

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre levofloxacin (okrem lieku registrovaného centralizovanou procedúrou) sú vedecké závery nasledovné:

Levofloxacin na systémové použitie (ATC kód J01MA12)

- DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi): z údajov v súhrnných tabuľkách je pri užívaní levofloxacinu rozpoznateľná konštantná akumulácia prípadov DRESS. Dva správne literárne zdokumentované prípady DRESS boli predmetom posudzovania LMS (Lead Member State) kvôli pravdepodobnej príčinnej súvislosti s užívaním levofloxacinu, pretože tomu zodpovedá čas do nástupu reakcie, zaznamenala sa pozitívna dechallenge (ústup príznakov po prerušení podávania lieku) a nie je pravdepodobné, že by bolo možné výskyt DRESS pripísať iným liekom. Okrem toho zo 72 prípadov spojených s DRESS, identifikovaných v bezpečnostných databázach držiteľov rozhodnutí o registrácii, LMS konštatoval v 58 prípadoch DRESS možnú príčinnú súvislosť s levofloxacinom, a to najmä z dôvodu zodpovedajúceho času do nástupu reakcie. Výskyt DRESS majú uvedený v informáciách o lieku (SPC a PIL) aj iné fluórchinolóny, konkrétne ciprofloxacin a norfloxacin, v obidvoch prípadoch s frekvenciou výskytu „neznáme“. V prípade levofloxacinu na systémové použitie je potrebná aktualizácia informácií o lieku (SPC a PIL) s uvedením DRESS v súlade so znením odporúčaným Smernicou pre závažné kožné nežiaduce účinky (severe cutaneous adverse reactions, SCAR). Na základe údajov o kumulatívnej expozícii z klinických štúdií, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii Sanofi, je možné určiť frekvenciu výskytu ako zriedkavú.
- SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu): zo 17 prípadov identifikovaných v celosvetovej bezpečnostnej databáze držiteľov rozhodnutí o registrácii boli 2 správne zdokumentované prípady (obidva s pozitívnym rechallenge, t.j. príznaky sa znovu objavili po opätovnom začatí používania lieku) vyhodnotené ako prípady s pravdepodobnou a 5 prípadov ako s možnou príčinnou súvislosťou s užívaním levofloxacinu. Ďalej sa v 1 literárnom prípade uvažuje o možnej príčinnej súvislosti medzi užívaním levofloxacinu a rozvojom SIADH. Výbor PRAC nedávno v rámci jednotného hodnotenia PSUSA pre ciprofloxacin (PSUSA/00000775/201801) odporučil aktualizáciu časti 4.8 SPC ciprofloxacinu spočívajúcu v pridaní nežiaduceho účinku „syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)“ s frekvenciou výskytu neznáme a v súlade s tým sa bude aktualizovať aj PIL. Okrem toho existujú publikované správy, ktoré preukazujú, že moxifloxacin má s najväčšou pravdepodobnosťou príčinnú súvislosť s rozvojom SIADH. Pre levofloxacin na systémové použitie je nutná aktualizácia informácií o lieku (SPC a PIL) s uvedením SIADH. Na základe údajov o kumulatívnej expozícii z klinických štúdií, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii Sanofi, je možné určiť frekvenciu výskytu ako zriedkavú.
- Fixný liekový exantém: z 28 prípadov s ET (vyšetrených epikutánnymi testami) liekových exantémov a ET fixných liekových exantémov identifikovaných v bezpečnostnej databáze držiteľa rozhodnutia o registrácii Terapia považuje LMS 4 prípady fixných liekových exantémov za prípady pravdepodobne príčinne súvisiacich s použitím levofloxacinu (vo všetkých 4 prípadoch bol zaznamenaný pozitívny rechallenge) a 2 prípady za prípady s možnou príčinnou súvislosťou. LMS uskutočnil aj rešerš systému EVDas s použitím ET na fixný liekový exantém a zistil kumulatívne 24 prípadov. Na 10 z nich LMS pozerá ako na prípady s pravdepodobnou príčinnou súvislosťou s užívaním levofloxacinu (v 7 prípadoch bol zaznamenaný pozitívny rechallenge) a na 13 ako s možnou príčinnou súvislosťou. Pri levofloxacine na systémové použitie je opodstatnená aktualizácia informácií o lieku (SPC a PIL) s uvedením fixných liekových exantémov. Na základe údajov o kumulatívnej expozícii z klinických štúdií, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii Sanofi, je možné určiť

frekvenciu výskytu ako zriedkavú.

Levofloxacín na lokálne oftalmologické použitie (kód ATC S01AE05)

Po preskúmaní hlásení týkajúcich sa porúch šliach nemôže byť v súčasnosti vylúčená príčinná súvislosť s levofloxacínom na lokálne oftalmologické použitie. Vzhľadom k tomu, že sa nedá vylúčiť vplyv levofloxacínu na lokálne oftalmologické použitie v zraniteľnej populácii, je opodstatnená aktualizácia informácií o lieku, kde sa zdôrazní, že liečba levofloxacínom na lokálne oftalmologické použitie sa musí ukončiť pri prvom prejave zápalu šliach, ako je to uvedené v informáciach o lieku pri iných fluórchinolónoch na lokálne oftalmologické použitie.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre levofloxacín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) levofloxacín (okrem lieku registrovaného centralizovanou procedúrou) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciach o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce levofloxacín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii (okrem lieku registrovaného centralizovanou procedúrou), alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Levofloxacin na systémové použitie (kód ATC J01MA12)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie má byť upravené nasledovne:

Závažné bulózne reakcie

Pri liečbe levofloxacinom bol hlásený výskyt závažných kožných bulózných reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné upozorniť, aby v prípade výskytu kožnej a/alebo mukózne reakcie počas liečby ihneď informovali lekára.

Závažné kožné nežiaduce účinky

Počas liečby levofloxacinom bol hlásený výskyt závažných kožných nežiaducich účinkov (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN: známej aj ako Lyellov syndróm), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekových reakcií s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrožujúce až fatálne (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť starostlivo sledovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce možnosť týchto reakcií, je potrebné ihneď ukončiť liečbu levofloxacinom a zvážiť alternatívnu liečbu. Ak sa u pacienta pri užívaní levofloxacinu rozvinula závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba levofloxacinom sa u neho nesmie nikdy znovu začať.

- Časť 4.8

Je potrebné pridať nasledujúci nežiaduci účinok:

SOC: Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: [...] Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4), fixný liekový exantém

SOC: Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)

Písomná informácia pre používateľa

2. . Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku, ak:

- sa u vás po užití levofloxacinu niekedy vyskytla závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach.

[...]

Závažné kožné reakcie

Počas liečby levofloxacinom bol hlásený výskyt závažných kožných nežiaducich účinkov vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekových reakcií s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS).

- SJS/TEN sa zo začiatku môže prejavovať ako červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fláky často s pľuzgierom uprostred, ktoré sa objavujú na trupe. Môžu sa objaviť aj vredy v ústach, v krku, v nose, na pohlavných orgánoch a v očiach (červené a opuchnuté oči). Tejto závažnej forme kožnej vyrážky obvykle predchádza horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke. Vyrážka môže prerásť do stavu všeobecného olupovania kože a život ohrozujúcich komplikácií alebo môže byť smrteľná.
- DRESS sa zo začiatku prejavuje ako príznaky podobné chrípke s vyrážkou na tvári, potom nasleduje šírenie vyrážky sprevádzané vysokou teplotou, krvné testy ukazujú zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov a zvýšené zastúpenie istého typu bielych krviniek (eozinofília), lymfatické uzliny sú zväčšené.

Ak sa u vás vyskytne závažná vyrážka alebo niektorý z uvedených kožných príznakov, prestaňte levofloxacin užívať a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc.

4. Možné nežiaduce účinky

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

- Rozsiahla vyrážka, vysoká teplota, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, abnormality krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie ďalších telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, ktorá je tiež známa ako DRESS alebo syndróm liekovej precitlivenosti). Pozri tiež časť 2.
- Syndróm spojený s poruchou vylučovania vody a s nízkymi hladinami sodíka (SIADH).

[...]

Neznáme (z dostupných údajov)

- Závažné kožné vyrážky, ktoré môžu zahŕňať pľuzgier alebo olupovanie kože v okolí pier, očí, úst a genitálií
- Závažné kožné vyrážky vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Môžu sa prejavovať ako červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fláky často s pľuzgierom uprostred, ktoré sa objavujú na trupe, ako olupovanie kože, vredy v ústach, v krku, v nose, na pohlavných orgánoch a v očiach. Môže im predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Pozri tiež časť 2.

[...]

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov stáva závažným alebo trvá dlhšie ako niekoľko dní:

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 pacientov)

[...]

Ostro ohraničené erytematózne (začervenalé) škvrny s pľuzgiermi alebo bez nich, ktoré sa objavujú v priebehu niekoľkých hodín po podaní levofloxacinu a po zahojení zanechávajú

pozápalovú zvyškovú nadmernú pigmentáciu (tmavé škvrny na koži); pri následnom podaní levofloxacínu sa obvykle opakujú na tom istom mieste kože alebo sliznice.

Levofloxacin na lokálne použitie v oftalmológii (kód ATC S01AE05)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4

Počas systémovej liečby fluórchinolónmi, vrátane levofloxacinu, sa môže vyskytnúť zápal a ruptúra šľachy, najmä u starších pacientov a pacientov súbežne liečených kortikoidmi. Preto je potrebné postupovať s opatrnosťou a liečbu < názov lieku > ukončiť pri prvom prejave zápalu šliach (pozri časť 4.8).

Časť 4.8 (pod tabuľkovým zoznamom nežiaducich účinkov):

U pacientov liečených systémovými fluórchinolónmi boli hlásené ruptúry šliach ramena, ruky, Achillovej šľachy a ďalších šliach, ktoré vyžadovali chirurgickú liečbu alebo viedli k dlhodobejšej invalidite. Štúdie a postmarketingové skúsenosti so systémovými chinolónmi ukazujú, že riziko takýchto ruptúr môže byť vyššie u pacientov liečených kortikosteroidmi, najmä u geriatrických pacientov a u šliach vystavených vysokej záťaži, vrátane Achillovej šľachy (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2

Upozornenia a opatrenia

U pacientov užívajúcich perorálne (užívané ústami) alebo vnútrožilové fluórchinolóny sa vyskytli prípady opuchov a pretrhnutia šliach, a to najmä u starších pacientov a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi. Ak sa u vás vyskytne bolesť alebo opuch šliach (tendinitída), prestaňte < názov lieku > užívať.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh máj 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	13. júl 2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. september 2019