

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levofloxacin (förutom centrala produkter) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Levofloxacin för systemisk användning (ATC-kod J01MA12)

- DRESS: Från sammanfattande tabeller är en konstant ackumulering av fall av DRESS tydlig för levofloxacinanvändning. Två väl dokumenterade litteraturfall av DRESS bedömdes av LMS ha sannolikt samband med levofloxacinanvändning, eftersom tiden till start var kompatibel, positiv eliminering (dechallenge) observerades och DRESS osannolikt hade samband med andra läkemedel. Av de 72 fallen relaterade till DRESS som identifierades i MAHs säkerhetsdatabas, bedömdes 58 fall av DRESS av LMS att ha möjligt samband med levofloxacin, huvudsakligen på grund av en kompatibel tid till start. DRESS återspeglas i produktinformationen (SPC och PIL) från andra fluorokinoloner, nämligen ciprofloxacin och norfloxacin, i båda med frekvens "Ingen känd frekvens". En uppdatering av produktinformationen (SPC och PIL) av levofloxacin för systemisk användning för att återspegla DRESS i enlighet med ordalydningen som rekommenderas av SCARs Guidance är motiverad. Baserat på exponeringsdata från kumulativ klinisk prövning som är tillgänglig från MAH Sanofi, kan händelsens frekvens uppskattas som sällsynt.
- SIADH: Av de 17 fall som identifierades i MAHs globala säkerhetsdatabas, bedömdes två väl dokumenterade fall (båda med positiv eliminering (dechallenge)) ha sannolikt samband med levofloxacinanvändning och fem möjliga samband. Dessutom ansågs sambandet med levofloxacin med utvecklingen av SIADH i ett litteraturfall vara möjligt. Nyligen och i samband med PSUSA för ciprofloxacin för systemisk användning (PSUSA/00000775/201801) rekommenderade PRAC uppdatering av avsnitt 4.8 i SPC för ciprofloxacin för att lägga till biverkningssyndromet med inadekvat ADH-sekretion (SIADH) med frekvens "Ingen känd frekvens" och motsvarande uppdatering kommer ske av PIL. Dessutom finns det publicerade rapporter som visar att moxifloxacin sannolikt är relaterat till utvecklingen av SIADH. En uppdatering av produktinformationen (SPC och PIL) av levofloxacin för systemisk användning för att återspegla SIADH är motiverad. Baserat på exponeringsdata från kumulativ klinisk prövning som är tillgänglig från MAH Sanofi, kan händelsens frekvens uppskattas som sällsynt.
- Läkemedelsutslag: Av de 28 fall med läkemedelsutslag som identifierats i säkerhetsdatabasen från MAH Terapia, anser LMS fyra fall av läkemedelsutslag ha sannolika samband med levofloxacinanvändning (alla fyra fall med positiv eliminering (dechallenge))) och två möjliga samband. Dessutom genomförde LMS en EVDA-sökning med läkemedelsutslag och identifierade 24 fall kumulativt. Av de 24 fallen ansågs 10 ha sannolika samband med levofloxacinanvändning (sju fall med positiv eliminering (dechallenge)) och 13 möjliga samband. En uppdatering av produktinformationen (SPC och PIL) av levofloxacin för systemisk användning för att återspegla läkemedelsutslag är motiverad. Baserat på exponeringsdata från kumulativ klinisk prövning som är tillgänglig från MAH Sanofi, kan händelsens frekvens uppskattas som sällsynt.

Levofloxacin för topikal oftalmisk användning (ATC-kod S01AE05)

Vid granskning av rapporter relaterade till senruptur, kan ett samband av levofloxacin

för topikal oftalmisk användning inte uteslutas vid denna tidpunkt. Eftersom effekterna av levofloxacin för topikal oftalmisk användning på den känsliga befolkningen inte kan uteslutas, är en uppdatering av produktinformationen motiverad. Det bör betonas att behandlingen med levofloxacin för topikal oftalmisk användning ska avbrytas vid första tecken på seninflammationer, vilket framgår av produktinformation av andra fluorokinoloner för topikal oftalmisk användning.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levofloxacin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levofloxacin (förutom centrala produkter) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller levofloxacin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Levofloxacin för systemisk användning (ATC-kod J01MA12)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning bör ändras enligt följande:

Allvarliga bullösa reaktioner

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare om hud och/eller slemhinnereaktioner uppträder, innan behandlingen fortsätter.

Allvarliga kutana hudreaktioner

Allvarliga kutana hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys (också känt som Lyells syndrom), Stevens Johnsons syndrom och läkemedelsinducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och övervakas noggrant. Om tecken och symtom på dessa reaktioner uppträder bör behandling med levofloxacin avbrytas omedelbart och alternativ behandling bör övervägas. Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion såsom Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller DRESS under användning med levofloxacin ska behandling med levofloxacin aldrig återinsättas hos denna patient.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till:

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: [...] läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedelsutslag

Endokrina systemet

Sällsynta: Inadekvat ADH-sekretion (SIADH).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar <produktnamn>

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <produktnamn> om:

- du någonsin har utvecklat svåra hudutslag eller fjällande hud, blåsor och/eller sår i munnen efter du tagit levofloxacin.

[...]

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner inklusive Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats med användning med levofloxacin.

- **Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan först uppträda som röda, måltavleliknande fläckar eller runda fläckar, ofta med blåsor i mitten, på bålén. Dessutom kan sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon (röda och svullna ögon) uppträda. Dessa allvarliga hudutslag föregås ofta av feber och/eller influensaliknande symtom. Utslagen kan utvecklas till utbredd hudfjällning och livshotande komplikationer eller kan vara livshotande.**
- **DRESS uppträder först som influensaliknande symtom och utslag i ansiktet och sedan utbredda utslag med hög kroppstemperatur, ökade nivåer av leverenzymmer sett i blodprov och en ökning av en typ av vita blodceller (eosinofili) och förstörade lymfkörtlar.**

Om du utvecklar allvarligt hudutslag eller något annat av dessa hudsymtom, sluta ta levofloxacin och kontakta läkare eller uppsök omedelbart läkarvård.

4. Eventuella biverkningar

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)

- **Ubredda hudutslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymmer, blodavvikelser (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom som kallas DRESS eller läkemedelsöverkänslighets syndrom). Se också avsnitt 2.**
- **Syndrom kopplat till nedsatt vattenutsöndring och låga natriumnivåer (SIADH)**

[...]

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ~~Svåra hudutslag som kan inkludera blåsor eller fjällande hud runt läppar, ögon, mun, näsa och könsorgan.~~

- **Allvarliga hudutslag inklusive Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Dessa utslag kan uppträda som röda, måltavleliknande fläckar eller runda fläckar, ofta med blåsor i mitten, på bålén, hudfjällning, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon och kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Se också avsnitt 2.**

[...]

Meddela din läkare om någon av följande biverkningar blir allvarliga eller varar längre än några dagar:

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)

[...]

Tydligt avgränsade, rodnade fläckar med eller utan blåsor som uppkommer inom några timmar efter administrering av levofloxacin och som läker med kvarstående hyperpigmentering (postinflammatorisk). De återkommer vanligtvis på samma ställe på huden eller slemhinnan om levofloxacin ges igen vid ett senare tillfälle.

Levofloxacin för topikal oftalmisk användning (ATC-kod S01AE05)

Produktresumé

Avsnitt 4.4:

Seninflammation och senruptur kan inträffa under behandling med systemiska fluorokinoloner inklusive levofloxacin, speciellt hos äldre patienter och de som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Försiktighet ska därför iaktas och behandlingen med levofloxacin ska avbrytas vid första tecken på seninflammation (se avsnitt 4.8).

Avsnitt 4.8 (under tabellen med biverkningar):

Rupturer av axel-, hand-, akillessenan eller andra senor som krävde kirurgisk behandling eller ledde till långvarigt handikapp har rapporterats hos patienter som får systemiska fluorokinoloner. Studier och erfarenheter efter marknadsföring med systemiska kinoloner indikerar att risken för dessa rupturer kan öka hos patienter som får kortikosteroider, särskilt äldre patienter och i senor under hög stress, inklusive akillessenan (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Svullnad och bristningar i senor har uppkommit hos patienter som tar orala (via munnen) eller intravenösa (via injektion/infusion) fluorokinoloner, speciellt hos äldre patienter och de som samtidigt behandlas med kortikosteroider ("kortison"). Sluta ta <produktnamn> om du får smärta eller svullnad i någon sena (tendinit).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	13 juli 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 september 2019