

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto levofloksacino (išskyrus centriniu būdu registruotą vaistinį preparatą) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Sisteminio vartojimo levofloksacinas (ATC kodas J01MA12)

- Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*): remiantis lentelės forma apibendrintais duomenimis, galima konstatuoti nuolatinį *DRESS* atvejų vartojant levofloksaciną daugėjimą. Vadovaujanti valstybė narė (VFN) įvertino, kad du gerai dokumentuoti *DRESS* atvejai buvo tikėtinaai susiję priežastiniu ryšiu su levofloksacino vartojimu, nes atitiko pasireiškimo laikas, nutraukus vartojimą reakcija susilpnėjo ir nebuvo tikėtina, kad *DRESS* yra susijęs su kitais vaistiniais preparatais. Be to, VFN įvertino, kad iš 72 *DRESS* atvejų, identifikuotų registruotojų saugumo duomenų bazėje, 58 *DRESS* atvejai buvo tikėtinaai susiję priežastiniu ryšiu su levofloksacino vartojimu, daugiausia dėl to, kad atitiko pasireiškimo laikas. *DRESS* yra nurodytas kitų fluorochinolonų, konkrečiai ciprofloksacino ir norfloksacino, vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose (PCS ir PL), priskiriant dažnį „nežinomas“. Būtina atnaujinti sisteminio vartojimo levofloksacino vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS ir PL), kad būtų pateikta informacija apie *DRESS* remiantis tekstu, rekomenduotu sunkių odos nepageidaujamų reakcijų (*SCAR*) gairėse. Remiantis registruotojo *Sanofi* turimais apibendrintais duomenimis apie ekspoziciją klinikinių tyrimų metu, reiškinio dažnį galima įvertinti kaip „retą“.
- Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SAHSS): iš 17 atvejų, identifikuotų globalioje registruotojų saugumo duomenų bazėje, 2 gerai dokumentuoti atvejai (abu su reakcijos atsinaujinimu atnaujinus vaistinio preparato vartojimą) buvo įvertinti kaip tikėtinaai susiję priežastiniu ryšiu su levofloksacino vartojimu ir 5 – galimai. Be to, priežastinis SAHSS pasireiškimo ryšys su levofloksacino vartojimu buvo laikytas galimu viename mokslinėje literatūroje aprašytame atvejyje. Neseniai, atliekant sisteminio vartojimo ciprofloksacino periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vienkartinį įvertinimą (PSUSA) (PSUSA/00000775/201801), PRAC rekomendavo atnaujinti ciprofloksacino PCS 4.8 skyrių, įtraukiant nepageidaujamą reakciją „sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas“ (SAHSS), priskiriant dažnį „nežinomas“, ir atitinkamai atnaujinti pakuotės lapelį. Be to, paskelbta pranešimų, rodančių, kad mokslifloksacinas yra labai tikėtinaai susijęs priežastiniu ryšiu su SAHSS pasireiškimu. Būtina atnaujinti sisteminio vartojimo levofloksacino vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS ir PL), kad būtų pateikta informacija apie SAHSS. Remiantis registruotojo *Sanofi* turimais apibendrintais duomenimis apie ekspoziciją klinikinių tyrimų metu, reiškinio dažnį galima įvertinti kaip „retą“.
- Toje pačioje kūno vietoje atsirandantis išbėrimas: iš 28 atvejų, identifikuotų registruotojo Terapija saugumo duomenų bazėje (terminas, kuriam teikiama pirmenybė, buvo „vaistinio preparato sukeltas išbėrimas“ arba „toje pačioje kūno vietoje atsirandantis išbėrimas“), VFN 4 toje pačioje kūno vietoje atsirandančio išbėrimo atvejus įvertino kaip tikėtinaai susijusius priežastiniu ryšiu su levofloksacino vartojimu (visais 4 atvejais reakcija atsinaujino atnaujinus vaistinio preparato vartojimą), ir 2 – kaip galimai susijusius. Be to, VFN atliko *EudraVigilance* duomenų analizės sistemos (EVDAS) paiešką, naudodama terminą, kuriam teikiama pirmenybė „toje pačioje kūno vietoje atsirandantis išbėrimas“ ir iš viso identifikavo 24 atvejus. Iš jų VFN 10 atvejų įvertino kaip tikėtinaai susijusius priežastiniu ryšiu su levofloksacino vartojimu (7 atvejais reakcija atsinaujino atnaujinus vaistinio preparato vartojimą), ir 13 – kaip galimai susijusius. Būtina atnaujinti sisteminio vartojimo levofloksacino vaistinio preparato informacinius dokumentus (PCS ir PL), kad būtų pateikta informacija apie toje pačioje kūno vietoje atsirandantį išbėrimą. Remiantis registruotojo *Sanofi* turimais apibendrintais duomenimis apie ekspoziciją klinikinių tyrimų metu, reiškinio dažnį galima įvertinti kaip „retą“.

Lokalaus oftalmologinio vartojimo levofloksacinas (ATC kodas S01AE05)

Peržiūrėjus su sausgyslių sutrikimais susijusius pranešimus, šiuo metu negalima atmesti priežastinio ryšio su lokalaus oftalmologinio vartojimo levofloksacinu. Kadangi lokalaus oftalmologinio vartojimo levofloksacino įtakos pažeidžiamoms populiacijoms paneigti negalima, būtina atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus, pabrėžiant, kad lokalus oftalmologinis gydymas levofloksacinu turi būti nutrauktas atsiradus pirmajam sausgyslių uždegimo požymiui, kaip tai nurodyta kitų lokalaus oftalmologinio vartojimo fluorochinolonų informaciniuose dokumentuose.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl levofloksacino (išskyrus centriniu būdu registruotą vaistinį preparatą), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra levofloksacino (išskyrus centriniu būdu registruotą vaistinį preparatą), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levofloksacino (išskyrus centriniu būdu registruotą vaistinį preparatą), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Sisteminio vartojimo levofloksacinas (ATC kodas J01MA12)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti koreguotas kaip nurodyta toliau.

Sunkios pūslinės reakcijos

Gauta pranešimų apie levofloksacino vartojimo metu atsiradusių sunkių pūslių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientui reikia pasakyti, kad atsiradus odos ir (arba) gleivinės reakcijų, jis gydymo tęsti negali ir privalo nedelsdamas kreiptis į savo gydytoją.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Pranešta apie su levofloksacino vartojimu susijusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SNOR), įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN, dar vadinamą Lajelio (Lyell) sindromu), Stivenso ir Džonsono (Stevens Johnson) sindromą (SJS) ir reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato skyrimo metu pacientus reikia informuoti, kokie yra sunkių odos reakcijų požymiai ir simptomai, juos būtina atidžiai stebėti. Jei požymiai ir simptomai rodo, kad galėjo atsirasti tokių reakcijų, būtina nedelsiant nutraukti levofloksacino vartojimą ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę. Jei pacientui vartojant levofloksacino pasireiškia sunki reakcija (tokia kaip SJS, TEN ar DRESS), tokiam pacientui gydymo levofloksacinu niekada negalima atnaujinti.

- 4.8 skyrius

Būtina įtraukti toliau paminėtą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

Organų sistemų klasė: Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Retas: [...] Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių), toje pačioje kūno vietoje atsirandantis išbėrimas

Organų sistemų klasė: Endokrininiai sutrikimai

Retas: Sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SAHSS)

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <Vaisto pavadinimas>

Įspėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- Po levofloksacino pavartojimo buvo pasireiškęs sunkus odos išbėrimas ar lupimasis, pūslių atsiradimas ir (arba) burnos gleivinės išopėjimas.

[...]

Sunkios odos reakcijos

Pranešta apie su levofloksacino vartojimu susijusias sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso ir Džonsono (Stevens Johnson) sindromą (SNJ), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS).

- SJS/TEN iš pradžių gali pasireikšti kaip rausvos į taikinį panašios dėmės ar ratu einančios juostos (dažnai su centre esančia pūsle) ant liemens. Be to, gali atsirasti burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas (akys parausta ir patinsta). Prieš toki sunkų odos išbėrimą dažnai pasireiškia karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai. Išbėrimas gali progresuoti iki išplitusio odos lupimosi ir gyvybei pavojingų komplikacijų arba būti mirtinas.
- DRESS iš pradžių pasireiškia į gripą panašiais simptomais ir veido išbėrimu, po to išbėrimas plinta ir pasireiškia karščiavimas, kraujo tyrimais nustatomas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) kiekio padidėjimas (eozinofilija) bei limfmazgių padidėjimas.

Jeigu Jums atsiranda sunkus išbėrimas ar kitokių paminėtų odos simptomų, nutraukite levofloksacino vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar medicininės pagalbos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Retas (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1000)

- Išplitęs išbėrimas, didelė kūno temperatūra, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kraujo sutrikimai (eozinofilija), limfmazgių padidėjimas ir kitų kūno organų pakitimai (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinama *DRESS* arba vaisto sukeltu padidėjusio jautrumo sindromu). Taip pat žr. 2 skyrių.
- Sindromas, susijęs su sutrikusiu vandens išskyrimu ir mažu natrio kiekiu (SAHSS)

[...]

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Sunkus odos išbėrimas, galintis pasireikšti odos aplink lūpas, akis, burną, nosį ir lytinius organus pūslelėjimu ar lupimusi
- Sunkios odos reakcijos, įskaitant Stivenso ir Džonsono (*Stevens Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę. Gali atsirasti rausvos į taikinį panašios dėmės ar ratu einančios juostos (dažnai su centre esančia pūsle) ant liemens, pasireikšti odos lupimasis bei burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių išopėjimas (prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai). Taip pat žr. 2 skyrių.

[...]

Jei bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis tampa sunkus ar tęsiasi ilgiau kaip kelias dienas, apie tai pasakykite gydytojui.

Retas (gali atsirasti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1000)

[...]

Aiškių ribų paraudusios juostos su pūslėmis arba be jų, atsirandančios per kelias valandas po levofloksacino pavartojimo ir užgyjančios išliekant liekamajai intensyvesnei pigmentacijai po uždegimo; po pakartotinio levofloksacino pavartojimo toks poveikis paprastai atsinaujina toje pačioje odos ar gleivinės vietoje

Lokalaus oftalmologinio vartojimo levofloksacinas (ATC kodas S01AE05)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 skyrius:

Taikant sisteminį gydymą fluorochinolonais, įskaitant levofloksaciną, gali pasireikšti sausgyslės uždegimas ir plyšimas (ypač senyviams žmonėms ir pacientams, kartu gydomiems kortikosteroidais). Dėl to būtina imtis atsargumo priemonių ir, atsiradus pirmiesiems sausgyslės uždegimo požymiams, gydymą [Vaisto pavadinimas] nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

4.8 skyrius (po nepageidaujamų reakcijų sąrašo lentelėje):

Buvo pranešta apie peties, rankos, Achilo ar kitų sausgyslių plyšimo, dėl kurio buvo reikalingas chirurginis gydymas ar pasireiškė ilgalaikė negalia, atvejus sisteminio poveikio fluorochinolonu vartojantiems pacientams. Sisteminio poveikio chinolonų tyrimai ir po pateikimo į rinką gauta patirtis rodo, kad tokių plyšimų rizika gali padidėti pacientams, vartojantiems kortikosteroidų (ypač senyviams pacientams) ir gali būti pažeistos didelį krūvį atlaikančios sausgyslės, įskaitant Achilo sausgyslę (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Geriamųjų ar į veną vartojamų fluorochinolonų vartojusiems žmonėms (ypač senyviams žmonėms ir pacientams, kartu gydomiems kortikosteroidais) buvo sausgyslių patinimo ir plyšimo atvejų. Jei atsiranda sausgyslių skausmas ar patinimas (sausgyslių uždegimas), nutraukite [Vaisto pavadinimas] vartojimą.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 m. gegužės mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019-07-13
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019-09-06