

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lewofloksacyny, wnioski naukowe są następujące:

Lewofloksacyna do stosowania ogólnoustrojowego (kod ATC: J01MA12)

- Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS): na podstawie danych zbiorczych zaobserwowano stałe gromadzenie przypadków występowania zespołu DRESS podczas stosowania lewofloksacyny. W dwóch dobrze udokumentowanych w literaturze przypadkach wystąpienia DRESS, ocenionych przez kraj wiodący (LMS, ang. *Lead Member State*), wykazano prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem lewofloksacyny ze względu na związek czasowy, odnotowano pozytywny skutek odstawienia leku, przy czym uznano, że jest mało prawdopodobne aby wystąpienie zespołu DRESS było związane z innymi lekami. Ponadto, z 72 przypadków związanych z wystąpieniem zespołu DRESS, opisanych w bazach danych związanych z bezpieczeństwem stosowania prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne, 58 przypadków DRESS zostało ocenionych przez LMS i wykazano prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem lewofloksacyny, głównie ze względu na zgodny czas wystąpienia. Zespół DRESS opisano w drukach informacyjnych (ChPL oraz Ulotce dla pacjenta) innych fluorochinolonów, tj. ciprofloksacyny i norfloksacyny, w obu przypadkach z częstością występowania „częstość nieznana”. Aktualizacja druków informacyjnych (ChPL oraz Ulotki dla pacjenta) lewofloksacyny do stosowania ogólnoustrojowego w celu uwzględnienia DRESS zgodnie z wytycznymi ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reaction*) jest uzasadniona. W oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych podmiotu odpowiedzialnego Sanofi, dotyczące całkowitego wpływu na organizm, częstość występowania można ocenić jako „rzadko”.
- Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH): spośród 17 przypadków opisanych w dotyczących bezpieczeństwa stosowania globalnych bazach danych, prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne, w 2 dobrze udokumentowanych przypadkach (z odnotowanym nawrotem objawów po wznowieniu leczenia) wykazano prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem lewofloksacyny, a w 5 przypadkach oceniono związek przyczynowy jako możliwy. Dodatkowo, dla 1 przypadku literaturowego związek przyczynowy stosowania lewofloksacyny z wystąpieniem zespołu SIADH uznano za możliwy. Niedawno w ramach PSUSA dla ciprofloksacyny do stosowania ogólnoustrojowego (PSUSA/00000775/201801), komitet PRAC zarekomendował aktualizację punktu 4.8 ChPL ciprofloksacyny i dodanie jako działania niepożądanego zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z częstością występowania „częstość nieznana” oraz odpowiedniego punktu Ulotki dla pacjenta. Ponadto opublikowane raporty wskazują, że podczas stosowania moksyfloksacyny związek przyczynowy z występowaniem SIADH jest najbardziej prawdopodobny. Aktualizacja druków informacyjnych (ChPL i Ulotki dla pacjenta) lewofloksacyny do stosowania ogólnoustrojowego w celu uwzględnienia zespołu SIADH jest uzasadniona. W oparciu o pochodzące z badań klinicznych podmiotu odpowiedzialnego Sanofi dane, dotyczące całkowitego wpływu na organizm, częstość występowania można ocenić jako „rzadko”.
- Rumień trwały polekowy (FDE, ang. *fixed drug eruption*): spośród 28 przypadków z wysypką polekową potwierdzoną testem płatkowym, opisaną w dotyczącej bezpieczeństwa stosowania bazie danych podmiotu odpowiedzialnego Terapia, dla 4 przypadków wystąpienia rumienia trwałego polekowego LMS rozważył możliwość prawdopodobnego związku przyczynowego ze stosowaniem lewofloksacyny (we wszystkich 4 przypadkach odnotowano nawrót objawów po wznowieniu leczenia), a dla 2 przypadków ocenił ten związek jako możliwy. Dodatkowo, LMS przeprowadził przeszukiwanie bazy EudraVigilance (EVDAS) w kierunku rumienia trwałego polekowego i zidentyfikował łącznie 24 przypadki. Dla 10 spośród tych przypadków LMS ocenił związek przyczynowy ze stosowaniem lewofloksacyny za prawdopodobny

(w 7 przypadkach odnotowano powrót objawów po wznowieniu leczenia), a dla 13 przypadków ocenił ten związek jako możliwy. Aktualizacja druków informacyjnych (ChPL i Ulotki dla pacjenta) lewofloksacyny do stosowania ogólnoustrojowego w celu uwzględnienia rumienia trwałego polekowego jest uzasadniona. W oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych podmiotu odpowiedzialnego Sanofi dotyczące całkowitego narażenia, częstość występowania można ocenić jako „rzadko”.

Lewofloksacyna do stosowania miejscowego do oczu (kod ATC: S01AE05)

Po przeglądzie doniesień dotyczących zaburzeń ściegien obecnie nie można wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem lewofloksacyny miejscowo do oka. Ze względu na to, że nie można wykluczyć wpływu stosowania lewofloksacyny miejscowo do oka we wrażliwej populacji, uzasadniona jest aktualizacja druków informacyjnych o informację o konieczności przerywania stosowania lewofloksacyny miejscowo do oka, jeśli pojawią się pierwsze objawy zapalenia ściegien, co jest już uwzględnione w drukach informacyjnych innych fluorochinolonów stosowanych miejscowo.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lewofloksacyny (z wyjątkiem produktów leczniczych zatwierdzonych w procedurze scentralizowanej) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) lewofloksacynę (z wyjątkiem produktów leczniczych zatwierdzonych w procedurze scentralizowanej) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lewofloksacynę (z wyjątkiem produktów leczniczych zatwierdzonych w procedurze scentralizowanej) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Lewofloksacyna do stosowania ogólnoustrojowego (kod ATC: J01MA12)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Ciężkie reakcje pęcherzowe

~~Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, że jeśli wystąpią u nich reakcje obejmujące skórę i (lub) błony śluzowe, należy natychmiast — przed kontynuowaniem leczenia — skontaktować się z lekarzem prowadzącym.~~

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem lewofloksacyny zaobserwowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*, znane również jako zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon (patrz punkt 4.8). Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych oraz należy ich ściśle obserwować. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie lewofloksacyny i rozważyć alternatywną metodę leczenia. Nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia lewofloksacyną, jeżeli w związku ze stosowaniem lewofloksacyny u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN lub DRESS.

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: [...] **polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4), rumień trwały polekowy**

Klasyfikacja układów i narządów: **Zaburzenia endokrynologiczne**

Rzadko: **zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)**

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczenie skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzenia jamy ustnej po zastosowaniu lewofloksacyny.

[...]

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania lewofloksacyny notowano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).

- SJS lub TEN mogą początkowo pojawiać się jako czerwone, podobne do tarczy, lub okrągłe plamy, często z pęcherzami po środku na tułowi. Mogą również wystąpić owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych oraz oczu (czerwone i obrzęknięte oczy). Te ciężkie wysypki skórne są często poprzedzone gorączką i (lub) objawami grypopodobnymi. Wysypki te mogą prowadzić do rozległego łuszczenia się skóry, które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon.
- W zespole DRESS początkowo występują objawy grypopodobne i wysypka na twarzy, a następnie rozległa wysypka z wysoką temperaturą ciała, w badaniach krwi widoczna jest zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększona liczba białych krwinek (eozynofilia) oraz powiększone węzły chłonne.

Jeśli wystąpi ciężka wysypka lub inny z tych objawów skórnych, należy przerwać przyjmowanie lewofloksacyny i zgłosić się do lekarza lub niezwłocznie zasięgnąć pomocy medycznej.

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadko (występują rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowy skład krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i inne narządy ciała (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi, znana również jako DRESS lub zespół nadwrażliwości na leki). Patrz również punkt 2.
- Zespół związany z nieprawidłowym wydalaniem wody i niskim stężeniem sodu (SIADH)

[...]

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Ciężkie wysypki skórne, obejmujące w tym tworzenie się pęcherzy i złuszczenie naskórka wokół warg, oczu, ust, nosa i narządów płciowych
- Ciężkie wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Mogą one występować jako czerwone plamki przypominające tarczę lub okrągłe plamy, często z centralnymi pęcherzami na tułowi, złuszczenie skóry, wrzody jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu i mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi. Patrz również punkt 2.

[...]

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli nasilą się którekolwiek z poniższych działań niepożądanych lub utrzymują się dłużej niż kilka dni:

Rzadko (występują rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

[...]

Ostro odgraniczone, rumieniowe plamy z pęcherzami lub bez, rozwijające się w ciągu godzin po podaniu lewofloksacyny. Ustępują one wraz z powstaniem pozapalnych przebarwień. Podczas kolejnego podania lewofloksacyny plamy te zwykle powstają się w tym samym miejscu na skórze lub błonach śluzowych.

Lewofloksacyna do stosowania miejscowego do oczu (kod ATC: S01AE05)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4:

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna mogą wystąpić w przypadku ogólnoustrojowego stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, szczególnie u starszych pacjentów oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy zachować ostrożność, a po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna - przerwać leczenie [nazwa własna] (patrz punkt 4.8).

Punkt 4.8 (poniżej tabeli przedstawiającej działania niepożądane):

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony ogólnoustrojowo notowano przypadki zerwania ścięgna barku, ręki, ścięgna Achillesa lub innych ścięgien, co powodowało konieczność interwencji chirurgicznej lub długotrwałą niepełnosprawność. Badania i doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu chinolonów ogólnoustrojowych wskazują, że ryzyko zerwania ścięgna może być zwiększone u pacjentów leczonych kortykosteroidami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i w przypadku znacznie obciążonych ścięgien, w tym ścięgna Achillesa (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Obrzęk i zerwanie ścięgna występowały u osób przyjmujących fluorochinolony drogą doustną lub dożylną, szczególnie u starszych pacjentów oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Należy przerwać leczenie [nazwa własna], jeśli wystąpi ból lub obrzęk ścięgna (zapalenie ścięgna).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	13. lipca 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	06. września 2019 r.