

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za levofloksacin (razen za centralno odobreno zdravilo) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Levofloksacin za sistemsko uporabo (oznaka ATC J01MA12)

- Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): Iz podatkov sumarnih tabelaričnih prikazov je prepoznavno stalno kopičenje primerov sindroma DRESS med uporabo levofloksacina. Po oceni vodilne države članice (LMS – Lead member state) sta bila dva dobro dokumentirana v literaturi opisana primera DRESS verjetno vzročno povezana z levofloksacinom, saj je bil čas do pojava ustrezen, zabeležena je bila pozitivna deprovokacija in ni verjetno, da bi bilo DRESS mogoče pripisati drugim zdravilom. Poleg tega je po oceni LMS med 72 z DRESS povezanimi primeri v podatkovni bazi o varnosti pri imetnikih dovoljenja za promet v 58 primerih DRESS obstajala možna vzročna povezanost z levofloksacinom, predvsem zaradi ustreznosti časa do pojava. DRESS je opisan v informacijah o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo) za dva druga fluorokinolona, in sicer za ciprofloksacin in norfloksacin, pri obeh s pogostnostjo "ni znana". Potrebna je posodobitev informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo) za levofloksacin za sistemsko uporabo, tako da bo v njih naveden DRESS v skladu z besedilom, priporočenim v smernicah za hude kožne neželene učinke (SCAR – *Severe cutaneous adverse reactions*). Na podlagi podatkov o kumulativni izpostavljenosti v kliničnih preskušanjih imetnika dovoljenja za promet Sanofi je mogoče pogostnost tega dogodka oceniti kot redko.
- Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion): Od 17 primerov, ugotovljenih v globalni podatkovni bazi o varnosti pri imetnikih dovoljenja za promet, sta bila 2 dobro dokumentirana primera (oba s pozitivno reprovokacijo) ocenjena kot verjetno vzročno povezana z uporabo levofloksacina, pri 5 pa je bila vzročna povezanost možna. Poleg tega velja za možno vzročna povezanost levofloksacina z razvojem SIADH v 1 primeru, opisanem v literaturi. Nedavno je v okviru PSUSA za ciprofloksacin za sistemsko uporabo (PSUSA/00000775/201801) odbor PRAC priporočil posodobitev poglavja 4.8 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za ciprofloksacin z dodatkom neželenega učinka sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), in sicer s pogostnostjo "ni znana"; ustrezno bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo. Poleg tega obstajajo objavljena poročila, ki kažejo, da je moksifloksacin najverjetneje vzročno povezan s pojavom SIADH. Potrebna je posodobitev informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo) za levofloksacin za sistemsko uporabo, tako da bo v njih naveden SIADH. Na podlagi podatkov o kumulativni izpostavljenosti v kliničnih preskušanjih imetnika dovoljenja za promet Sanofi je mogoče pogostnost tega dogodka oceniti kot redko.
- Medikamentni fiksni eksantem: Od 28 primerov s prednostnim izrazom medikamentni eksantem pri testu z obližem in prednostnim izrazom fiksni eksantem pri testu z obližem, ugotovljenih v podatkovni bazi o varnosti pri imetniku dovoljenja za promet Terapija, LMS 4 primere fiksne medikamentne eksantema ocenjuje kot verjetno vzročno povezane z uporabo levofloksacina (v vseh 4 primerih je bila zabeležena pozitivna reprovokacija), in 2 primera kot možno vzročno povezana. Dodatno je LMS opravila poizvedbo iz zbirke podatkov EudraVigilance (EVDAS), z uporabo prednostnega izraza fiksni eksantem pri

testu z obližem in s tem ugotovila kumulativno 24 primerov. Od teh jih LMS 10 ocenjuje kot verjetno vzročno povezanih z uporabo levofloksacina (v 7 primerih je bila zabeležena pozitivna reprovokacija), v 13 primerih pa je možna vzročna povezanost. Upravičena je posodobitev informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo) za levofloksacin za sistemsko uporabo, tako da bo v njih naveden fiksni medikamenten eksantem. Na podlagi podatkov o kumulativni izpostavljenosti v kliničnih preskušanjih imetnika dovoljenja za promet Sanofi je mogoče pogostnost tega učinka oceniti kot redko.

Levofloksacin za topikalno uporabo na očeh (oznaka ATC S01AE05)

Po pregledu poročil, povezanih z boleznimi tetiv, trenutno ni mogoče izključiti vzročne povezanosti z levofloksacinom za topikalno uporabo na očeh. Ker vpliva levofloksacina za topikalno uporabo na očeh pri občutljivi populaciji ni mogoče izključiti, je upravičena posodobitev informacij o zdravilu, tako da je poudarjeno, da je treba zdravljenje z levofloksacinom za topikalno uporabo na očeh prekiniti ob prvem znaku vnetja tetive, tako kot to navajajo informacije o zdravilu za druge fluorokinolone za topikalno uporabo na očeh.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za levofloksacin (razen za zdravilo odobreno po centraliziranem postopku) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levofloksacin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so trenutno dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo levofloksacin (razen za zdravila odobrena po centraliziranem postopku), ali če bodo ta zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Levofloksacin za sistemsko uporabo (oznaka ATC J01MA12)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti, kot sledi:

~~Hude bulozne reakcije~~

~~Med uporabo levofloksacina so bili opisani primeri hudih buloznih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru kožnih in/ali sluzničnih reakcij nemudoma posvetujejo z zdravnikom, še preden nadaljujejo zdravljenje.~~

Hudi kožni neželeni učinki

Med zdravljenjem z levofloksacinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN, znano tudi kot Lyellov sindrom), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Ob času predpisovanja zdravila je bolnike potrebno seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij ter jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšne reakcije, je zdravljenje z levofloksacinom takoj potrebno prekiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Če se pri bolniku med uporabo levofloksacina pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS, TEN ali DRESS, tak bolnik nikoli več ne sme prejeti levofloksacina.

- Poglavlje 4.8

Dodati je treba naslednje neželene učinke:

Organski sistem: Bolezni kože in podkožja

Redki: [...] **reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4), medikamentni fiksni eksantem**

Organski sistem: **Bolezni endokrinega sistema**

Redki: **Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)**

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo:

- **če ste po jemanju levofloksacina kdaj imeli hud izpuščaj na koži ali luščenje kože, mehurje in/ali razjede v ustih.**

[...]

Resne kožne reakcije

Med uporabo levofloksacina so bile opisane resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).

- **SJS/TEN se lahko sprva pojavita kot rdečkaste, tarčam podobne kožne spremembe ali krožne lehe, pogosto z osrednjimi mehurji na trupu. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, žrelu, nosu na spolovilih in očeh (rdeče in otekle oči). Pred tovrstnimi resnimi izpuščaji na koži se pogosto pojavijo zvišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi. Ti izpuščaji lahko napredujejo v razširjeno luščenje kože in življenjsko nevarne zaplete ter so lahko smrtni.**
- **DRESS se sprva pojavi z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem na obrazu, potem pa z razširjenim izpuščajem in zelo zvišano telesno temperaturo, zvišanimi jetrnimi encimi (to je opazno na preiskavah krvi), povečanjem števila posebne vrste belih krvnih celic (eozinofilija) in povečanjem bezgavk.**

Če se pri vas pojavi resen izpuščaj ali kakšen drug od navedenih kožnih simptomov, prenehajte jemati levofloksacin in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

4. Možni neželeni učinki

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb)

- **Razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povišane vrednosti jetrnih encimov, krvne spremembe (eozinofilija), povečane bezgavke in zajetost drugih organskih sistemov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, znana tudi kot sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo). Glejte tudi poglavje 2.**
- **Sindrom, povezan z okvarjenim izločanjem vode in nizko koncentracijo natrija (SIADH)**

[...]

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Hud izpuščaj na koži, ki lahko obsega pojav mehurjev ali lupljenje kože okrog ustnic, oči, ust, nosu in spolovil**
- **Resen izpuščaj na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Te spremembe se lahko pojavijo kot rdečkaste, tarčam podobne pege ali krožne lehe, pogosto z osrednjimi mehurji na trupu, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh; pred njimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Glejte tudi poglavje 2.**

[...]

Zdravniku morate povedati, če kateri od naslednjih neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot le nekaj dni:

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb)

[...]

Ostro omejene, pordele lise z mehurji ali brez njih, ki se pojavijo v nekaj urah po uporabi levofloksacina in po zacelitvi povzročijo povnetno čezmerno pigmentacijo (hiperpigmentacijo); po navadi se po nadaljnji izpostavljenosti levofloksacinu ponovijo na istih delih kože ali sluznic

Levofloksacin za topikalno uporabo na očeh (oznaka ATC S01AE05)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4:

Med sistemskim zdravljenjem s fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, se lahko pojavi vnetje in pretrganje tetive, zlasti pri starejših bolnikih in bolnikih, sočasno zdravljenih s kortikosteroidi. Zato je potrebna previdnost in zdravljenje z zdravilom [Ime zdravila] je treba prenehati ob prvem znaku vnetja tetive (glejte poglavje 4.8).

Poglavje 4.8 (pod seznamom neželenih učinkov v preglednici):

Pri bolnikih, ki so sistemsko prejemali fluorokinolone, so poročali o pretrganju tetiv v ramah in dlaneh ter Ahilove tetive in drugih tetiv, ki so zahtevala kirurško zdravljenje ali so povzročila dolgotrajno invalidnost. Študije in izkušnje s sistemskimi kinoloni po prihodu teh zdravil na trg kažejo, da je tveganje za takšna pretrganja lahko večje pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide, zlasti pri geriatričnih bolnikih, in na zelo obremenjenih tetivah, vključno z Ahilovo (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri ljudeh, ki so prejemali fluorokinolone peroralno ali intravensko, so se pojavila otekanja in pretrganja tetiv, še zlasti pri starejših bolnikih in bolnikih, sočasno zdravljenih s kortikosteroidi. Če se vam pojavi bolečina ali oteklost tetive (tendinitis), prenehajte jemati zdravilo [Ime zdravila].

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh maja 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	13. julij 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. september 2019