

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) levofloxacinu (vyjma centralizovaně registrovaného přípravku) byly přijaty tyto vědecké závěry:

### Levofloxacin pro systémové použití (ATC kód J01MA12)

- DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky): Z údajů v souhrnných tabulkách je patrná konstantní akumulace případů DRESS při užívání levofloxacinu. Dva dostatečně zdokumentované, literární případy DRESS byly LMS (Lead Member State) posouzeny jako pravděpodobně kauzálně související s užíváním levofloxacinu, jelikož tomu odpovídá doba do nástupu reakce, pozitivní odezva na vysazení léčiva a jelikož není pravděpodobné, že by výskyt DRESS bylo možné přičíst jiným lékům. Navíc, ze 72 případů spojených s DRESS, identifikovaných v bezpečnostních databázích držitelů rozhodnutí o registraci, byla LMS u 58 případů DRESS konstatována možná příčinná souvislost s levofloxacinem, a to zejména z důvodu odpovídající doby do nástupu reakce. Výskyt DRESS je uveden v informacích o přípravku (SmPC a PIL) u ostatních fluorochinolonů, konkrétně u ciprofloxacinu a norfloxacinu, u obou z nich s frekvencí „není známo“. U levofloxacinu pro systémové použití je nutná aktualizace informací o přípravku (SmPC a PIL) s uvedením DRESS v souladu se zněním doporučeným Pokynem pro závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs Guidance). Na základě údajů o kumulativní expozici z klinických studií, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci Sanofi, je možné určit frekvenci výskytu jako vzácnou.
- SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu): Ze 17 případů identifikovaných v celosvětové bezpečnostní databázi držitelů rozhodnutí o registraci byly 2 řádně zdokumentované případy (oba s pozitivní rechallenge, tj. příznaky se znovu objevily po opětovném nasazení léčiva) vyhodnoceny jako případy s pravděpodobnou a 5 případů jako s možnou příčinnou souvislostí s užíváním levofloxacinu. Dále je možná příčinná souvislost užívání levofloxacinu a rozvoje SIADH u 1 literárního případu. Výbor PRAC nedávno v rámci jednotného hodnocení PSUSA pro ciprofloxacin (PSUSA/00000775/201801) doporučil aktualizaci bodu 4.8 SPC ciprofloxacinu spočívající v přidání nežádoucího účinku syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) s frekvencí není známo a v souladu s tím bude aktualizován i PIL. Navíc existují publikované zprávy, které dokládají, že také moxifloxacin má s nejvyšší pravděpodobností příčinnou souvislost s rozvojem SIADH. U levofloxacinu pro systémové použití je nutná aktualizace informací o přípravku (SmPC a PIL) s uvedením SIADH. Na základě údajů o kumulativní expozici z klinických studií, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci Sanofi, je možné určit frekvenci výskytu jako vzácnou.
- Fixní lékový exantém: Z 28 případů s PT lékový exantém a PT fixní exantém identifikovaných v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci Terapia považuje LMS 4 případy fixních lékových exantémů za případy pravděpodobně příčinně související s použitím levofloxacinu (ve všech 4 případech byla zaznamenána pozitivní rechallenge) a 2 případy za případy s možnou příčinnou souvislostí. LMS navíc provedl rešerši systému EVDAS s použitím PT fixní lékový exantém a našel kumulativně 24 případů. Na 10 z nich LMS nahlíží jako na případy s pravděpodobnou příčinnou souvislostí s užíváním levofloxacinu (v 7 případech byla zaznamenána pozitivní rechallenge) a na 13 jako na případy s možnou příčinnou souvislostí. U levofloxacinu pro systémové použití je opodstatněná aktualizace informací o přípravku (SmPC a PIL) s uvedením fixních lékových exantémů. Na základě údajů o kumulativní expozici z klinických studií, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci Sanofi, je možné určit frekvenci výskytu jako vzácnou.

### **Levofloxacin pro lokální oftalmologické použití (kód ATC S01AE05)**

Po přezkoumání hlášení týkajících se poruch šlach nemůže být v současnosti zcela vyloučena příčinná souvislost s levofloxacinem pro lokální oftalmologické použití. Jelikož nelze zcela vyloučit vliv levofloxacinu pro lokální oftalmologické použití na zranitelnou populaci pacientů, je opodstatněna aktualizace informací o přípravku se zdůrazněním, že léčbu levofloxacinem pro lokální oftalmologické použití je nutné ukončit při prvních známkách zánětu šlach, jak je uvedeno v informacích o přípravku u jiných fluorochinolonů pro lokální oftalmologické použití.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci (registracích)**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levofloxacinu (kromě centralizovaně registrovaného přípravku) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících levofloxacin (kromě centralizovaně registrovaného přípravku) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem levofloxacinu (kromě centralizovaně registrovaného přípravku) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované  
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

## Levofloxacin pro systémovou aplikaci (ATC kód J01MA12)

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být revidováno takto:

#### Závažné bulózní reakce

Při léčbě levofloxacinem byl hlášen výskyt závažných kožních bulózních reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit, aby před další léčbou ihned informovali lékaře, pokud zaznamenají kožní/slizniční reakci.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky

1. **Při léčbě levofloxacinem byl hlášen výskyt závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR), včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN: známé též jako Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být až život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování tohoto léku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví příznaky naznačující možnost těchto reakcí, je nutné levofloxacin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při <užívání> <používání > levofloxacinu rozvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN nebo DRESS, nesmí se u něho léčba levofloxacinem již nikdy znovu zahajovat.**

- Bod 4.8

Je třeba přidat následující nežádoucí účinek:

SOC: Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: [...] **Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4), fixní lékový exantém**

SOC: **Endokrinní poruchy**

Vzácné: **Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)**

### Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <název přípravku > <užívat> <používat>

### Upozornění a opatření

Před <užitím > <použitím> přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- se u Vás po <užívání> <používání> levofloxacinu někdy vyskytla závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vřídky v ústech.

[...]

#### Závažné kožní reakce

Při léčbě levofloxacinem byl hlášen výskyt závažných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova- Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

- SJS/TEN se zpočátku mohou projevit jako zarudlé terčovité skvrny nebo okrouhlé skvrny často s puchýřkem uprostřed, které se objeví na trupu. Mohou se objevit též vřídky v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a v očích (červené a oteklé oči). Tyto závažné formy kožní vyrážky obvykle předchází horečka a/nebo příznaky podobné chřipce. Vyrážka může pokročit do stavu rozsáhlého olupování kůže a život ohrožujících nebo smrtelných komplikací.
- DRESS se zpočátku projevuje jako příznaky podobné chřipce s vyrážkou na obličeji, poté následuje šíření vyrážky provázené vysokou tělesnou teplotou, krevní testy vykazují zvýšenou hladinu jaterních enzymů a zvýšené výskyt jistého typu bílých krvinek (eozinofilie), lymfatické uzliny jsou zvětšené.

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiný z těchto kožních příznaků, přestaňte levofloxacin <užívat> <používat> a okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů)

- Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšené hladiny jaterních enzymů, neobvyklé nálezy krevních vyšetření (zvýšení jistého typu bílých krvinek -eozinofilie), zvětšené lymfatické uzliny a postižení dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, která je také známa jako DRESS či syndrom lékové přecitlivělosti). Viz též bod 2.
- Syndrom spojený s poruchou vylučování vody a s nízkými hladinami sodíku (SIADH).

[...]

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

• Závažné kožní vyrážky, u kterých se mohou objevit puchýře či olupování kůže v okolí rtů, očí, úst a genitálií

- Závažné kožní vyrážky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Mohou se projevit jako zarudlé terčovité skvrny nebo okrouhlé skvrny často s puchýřkem uprostřed, které se objeví na trupu, jako olupování kůže, vřídky v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a v očích. Může jim předcházet horečka a příznaky připomínající chřipku. Viz též bod 2.

[...]

Informujte svého lékaře, pokud se kterýkoli z následujících nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo trvá déle než několik dní:

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů)

[...]

**Ostře ohraničené začervenalé skvrny s puchýřky či bez nich, které se objeví během několika hodin po podání levofloxacinu a po zhojení nechávají pozánětlivou zbytkovou hyperpigmentaci (tmavé skvrny na kůži); při následném podání levofloxacinu se obvykle opakují na témže místě kůže či sliznice.**

## Levofloxacin pro lokální použití v oftalmologii (ATC kód S01AE05)

### Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4:

**Při systémové aplikaci fluorochinolonů, včetně levofloxacinu, může dojít k zánětu a ruptuře šlachy, zejména u starších pacientů a pacientů souběžně léčených kortikosteroidy. Proto je třeba postupovat s opatrností a léčbu [název přípravku] ukončit při první známce tendinitidy (viz bod 4.8).**

Bod 4.8 (pod tabulkovým seznamem nežádoucích účinků):

**U pacientů léčených systémově podávanými fluorochinolony byly hlášeny ruptury šlach ramene, ruky, Achillovy šlachy a dalších šlach, které si vynutily chirurgickou léčbu nebo vedly k dlouhodobější invaliditě. Studie a postmarketingové zkušenosti se systémově podávanými chinolony ukazují, že riziko takovýchto ruptur může být zvýšené u pacientů léčených kortikosteroidy, zvláště u geriatrických pacientů, a u šlach vystavených vysokému napětí, včetně Achillovy šlachy (viz bod 4.4).**

### Příbalová informace

*Bod 2*

#### Upozornění a opatření

**U pacientů léčených fluorochinolony podávanými ústy nebo nitrožilně se vyskytly případy otoků a přetržení šlach, a to zejména u starších pacientů a u pacientů souběžně léčených kortikosteroidy. Pokud se u Vás objeví bolest či otok šlach (tendinitida), přestaňte [název přípravku] používat.**



### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	13. července 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. září 2019