

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par levofloksacīna (izņemot centralizēti reģistrētas zāles) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Levofloksacīns sistēmiskai lietošanai (ATĶ kods J01MA12)

- DRESS (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem): ir atpazīti datos no tabulveida kopsavilkumiem pastāvīgi uzkrāti DRESS gadījumi, lietojot levofloksacīnu. LMS (vadošā dalībvalsts Eudravigilancē) novērtēja divus literatūrā aprakstītus labi dokumentētus DRESS gadījumus kā iespējamus cēloņsakarības gadījumus, kas saistīti ar levofloksacīna lietošanu, jo laiks, kad reakcijas sākās, ir saderīgs, tika reģistrēta pozitīva reakcija pēc zāļu atcelšanas un DRESS nav ticami attiecināma uz citām zālēm. Turklāt, no 72 gadījumiem, kuri saistīti ar reģistrācijas apliecības īpašnieku drošuma datubāzē konstatētiem DRESS gadījumiem, LMS novērtēja 58 DRESS gadījumus, kuri varētu būt cēloņsakarīgi saistīti ar levofloksacīna lietošanu, galvenokārt tāpēc, ka bija saderīgs reakcijas sākums. DRESS ir atspoguļotas citu fluorhinolonu, proti, ciprofloksacīna un norfloksacīna, zāļu informācijā (zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā), abās ar biežumu „nav zināmi”. Ir pamatota levofloksacīna zāļu informācijas (zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas) atjaunināšana levofloksacīna sistēmiskai lietošanai, lai atspoguļotu DRESS atbilstoši ieteikumiem par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions - SCARs*). Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka *Sanofi* no kumulatīvajiem klīniskajiem pētījumiem iegūtiem zāļu iedarbības datiem, gadījuma biežumu var novērtēt kā „reti”.
- SIADH (antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms): no 17 reģistrācijas apliecības īpašnieku globālajā drošuma datu bāzē identificētiem gadījumiem tika novērtēti divi labi dokumentēti gadījumi (abi ar pozitīvu reakciju uz atkārtota zāļu nozīmēšanu), kuri varētu būt cēloņsakarīgi saistīti ar levofloksacīna lietošanu, un 5 ar iespējamu cēloņsakarību. Turklāt, levofloksacīna cēloņsakarība ar SIADH attīstību vienā literatūrā aprakstīta gadījumā tika izvērtēta kā iespējama. Nesen un saskaņā ar aktīvo vielu periodisko drošuma ziņojuma novērtējuma procedūru (PSUSA) ciprofloksacīnam sistēmiskai lietošanai (PSUSA/00000775/201801), PRAC ieteica un atjaunināja ciprofloksacīna zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu, lai pievienotu antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu (SIADH) ar biežumu „nav zināmi”, un arī lietošanas instrukcija tika attiecīgi atjaunināta. Turklāt ir publicēti ziņojumi, kuri liecina, ka moksifloksacīns visticamāk ir cēloņsakarīgi saistīts ar SIADH attīstību. Ir pamatota levofloksacīna zāļu informācijas (zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas) atjaunināšana levofloksacīna sistēmiskai lietošanai, lai atspoguļotu SIADH. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka *Sanofi* no kumulatīvajiem klīniskajiem pētījumiem iegūtiem zāļu iedarbības datiem, gadījuma biežumu var novērtēt kā „reti”.
- Fiksēti zāļu izraisīti izsitumi: no 28 gadījumiem ar ieteikto terminu (*Preferred Term - PT*) zāļu izraisītiem izsitumiem un PT fiksētiem izsitumiem, kuri tika identificēti reģistrācijas apliecības īpašnieka *Terapia* drošuma datu bāzē, LMS uzskata, ka četri fiksēti zāļu izraisītu izsitumu gadījumi ir iespējami cēloņsakarīgi saistīti ar levofloksacīna lietošanu (visos 4 gadījumos tika reģistrēta pozitīva reakcija uz atkārtotu zāļu nozīmēšanu) un 2 gadījumi var būt saistīti. Turklāt, LMS veica meklēšanu Eudravigilance datu analīzes sistēmā (EVDAS), izmantojot PT fiksētos izsitumus, un kumulatīvi identificēja 24 gadījumus. No tiem 10 gadījumus LMS uzskata par iespējami cēloņsakarīgi saistītiem ar levofloksacīna lietošanu (7 gadījumos tika reģistrēta pozitīva reakcija uz atkārtotu zāļu nozīmēšanu), un 13 gadījumus – par iespējamiem. Ir pamatota levofloksacīna zāļu informācijas (zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas) atjaunināšana levofloksacīna sistēmiskai lietošanai, lai atspoguļotu fiksētus zāļu izraisītus izsitumus. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka *Sanofi* no kumulatīvajiem klīniskajiem pētījumiem iegūtiem zāļu iedarbības datiem, gadījuma biežumu var novērtēt kā „reti”.

Levofloksacīns lokālai oftalmoloģiskai lietošanai (ATĶ kods S01AE05)

Pārskatot ziņojumus, kas saistīti ar cīpslu bojājumiem, šobrīd nevar izslēgt cēloņsakarību ar levofloksacīnu lokālai oftalmoloģiskai lietošanai. Tā kā nevar izslēgt oftalmoloģiski lokāli lietota levofloksacīna ietekmi uz neaizsargātu populāciju, ir pamatota zāļu informācijas atjaunināšana, uzsverot, ka ārstēšana ar levofloksacīnu lokālai oftalmoloģiskai lietošanai jāpārtrauc pēc pirmajām cīpslas iekaisuma pazīmēm, kā tas norādīts informācijā par citiem fluorhinoloniem vietējai oftalmoloģiskai lietošanai.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par levofloksacīnu (izņemot centralizēti reģistrētas zāles), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu levofloksacīnu (izņemot centralizēti reģistrētas zāles), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur levofloksacīnu (izņemot centralizēti reģistrētas zāles), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Levofloksacīns sistēmiskai lietošanai (ATĶ kods J01MA12)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā jāpārskata šādi

Smagas bulozas reakcijas

Levofloksacīna lietošanas laikā ir aprakstīti smagu bulozu ādas reakciju, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka pirms terapijas turpināšanas nekavējoties sazināties ar savu ārstu, ja viņiem rodas ādas un/vai gļotādu reakcijas.

Nopietnas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar levofloksacīna lietošanu ir ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), tostarp toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN, pazīstams arī kā Laiela sindroms), Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) gadījumiem, kuri var būt dzīvībai bīstami vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zāļu nozīmēšanas laikā pacienti jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem un pacienti rūpīgi jānovēro. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc levofloksacīna lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšana. Ja pacientam, lietojot levofloksacīnu, attīstījās nopietna blakusparādība, piemēram, SJS, TEN vai DRESS, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu ar levofloksacīnu.

- 4.8. apakšpunkts

Jāiekļauj šādas nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klase: Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: [...] **Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu), fiksēti zāļu izraisīti izsitumi**

Orgānu sistēmas klase: **Endokrīnās sistēmas traucējumi**

Reti: **Antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (SIADH)**

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- **pēc levofloksacīna lietošanas Jums kādreiz ir bijuši nopietni ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi un/vai čūlas mutē.**

[...]

Nopietnas ādas reakcijas

Lietojot levofloksacīnu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

- SJS/TEN sākotnēji var parādīties kā sarkanīgi mērķim līdzīgi plankumi vai cirkulāri laukumi, bieži ar pūslīti centrā. Var rasties arī mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas (sarkanas un pietūkušas acis). Pirms šiem nopietniem ādas izsitumiem bieži vien ir drudzis un/vai gripai līdzīgi simptomi. Izsitumi var progresēt līdz plaši izplatītām ādas lobīšanās un dzīvībai bīstamām komplikācijām, kuras var būt letālas.
- DRESS sākotnēji parādās kā gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, pēc tam izsitumi izplatās ar augstu ķermeņa temperatūru, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asins analīzēs un balto asins šūnu (eozinofilija) skaitu un palielinātiem limfmezgliem.

Ja Jums rodas nopietni izsitumi vai kāds cits no šiem ādas simptomiem, pārtrauciet levofloksacīna lietošanu un sazinieties ar ārstu vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

4. Iespējamās blakusparādības

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, asins analīžu rezultātu novirzes (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaistīšanās (zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas pazīstama arī kā DRESS vai zāļu paaugstinātas jutības sindroms). Skatīt arī 2. punktu;
- sindroms, kas saistīts ar traucētu ūdens izdalīšanos un zemu nātrija līmeni (SIADH).

[...]

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ļoti izteikti izsitumi uz ādas, kas var ietvert čūlas vai ādas lobīšanos ap lūpām, acīm, muti, degunu un dzimumorgāniem;
- nopietni izsitumi uz ādas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze. Tās var parādīties kā sarkanīgi mērķim līdzīgi plankumi vai cirkulāri laukumi, bieži ar pūslīti centrā, ādas lobīšanās, mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas un pirms tās parādās, var rasties drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Skatīt arī 2. punktu.

[...]

Pastāstiet savam ārstam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā dažas dienas:

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

[...]

Asas kontūras, eritematozi plankumi ar vai bez pūslīša, kuri attīstās dažu stundu laikā pēc levofloksacīna lietošanas un sadzīst ar atlieku pēciekaisuma hiperpigmentāciju; tie parasti atkārtojas tajā pašā ādas vai gļotādas vietā pēc tam, kad pacients tiek atkārtoti pakļauts levofloksacīna iedarbībai.

Levofloksacīns lokālai oftalmoloģiskai lietošanai (ATĶ kods S01AE05)

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts

Sistēmiska fluorhinolona terapija, ieskaitot levofloksacīnu, jo īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar kortikosteroīdiem, var izraisīt cīpslu iekaisumu un plīsumu. Tādēļ jāievēro piesardzība un ārstēšana ar [zāļu nosaukums] jāpārtrauc pēc pirmajām cīpslas iekaisuma pazīmēm (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. apakšpunkts (zem tabulā norādītā nevēlamo blakusparādību saraksta)

Pacientiem, kuri saņēma sistēmiskus fluorhinolonus, ziņots par plecu, roku, Ahileja vai citu cīpslu plīsumiem, kas prasīja ķirurģisku iejaukšanos vai izraisīja ilgstošu invaliditāti. Pētījumi un pēcreģistrācijas pieredze ar sistēmiskiem hinoloniem liecina, ka šo pārrāvumu risks var palielināties pacientiem, kuri saņem kortikosteroīdus, īpaši geriatrijas pacientiem, un cīpslām, kurām ir liela noslodze, ieskaitot Ahileja cīpslu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Cīpslu pietūkums un plīsums ir noticis cilvēkiem, kuri lieto perorālos vai intravenozos fluorhinolonus, jo īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kortikosteroīdiem. Pārtrauciet lietot [zāļu nosaukums], ja Jums rodas sāpes vai pietūkums cīpslās (tendinīts).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2019. gada maija <i>CMDh</i> sanāksmē
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	13/07/2019
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	06/09/2019