiti lyfs] ef þú færð verki eða bólgu í sínar (sinarbólgu).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur maí 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	13. júlí 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	6. september 2019