

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levofloksacin (med unntak av produkter i sentral prosedyre) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Levofloksacin til systemisk bruk (ATC-kode J01MA12)

- Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS): I henhold til data fra oppsummeringstabeller kan det sees en akkumulering av tilfeller av DRESS ved bruk av levofloksacin. To godt dokumenterte tilfeller av DRESS i litteraturen ble vurdert av LMS til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med bruk av levofloksacin, da hendelsestidspunktet er forenelig, positiv seponering (dechallenge) ble registrert og det er usannsynlig at DRESS kan tilskrives andre legemidler. Videre, av de 72 tilfellene relatert til DRESS, som ble identifisert i sikkerhetsdatabasen til innehaver av markedsføringstillatelsen, ble 58 tilfeller av DRESS vurdert av LMS til å ha en mulig årsakssammenheng med levofloksacin. Dette skyldes hovedsakelig at tidspunkt for hendelsen var forenlig. DRESS er omtalt i produktinformasjonen (SPC og PIL) til andre fluorokinoloner, dvs. ciprofloksacin og norfloksacin, under frekvenskategorien "ikke kjent". Det er grunnlag for å oppdatere produktinformasjonen (SPC og PIL) for levofloksacin til systemisk bruk, til å omtale DRESS i henhold til anbefalt ordlyd i retningslinjer for SCAR. Basert på kumulative eksponeringsdata fra kliniske studier gjort tilgjengelig av innehaveren av markedsføringstillatelsen, Sanofi, kan frekvensen av hendelsen anslås til å være sjelden.
- Syndrom med upassende utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH): Av de 17 tilfellene som ble identifisert i den globale sikkerhetsdatabasen til innehaver av markedsføringstillatelsen, ble 2 godt dokumenterte tilfeller (begge med positiv provokasjon (rechallenge)) vurdert til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med bruk av levofloksacin, og 5 tilfeller ble vurdert som mulige. I tillegg ble 1 tilfelle fra litteraturen vurdert til å ha en mulig årsakssammenheng mellom bruk av levofloksacin og utvikling av SIADH. Nylig, og i rammen av PSUSA for ciprofloksacin til systemisk bruk (PSUSA/00000775/201801), anbefalte PRAC å oppdatere pkt. 4.8 i SPC til ciprofloksacin for å legge til bivirkningen SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) med frekvens "ikke kjent" og PIL skal oppdateres i samsvar med dette. Det finnes i tillegg publiserte rapporter som viser at moksifloksacin mest sannsynlig har en årsakssammenheng med utvikling av SIADH. Det er grunnlag for å oppdatere produktinformasjonen (SPC og PIL) for levofloksacin til systemisk bruk til å omtale SIADH. Basert på kumulative eksponeringsdata fra kliniske studier gjort tilgjengelig av innehaveren av markedsføringstillatelsen, Sanofi, kan frekvensen av hendelsen anslås til å være sjelden.
- Fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption): Av de 28 tilfellene med PT utbrudd og PT fast lokalisert utbrudd, som ble identifisert i sikkerhetsdatabasen til innehaver av markedsføringstillatelsen, Terapia, vurderte LMS at bruk av levofloksacin hadde en sannsynlig årsakssammenheng med fast lokalisert utbrudd i 4 tilfeller (positiv provokasjon (rechallenge) ble registrert i alle 4 tilfeller), og 2 tilfeller ble vurdert som mulige. LMS utførte i tillegg et EDVAS-søk ved å bruke PT fast lokalisert utbrudd og identifiserte til sammen 24 tilfeller. Av disse tilfellene ble 10 tilfeller vurdert av LMS til å ha en sannsynlig årsakssammenheng med bruk av levofloksacin (positiv provokasjon (rechallenge) ble registrert i 7 tilfeller), og 13 tilfeller ble vurdert som mulige. Det er grunnlag for å oppdatere produktinformasjonen (SmPC og PIL) for levofloksacin til systemisk bruk til å omtale fast lokalisert utbrudd. Basert på kumulative eksponeringsdata fra kliniske studier gjort tilgjengelig av innehaveren av

markedsføringstillatelsen, Sanofi, kan frekvensen av hendelsen anslås til å være sjelden.

Levofloksacin til topikalt oftalmisk bruk (ATC-kode S01AE05)

Etter vurdering av rapporter relatert til senelidelser kan det på nåværende tidspunkt ikke utelukkes en årsakssammenheng med levofloksacin til topikalt oftalmisk bruk. Siden påvirkningen av levofloksacin til topikalt oftalmisk bruk på sårbare populasjoner ikke kan utelukkes, er det grunnlag for å oppdatere produktinformasjonen. Oppdateringen skal vektlegge at topikal oftalmisk behandling med levofloksacin bør seponeres ved første tegn på senebetennelse, tilsvarende omtalen i produktinformasjonen til andre fluorokinoloner til topikal oftalmisk bruk.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levofloksacin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder levofloksacin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder levofloksacin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Levofloksacin til systemisk bruk (ATC-kode J01MA12)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Advarselen skal endres som følger:

~~Alvorlig bulløs reaksjon~~

~~Tilfeller med alvorlige bulløse hudreaksjoner slik som Stevens-Johnson-syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert ved bruk av levofloksacin (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådføres til å kontakte lege umiddelbart før behandlingen fortsetter dersom hud- og/eller slimhinnereaksjoner oppstår.~~

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN, også kjent som Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert med levofloksacin (se pkt. 4.8). Ved forskrivning skal pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn eller symptomer på slike reaksjoner oppstår, skal levofloksacin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes. Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon ved bruk av levofloksacin, slik som SJS, TEN eller DRESS, må ikke behandling med levofloksacin på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til:

Organklassesystem: Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: [...] **Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), fast lokalisert utbrudd (fixed drug eruption)**

Organklassesystem: **Endokrine sykdommer**

Sjeldne: **SIADH («syndrom med upassende utskillelse av antidiuretisk hormon »)**

Pakningsvedlegg:

2. Hva du må vite før du bruker <product name>

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker legemidlet dersom:

- **Du noen gang har hatt alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt levofloksacin.**

[...]

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert etter bruk av levofloksacin.

- SJS/TEN kan i starten vises på kroppen som rødaktige målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne (røde og hovne øyne) kan også oppstå. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og/eller influensalignende symptomer. Utslettet kan utvikle seg til avskalling av huden over store områder og gi livstruende komplikasjoner eller være dødelig.
- DRESS starter med influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, deretter utbredt utslett med høy feber, økte nivåer av leverenzymmer sett på blodprøver og økt nivå av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter.

Hvis du får alvorlig utslett eller andre slike hudsymptomer, må du umiddelbart stoppe å ta levofloksacin og kontakte lege eller oppsøke medisinsk hjelp.

4. Mulige bivirkninger

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Utbredt utslett, høy feber, økte nivåer av leverenzymmer, unormale blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og andre berørte organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, også kalt DRESS eller legemiddeloverfølsomhet). Se også avsnitt 2.
- Tilstand som er forbundet med nedsatt evne til å skille ut vann ved urinering og lavt nivå av natrium i blod (såkalt SIADH, «syndrom med upassende utskillelse av antidiuretisk hormon»)

[...]

Ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- ~~Alvorlige hudreaksjoner som kan omfatte blemmer eller avskalling av huden rundt lepper, øyne, munn, nese og kjønnsorganer.~~
- Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Disse kan vises på kroppen som rødaktige målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling, sår i munn, nese, kjønnsorganer og øyne, og kan innledes med feber og influensalignende symptomer. Se også avsnitt 2.

[...]

Snakk med legen din dersom noen av følgende bivirkninger blir alvorlige eller varer lengre enn noen få dager:

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

[...]

Tydelig avgrensede røde flekker med eller uten blemmer som oppstår i løpet av noen timer etter inntak av levofloksacin. Etter at utslettene forsvinner oppstår det vanligvis hudforandringer som mørke flekker (hyperpigmentering) på samme sted på huden eller slimhinnene.

Levofloksacin til topikalt oftalmisk bruk (ATC-kode: S01AE05)

Preparatomtale

Pkt. 4.4:

Tendinitt og seneruptur kan oppstå ved systemisk behandling med fluorokinolon, inkludert levofloksacin, spesielt hos eldre pasienter og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider. Forsiktighet skal derfor utvises og behandling med [Legemidlets navn] skal seponeres ved første tegn på tendinitt (se pkt. 4.8).

Pkt. 4.8 (under bivirkningstabellen):

Ruptur av sene i skulder, hånd, akilles eller andre sener som krever kirurgisk inngrep eller som fører til langvarig uførhet har blitt rapportert hos pasienter som får systemiske fluorokinoloner. Studier og erfaringer etter markedsføring med systemiske kinoloner indikerer at en risiko for slike rupturer kan være økt hos pasienter som får kortikosteroider, spesielt eldre pasienter samt i sener som utsettes for høy belastning, inkludert akillessenen (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg:

Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Hevelser i og avrivning av sener har forekommet hos personer som tar fluorokinoloner via munnen eller intravenøst, spesielt hos eldre pasienter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider. Stopp å ta [Legemidlets navn] hvis du får smerter eller hevelser i senene (tendinitt).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Mai 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	13. juli 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	6. september 2019