

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levofloxacin (behalve voor het centraal goedgekeurde product), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Levofloxacin voor systemisch gebruik (ATC-code J01MA12)

- DRESS: Uit gegevens vanuit samenvattingstabellen blijkt bij gebruik van levofloxacin een voortdurende accumulatie van gevallen van DRESS op te treden. Van twee goed gedocumenteerde gevallen van DRESS in de literatuur werd door het LMS beoordeeld dat zij waarschijnlijk een causale samenhang hadden met het gebruik van levofloxacin, gezien de compatibele starttijd, registratie van een positieve dechallenge, en omdat DRESS waarschijnlijk niet door andere geneesmiddelen werd veroorzaakt. Daarnaast, van de 72 gevallen gerelateerd aan DRESS in de veiligheidsdatabase van de MAH's, werden 58 gevallen van DRESS door het LMS beoordeeld als waarschijnlijk causaal samenhangend met levofloxacin, met name door de compatibele starttijd. DRESS wordt genoemd in de productkenmerken (SPC en bijsluiter) van andere fluorchinolonen, namelijk ciprofloxacin en norfloxacin, beide met een frequentie van 'niet bekend'. Het bijwerken van de productkenmerken (SPC en bijsluiter) van levofloxacin voor systemisch gebruik om DRESS op te nemen in bewoordingen zoals aanbevolen door de richtlijnen voor SCAR's, is gewettigd. Gebaseerd op de cumulatieve blootstellingsgegevens uit klinisch onderzoek, beschikbaar van de MAH Sanofi, kan de frequentie van het voorval worden ingeschat als zelden.
- SIADH: Van de 17 gevallen die werden geïdentificeerd in de wereldwijde veiligheidsdatabase van de MAH's, werden 2 goed gedocumenteerde gevallen (beide met positieve rechallenge) beoordeeld als met een waarschijnlijk causale samenhang met levofloxacin, en werden 5 gevallen als mogelijk aangemerkt. Daarnaast werd een causaal verband tussen levofloxacin en de ontwikkeling van SIADH bij 1 geval in de literatuur als mogelijk beschouwd. Recent en binnen het kader van de PSUSA voor ciprofloxacin voor systemisch gebruik (PSUSA/00000775/201801) werd door de PRAC een update aanbevolen en uitgevoerd van rubriek 4.8 van de SPC van ciprofloxacin; dit betrof het toevoegen van de bijwerking: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) met een frequentie van niet bekend, waarna de bijsluiter overeenkomstig zal worden aangepast. Bovendien wordt in gepubliceerde rapporten aangetoond dat moxifloxacin zeer waarschijnlijk een causaal verband heeft met de ontwikkeling van SIADH. Het bijwerken van de productkenmerken (SPC en bijsluiter) van levofloxacin voor systemisch gebruik om SIADH op te nemen, is gewettigd. Gebaseerd op de cumulatieve blootstellingsgegevens uit klinisch onderzoek, beschikbaar van de MAH Sanofi, kan de frequentie van het voorval worden ingeschat als zelden.
- Fixed-drug eruption: Van de 28 gevallen met PT geneesmiddeleruptie en PT fixed eruption die zijn geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase van de MAH Terapia, werden door het LMS 4 gevallen van fixed-drug eruption beschouwd als met een waarschijnlijk causaal verband met het gebruik van levofloxacin (in alle 4 gevallen werd een positieve rechallenge geregistreerd), en 2 gevallen als mogelijk. Aanvullend heeft het LMS een EVDAS-analyse uitgevoerd met behulp van de PT fixed eruption, waarbij 24 gevallen als cumulatief werden geïdentificeerd. Van deze gevallen beschouwde het LMS er 10 als met

een waarschijnlijk causaal verband met levofloxacin (in 7 gevallen werd een positieve rechallengeregistreeerd), en 13 als mogelijk. Het bijwerken van de productkenmerken (SPC en bijsluiter) van levofloxacin voor systemisch gebruik om fixed-drug eruption op te nemen, is gewettigd. Gebaseerd op de cumulatieve blootstellingsgegevens uit klinisch onderzoek, beschikbaar van de MAH Sanofi, kan de frequentie van het voorval worden ingeschat als zelden.

Levofloxacin voor topisch oftalmisch gebruik (ATC-code S01AE05)

Na beoordeling van rapporten betreffende peesaandoeningen kan een causaal verband met levofloxacin voor topisch oftalmisch gebruik op dit moment niet worden uitgesloten. Aangezien niet kan worden uitgesloten dat levofloxacin voor topisch oftalmisch gebruik een impact kan hebben op de populatie die daar gevoelig voor is, is een update van de productkenmerken gewettigd om te benadrukken dat men met de behandeling met levofloxacin voor topisch oftalmisch gebruik dient te stoppen bij het eerste teken van een peesontsteking, zoals staat genoemd in de productkenmerken van andere fluorochinolonen voor topisch oftalmisch gebruik.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levofloxacin (behalve voor het centraal goedgekeurde product) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levofloxacin bevat(ten) (behalve voor het centraal goedgekeurde product) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die levofloxacin bevatten (behalve voor het centraal goedgekeurde product) op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Levofloxacin voor systemisch gebruik (ATC-code J01MA12)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient te worden aangepast als volgt:

~~Ernstige bulleuze reacties~~

~~Er werden gevallen van ernstige bulleuze huidreacties zoals Stevens Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen voordat ze de behandeling voortzetten als er huid- en/of slijmvliesreacties optreden.~~

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN: ook bekend als het syndroom van Lyell), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van levofloxacin (zie rubriek 4.8). Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reacties suggereren, stop dan onmiddellijk met levofloxacin en overweeg een alternatieve behandeling. Heeft de patiënt een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, door het gebruik van levofloxacin, dan de behandeling met levofloxacin bij deze patiënt nooit opnieuw starten.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient/dienen te worden toegevoegd:

SOK: Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: [...] Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption

SOK: Endocriene aandoeningen

Zelden: Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u ooit ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of zweren in de mond heeft ontwikkeld na inname van levofloxacin.

[...]

Ernstige huidreacties

Bij het gebruik van levofloxacin is melding gemaakt van ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

- SJS/TEN kan zich in het begin voordoen als roodachtige kringen of als ronde vlekken, vaak met centrale blaren op uw romp. Ook kunnen zweren van de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen. De uitslag kan verergeren tot een uitgebreide vervelling van de huid en tot levensbedreigende complicaties, of kan dodelijk zijn.
- DRESS begint met griepachtige verschijnselen en uitslag in het gezicht, waarna de uitslag zich uitbreidt met hoge lichaamstemperatuur, verhoogde waarden van leverenzymen in bloedtesten en een toename van een soort witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren.

Als u ernstige huiduitslag ontwikkelt of een andere van deze huidreacties, stop dan met het innemen van levofloxacin en neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de spoedeisende medische hulp.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zelden (kan optreden bij 1 op de 1.000 personen)

- Uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere lichaamsorganen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen ook wel DRESS genoemd of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom). Zie ook rubriek 2.
- Syndroom in samenhang met te veel vocht vasthouden en lage natriumwaarden (SIADH)

[...]

Onbekend (de frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens):

- Ernstige huiduitslag die kan omvatten: blaarvorming of afschilfering van de huid rond de lippen, de ogen, de mond, de neus en de genitaliën
- Ernstige huiduitslag waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Dit kan zich voordoen als roodachtige kringen of ronde vlekken, vaak met centrale blaren op uw romp, huidafschilfering, zweren van de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige verschijnselen. Zie ook rubriek 2.

[...]

Raadpleeg uw arts als één van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer dan enkele dagen duurt:

Zelden (kan optreden bij 1 op de 1.000 personen)

[...]

Scherp begrensde, erythemateuze vlekken met/zonder blaarvorming die zich ontwikkelen binnen enkele uren na toediening van levofloxacin en die bij genezing resterende hyperpigmentatie na ontsteking vertonen; deze keren vaak terug op dezelfde plek van de huid of het slijmvlies na herhaalde blootstelling aan levofloxacin

Levofloxacin voor topisch oftalmisch gebruik (ATC code S01AE05)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4:

Peesontsteking en -scheuring kan optreden bij een systemische behandeling met fluorochinolonen, waaronder levofloxacin, met name bij oudere patiënten en zij die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Wees daarom voorzichtig en stop de behandeling met [productnaam] bij het eerste teken van een peesontsteking (zie rubriek 4.8).

Rubriek 4.8 (onder de tabel met bijwerkingen):

Er is melding gemaakt van scheuring van de schouder-, hand-, achilles-, of andere pezen bij patiënten die systemische fluorochinolonen ontvingen. Dit vereiste chirurgisch ingrijpen of resulteerde in langdurige invaliditeit. Onderzoeken en postmarketingervaring met systemische chinolonen geven aan dat een risico op deze scheuringen kan oplopen bij patiënten die corticosteroiden ontvangen, met name geriatrische patiënten en bij pezen die veel gebruikt worden, waaronder de achillespees (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gezwollen en gescheurde pezen kwamen voor bij mensen die orale of intraveneuze fluorochinolonen innamen, met name bij oudere patiënten en bij hen die gelijktijdig werden behandeld met corticosteroiden. Stop met het innemen van [productnaam] als uw pezen pijnlijk of gezwollen zijn (tendinitis).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	13 juli 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 september 2019