

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per levofloxacin (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata) le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Levofloxacin per uso sistemico (codice ATC J01MA12)

- DRESS: dal riassunto dei dati tabulati, è riconoscibile un costante aumento di casi di DRESS con l'uso di levofloxacin. Due casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ben documentati in letteratura sono stati valutati dal Lead Member State (LMS) essere probabilmente causalmente associati all'utilizzo di levofloxacin poiché il tempo di insorgenza è compatibile, si è registrato dechallenge positivo ed è improbabile che la DRESS sia attribuita ad altri farmaci. Inoltre, dei 72 casi relativi a DRESS identificati nella banca dati di sicurezza dei Titolari delle Autorizzazione all'Immissione in Commercio, sono stati valutati, dal LMS, 58 casi di DRESS con possibile relazione causale alla levofloxacin, principalmente dovuta ad un tempo di insorgenza compatibile. La DRESS è presente nelle informazioni sul prodotto (RCP e FI) di altri fluorochinoloni, vale a dire ciprofloxacin e norfloxacin, in entrambi con frequenza "non nota". E' giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (RCP e FI) di levofloxacin per uso sistemico per riportare la DRESS in linea con la dicitura raccomandata dalla guida sulle reazioni avverse cutanee gravi (SCAR). Sulla base dei dati cumulativi sull'esposizione in studi clinici disponibili presso il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Sanofi, è possibile valutare la frequenza dell'evento come rara.
- SIADH: dei 17 casi identificati nella banca dati globale di sicurezza dei Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, sono stati valutati 2 casi ben documentati (entrambi con rechallenge positivo) come probabilmente causalmente correlati all'utilizzo di levofloxacin e 5 casi possibili. Inoltre, in 1 caso in letteratura è stata considerata possibile l'associazione causale di levofloxacin con lo sviluppo di sindrome da reazioni avverse da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH). Recentemente e nella struttura dello PSUSA per ciprofloxacin per uso sistemico (PSUSA/00000775/201801), il PRAC ha raccomandato e aggiornato il paragrafo 4.8 del RCP della ciprofloxacin per aggiungere la SIADH con una frequenza non nota e il FI verrà aggiornato di conseguenza. Inoltre, ci sono rapporti pubblicati che dimostrano che la moxifloxacin è molto probabilmente causalmente correlata allo sviluppo di SIADH. E' giustificato l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto (RCP e FI) di levofloxacin per uso sistemico per riportare la SIADH. Sulla base dei dati cumulativi sull'esposizione in studi clinici disponibili presso il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Sanofi, la frequenza dell'evento può essere stimata come rara.
- Eruzione fissa da farmaco: dei 28 casi con termine preferito "eruzione da farmaco" e termine preferito "eruzione fissa" identificati nel database di sicurezza del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Terapia, l'LMS considera 4 casi di eruzione fissa da farmaco come probabilmente causalmente associati all'uso di levofloxacin (in tutti e 4 i casi è stato registrato rechallenge positivo) e 2 casi possibili. Inoltre, l'LMS ha condotto una ricerca EVDas utilizzando il termine preferito eruzione fissa e ha identificato 24 casi cumulativi. Di questi, 10 sono considerati dall'LMS essere probabilmente causalmente associati all'utilizzo di levofloxacin (in 7 casi è stata registrato rechallenge positivo) e 13 casi possibili. È giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (RCP e FI) di levofloxacin per uso sistemico per riportare eruzione fissa da farmaci. Sulla base dei dati cumulativi sull'esposizione in studi clinici disponibili presso il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio Sanofi, la frequenza dell'evento può essere stimata come rara.

Levofloxacin per uso topico oftalmico (codice ATC S01AE05)

Dopo aver esaminato le segnalazioni relative a disturbi del tendine, in questo momento non è possibile escludere un'associazione causale di levofloxacin per uso topico oftalmico. Poiché non può essere escluso l'impatto della levofloxacin per uso topico oftalmico sulla popolazione vulnerabile, è giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto sottolineando che il trattamento con levofloxacin per uso topico oftalmico deve essere interrotto al primo segno di infiammazione del tendine, come indicato nelle informazioni sul prodotto di altri fluorochinoloni per uso topico oftalmico.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levofloxacin (ad eccezione dei prodotti autorizzati con procedura centralizzata), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti levofloxacin (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti levofloxacin (ad eccezione dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Levofloxacin per uso sistemico (codice ATC J01MA12)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza deve essere rivista come segue:

~~Reazioni bollose severe~~

~~Con levofloxacin sono stati riportati casi di reazioni cutanee bollose gravi, quali sindrome di Steven-Johnson o necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente il medico se si verificano reazioni cutanee e/o alle mucose, prima di continuare il trattamento.~~

Reazioni avverse cutanee gravi

Con levofloxacin sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) che includono necrolisi epidermica tossica (TEN: nota anche come sindrome di Lyell), sindrome di Steven Johnson (SJS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che potrebbero essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCAR e devono essere attentamente monitorati. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, levofloxacin deve essere interrotta immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Se il paziente con l'uso di levofloxacin ha sviluppato una SCAR come SJS, TEN o DRESS, il trattamento con levofloxacin nel paziente non deve essere ripreso in qualsiasi momento.

- Paragrafo 4.8

Si devono aggiungere le seguenti reazioni avverse:

SOC: Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: [...] **Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaco**

SOC: **Patologie endocrine**

Raro: **Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)**

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome del prodotto>

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- **ha sviluppato una grave reazione della pelle o desquamazione della pelle, vesciche e/o ulcere alla bocca dopo avere preso qualsiasi medicinale contenente levofloxacin.**

[...]

Gravi reazioni della pelle

Con l'uso di levofloxacin sono state riportate gravi reazioni della pelle, inclusa sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

- SJS e TEN possono inizialmente comparire sul corpo come macchie rossastre o come chiazze circolari spesso con vesciche centrali. Possono anche verificarsi ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi (occhi rossi e gonfi). Queste gravi eruzioni della pelle sono spesso precedute da febbre e/o sintomi simil-influenzali. Le eruzioni possono progredire fino ad un'ampia desquamazione della pelle e a complicazioni pericolose per la vita o che possono causare la morte.
- DRESS si presenta inizialmente come sintomi simil-influenzali e un'eruzione della pelle sul viso, poi un'eruzione della pelle estesa con febbre, un aumento dei livelli degli enzimi del fegato negli esami del sangue e un aumento di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia) e linfonodi ingrossati.

Se lei sviluppa una grave eruzione della pelle o un altro di questi sintomi della pelle, smetta di prendere levofloxacin e contatti il medico o chiedi assistenza medica immediatamente.

4. Possibili effetti indesiderati

Raro (può riguardare fino a 1 paziente su 1.000)

- Ampia eruzione, febbre, innalzamento degli enzimi del fegato, anomalie del sangue (eosinofilia), ingrossamento dei linfonodi e coinvolgimento di altri organi corporei (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, nota anche come DRESS o sindrome da ipersensibilità al farmaco). Vedere anche il paragrafo 2.
- Sindrome associata a insufficiente escrezione di acqua e bassi livelli di sodio (SIADH)

[...]

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- ~~eruzione cutanea grave che può includere vesciche o desquamazione della pelle intorno alle labbra, agli occhi, alla bocca, al naso e ai genitali~~
- Gravi eruzioni della pelle tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Queste possono comparire sul corpo come macchie rossastre o come chiazze circolari spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi e possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali. Vedere anche il paragrafo 2.

[...]

Informi il medico se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati peggiora o dura più di qualche giorno:

Raro (può riguardare fino a 1 paziente su 1.000)

[...]

Macchie eritematose chiaramente delimitate, con o senza formazione di vesciche che si sviluppano entro poche ore dalla somministrazione di levofloxacin e guariscono lasciando la parte arrossata; di solito ricompaiono nella stessa sede della pelle o della mucosa dopo la successiva esposizione a levofloxacin

Levofloxacin per uso topico oftalmico (codice ATC S01AE05)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Con la terapia sistemica con fluorochinoloni, inclusa levofloxacin, possono verificarsi infiammazione e rottura del tendine, in particolare nei pazienti più anziani e in quelli trattati in concomitanza con corticosteroidi. Pertanto si deve usare cautela e il trattamento con <nome del prodotto> deve essere interrotto al primo segno di infiammazione del tendine (vedere paragrafo 4.8).

Paragrafo 4.8 (sotto l'elenco tabulato delle reazioni avverse):

In pazienti trattati con fluorochinoloni sistemici sono stati segnalate rotture dei tendini della spalla, della mano, del tendine di Achille o di altri tendini che hanno richiesto un intervento chirurgico o hanno portato ad una disabilità prolungata. Gli studi e l'esperienza post-marketing con i chinoloni sistemici indicano che il rischio di queste rotture può aumentare nei pazienti trattati con corticosteroidi, in particolare pazienti geriatrici e nei tendini sottoposti a stress elevato, compreso il tendine di Achille (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Si sono verificati gonfiore e rottura dei tendini in persone che prendevano fluorochinoloni per bocca o via endovenosa, in particolare nei pazienti più anziani e in quelli trattati in concomitanza con corticosteroidi. Interrompere l'assunzione di <nome del prodotto> se inizia ad avere dolore o gonfiore dei tendini (tendinite).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Maggio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13 Luglio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 Settembre 2019