

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru levofloxacină, concluziile științifice sunt următoarele:

Levofloxacină pentru administrare sistemică (cod ATC J01MA12)

- DRESS: Din datele conținute în rezumatul sub formă de tabel, se observă o acumulare constantă a cazurilor de DRESS ca urmare a utilizării levofloxacinei. Două cazuri bine documentate de DRESS au fost evaluate de LMS ca fiind probabil asociate cauzal cu utilizarea levofloxacinei, deoarece intervalul de timp până la debut corespunde, a fost înregistrată reacția pozitivă la întreruperea administrării, iar DRESS este puțin probabil să fie atribuită altor medicamente. Mai mult, din cele 72 de cazuri corelate cu DRESS identificate în baza de date privind siguranța a deținătorilor de autorizații de punere pe piață, 58 de cazuri de DRESS au fost evaluate de LMS ca fiind posibil corelate cu utilizarea levofloxacinei, în principal datorită faptului că intervalul de timp până la debut corespunde. DRESS se reflectă în informațiile despre medicament (RCP și prospect) pentru alte fluoroquinolone și anume ciprofloxacină și norfloxacină, la ambele cu frecvență "necunoscută". Se justifică o actualizare a informațiilor despre medicament (RCP și prospect) pentru levofloxacină cu administrare sistemică, în sensul de a reflecta DRESS în conformitate cu exprimarea recomandată de Ghidul SCAR. Pe baza datelor privind expunerea cumulativă în cadrul studiilor clinice disponibile de la deținătorul de autorizație de punere pe piață Sanofi, frecvența evenimentului poate fi estimată ca fiind rară.
- SIADH: Din cele 17 cazuri identificate în baza de date globală privind siguranța a deținătorilor de autorizație de punere pe piață, 2 cazuri bine documentate (ambele cu reacții pozitive la întreruperea tratamentului) au fost evaluate ca fiind probabil corelate cauzal cu utilizarea levofloxacinei, iar 5 posibil corelate cauzal cu utilizarea levofloxacinei. În plus, asocierea cauzală a levofloxacinei cu apariția SIADH este considerată posibilă la un singur caz din literatură. Recent, în cadrul PSUSA pentru ciprofloxacină cu administrare sistemică (PSUSA/00000775/201801), PRAC a recomandat și actualizarea pct. 4.8 din RCP pentru ciprofloxacină, în sensul de a adăuga reacția adversă denumită sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) cu frecvență necunoscută, precum și actualizarea prospectului în consecință. Mai mult, există rapoarte publicate care arată că moxifloxacină este cel mai probabil corelată cauzal cu apariția SIADH. Este justificată actualizarea informațiilor despre medicament (RCP și prospect) pentru levofloxacină cu administrare sistemică, în sensul de a reflecta SIADH. Pe baza datelor privind expunerea cumulativă din studiile clinice disponibile de la deținătorul autorizației de punere pe piață Sanofi, frecvența evenimentului poate fi estimată ca fiind rară.
- Erupecție cu localizare fixă indusă medicamentos: Din cele 28 de cazuri cu erupție indusă medicamentos PT și erupție cu localizare fixă indusă medicamentos PT, identificate în baza de date privind siguranța a deținătorului autorizației de introducere pe piață Terapie, LMS consideră că 4 cazuri de erupție cu localizare fixă indusă medicamentos sunt probabil asociate cauzal cu utilizarea levofloxacinei (în toate cele 4 cazuri, la reintroducerea tratamentului), iar 2 cazuri posibil asociate cauzal cu utilizarea levofloxacinei. În plus, LMS a efectuat o căutare EVDAS utilizând termenul erupție cu localizare fixă indusă medicamentos PT și a identificat 24 de cazuri în total. Dintre acestea, 10 sunt considerate de LMS ca fiind probabil asociate cauzal cu utilizarea levofloxacinei (în 7 cazuri a fost înregistrată o reacție pozitivă la reintroducerea

tratamentului), iar 13 au fost posibil asociate cauzal cu utilizarea levofloxacinăi. Este justificată o actualizare a informațiilor despre medicament (RCP și prospect) pentru levofloxacină cu administrare sistemică, în sensul de a reflecta erupția cu localizare fixă indusă medicamentos. Pe baza datelor privind expunerea cumulativă din studiile clinice disponibile de la deținătorul autorizației de punere pe piață Sanofi, frecvența evenimentului poate fi estimată ca fiind rară.

Levofloxacină pentru utilizare oftalmică locală (codul ATC S01AE05) (ATC code S01AE05)

La examinarea rapoartelor privind tulburări la nivelul tendonului, în acest moment nu se poate exclude o asociere cauzală cu levofloxacină cu utilizare oftalmică locală. Întrucât nu poate fi exclus impactul levofloxacinăi pentru utilizare oftalmică locală asupra populației vulnerabile, o actualizare a informațiilor despre medicament evidențiază faptul că este justificată întreruperea tratamentului cu levofloxacină pentru utilizare locală oftalmică la primul semn de inflamație a tendonului, așa cum se arată în informațiile despre medicament pentru alte fluorochinolone destinate utilizării locale oftalmice.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru levofloxacină (cu excepția medicamentului autorizat prin procedură centralizată), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin levofloxacină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin levofloxacină (cu excepția medicamentului autorizat prin procedură centralizată) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Levofloxacină pentru administrare sistemică (cod ATC J01MA12)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie revizuită o atenționare, după cum urmează:

Reacții cutanate cu leziuni buloase severe

La administrarea levofloxacinii au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe cum ar fi sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului înainte de a continua tratamentul dacă apar reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor.

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea levofloxacinii au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (SCAR), incluzând necroliză epidermică toxică (TEN: cunoscută și sub numele de sindromul Lyell), sindrom Stevens Johnson (SJS) și reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), cu risc vital sau letală (vezi pct. 4.8). La momentul prescripției medicale, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele care însoțesc reacțiile cutanate severe și trebuie monitorizați atent. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea levofloxacinii trebuie întreruptă imediat și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, TEN sau DRESS la utilizarea levofloxacinii, tratamentul cu levofloxacină nu trebuie reluat la acest pacient în orice moment.

- Pct. 4.8

Trebuie adăugate următoarele reacții adverse:

SOC: Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: [...] **Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4), Eruptie fixă indusă medicamentos**

SOC: **Tulburări endocrine**

Rare: **Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)**

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte de a lua levofloxacină

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament dacă:

- Ati dezvoltat vreodată o erupție severă sau descuamare la nivelul pielii, vezicule pe piele și/sau leziuni însoțite de inflamație la nivelul gurii după administrarea levofloxacinii.

[...]

Reactii cutanate grave

La utilizarea levofloxacinii au fost raportate reactii grave la nivelul pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

- SJS/TEN se poate manifesta inițial sub formă de pete de culoare roșie sau zone circulare, adesea cu vezicule situate central, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulcere la nivelul cavității bucale, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt adesea precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Este posibil ca erupțiile cutanate să progreseze până la descuamare extinsă a pielii și apariția de complicații care amenință viața sau sunt letale.
- DRESS se manifestă inițial ca simptome asemănătoare gripei și o erupție la nivelul feței, apoi o erupție prelungită la nivelul pielii, însoțită de temperatură corporală ridicată, niveluri crescute ale enzimelor hepatice observate la testele de sânge și o creștere a unui tip de celule sanguine albe (eozinofilie), precum și ganglioni limfatici măriți.

Dacă apare o erupție gravă pe piele sau un alt simptom la nivelul pielii, întrerupeti administrarea levofloxacinii și adresati-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

4. Reacții adverse posibile

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

- Erupție răspândită pe piele, temperatură corporală ridicată, creșteri ale enzimelor hepatice, anomalii ale sângelui (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți și alte afectări ale organelor (Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).Vezi și pct. 2.
- Sindrom asociat cu tulburări ale excreției de apă și valori scăzute ale sodiului (SIADH)

[...]

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- ~~Erupții severe pe piele, care pot include vezicule sau descuamarea pielii în jurul buzelor, la nivelul ochilor, gurii, nasului și organelor genitale~~
- Erupții grave pe piele, incluzând sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. Acestea pot apărea ca niște pete roșii sau zone circulare, adesea cu vezicule situate central, la nivelul trunchiului, descuamare la nivelul pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei.Vezi și pct. 2.

[...]

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele reacții adverse se agravează sau persistă mai mult de câteva zile:

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

[...]

Zone bine demarcate, eritematoase, cu/fără vezicule, care apar în câteva ore după administrarea levofloxacinii și se vindecă cu hiperpigmentare reziduală postinflamatorie; aceasta apare, de obicei, în același loc pe piele sau mucoase, după expunerea ulterioară la levofloxacină.

Levofloxacină pentru administrare oftalmică (cod ATC S01AE05)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4:

Este posibil ca, în cazul administrării sistemice a unei fluorochinolone, incluzând levofloxacină, în special la pacienții vârstnici și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi să se producă inflamatie și ruptură a tendonului. Prin urmare, trebuie să se manifeste prudență, iar tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt la primul semn de inflamatie a tendonului (vezi pct. 4.8).

Pct. 4.8 (sub lista reacțiilor adverse prezentată în tabel):

La pacienții care au primit fluorochinolone cu administrare sistemică au fost raportate rupturi la nivelul umărului, mâinii, tendonului lui Ahile sau altor tendoane, care necesită intervenție chirurgicală sau determină dizabilitate prelungită. Studiile și experiența după punerea pe piață cu chinolone sistemice indică faptul că riscul acestor rupturi poate fi crescut la pacienții tratați cu corticosteroizi, în special la pacienții vârstnici și în cazul tendoanelor supuse unui efort fizic intens, incluzând tendonul lui Ahile (vezi pct. 4.4).

Prospect

Pct. 2

Atenționări și precauții

Inflamația și ruptura tendonului s-au produs la persoanele care au luat fluorochinolone pe cale orală sau intravenos, în special la pacienții vârstnici și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Opriti administrarea levofloxacinei dacă apare durere sau umflarea tendoanelor (tendinită).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh {mai 2019}
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	13 iulie 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 septembrie 2019