

Rezumatul planului de management al riscului pentru Levofloxacin Noridem 5 mg/ml soluție perfuzabilă (levofloxacină)

Acesta este rezumatul planului de management al riscului (PMR) pentru Levofloxacin Noridem 5 mg/ml soluție perfuzabilă (denumit în continuare LEVOFLOXACIN). PMR detaliază riscurile importante pentru LEVOFLOXACIN, cum pot fi reduse la minimum aceste riscuri și cum vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile (informații lipsă) pentru LEVOFLOXACIN.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) LEVOFLOXACIN și prospectul acestuia oferă profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților informații esențiale cu privire la modul în care trebuie utilizat LEVOFLOXACIN.

Noi probleme importante de siguranță sau modificări ale celor actuale vor fi incluse în actualizările PMR pentru LEVOFLOXACIN.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

LEVOFLOXACIN este autorizat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Pneumonie comunitară
- Infecții complicate la nivelul pielii și al țesuturilor moi

Pentru infecțiile menționate mai sus, LEVOFLOXACIN trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.

- Pielonefrită acută și infecții complicate ale tractului urinar
- Prostatită bacteriană cronică
- Antrax respirator: profilaxie post-expunere și tratament curativ.

(vezi RCP pentru indicațiile complete).

Conține levofloxacină (sub formă de hemihidrat) ca substanță activă și este administrat prin perfuzie intravenoasă lentă.

II. Riscuri asociate medicamentului și activități pentru reducerea la minimum sau caracterizarea suplimentară a riscurilor

Riscurile importante ale LEVOFLOXACIN, împreună cu măsurile de reducere la minimum a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla cât mai multe informații despre riscurile LEVOFLOXACIN sunt prezentate mai jos.

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor identificate pentru medicamente pot fi:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și recomandări privind utilizarea corectă, din prospect și RCP adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Recomandări importante privind ambalajul medicamentului;
- Mărimea autorizată a ambalajului – cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure utilizarea corectă a medicamentului;

- Statutul legal al medicamentului – modul în care un medicament este eliberat către pacient (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la reducerea la minimum a riscurilor asociate acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de *rutină de reducere la minimum a riscurilor*.

În cazul LEVOFLOXACIN, aceste măsuri sunt completate cu măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor menționate la secțiunea Riscuri importante relevante, de mai jos.

În plus față de aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate continuu și analizate în mod regulat, astfel încât să poată fi luate măsuri imediate, după caz. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale LEVOFLOXACIN sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga în continuare sau pentru a reduce la minimum riscul, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în condiții de siguranță. Riscurile identificate sunt probleme de siguranță pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea LEVOFLOXACIN. Riscurile potențiale sunt probleme de siguranță pentru care este posibilă asocierea cu utilizarea acestui medicament pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost încă stabilită și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informații privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și care trebuie colectate (de exemplu, cu privire la utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	• Anevrism și disecție de aortă • Reacții adverse invalidante, de lungă durată și potențial ireversibile • Regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace
Riscuri importante potențiale	• Niciunul
Informații lipsă	• Niciunul

II.B Rezumatul riscurilor importante

Riscuri importante identificate: Anevrism și disecție de aortă	
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor: Puncte din RPC: 4.4, 4.8 Recomandarea de a utiliza fluorochinolonele doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de anevrism sau la pacienții diagnosticați cu anevrism de aortă preexistent și/sau disecție de aortă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care

	predispun la anevrism și disecție de aortă, precum și recomandarea de a consulta imediat un medic la unitatea de primire a urgențelor în cazul în care pacientul prezintă dureri abdominale, toracice sau dorsale bruște sunt incluse la pct. 4.4 din RPC. Puncte din prospect: 2, 4 Indicația de a comunica cu medicul înainte de a lua acest medicament în cazul în care pacientul a fost diagnosticat cu o dilatare sau „umflare” a unui vas de sânge mare (anevrism de aortă sau anevrism arterial periferic), a suferit un episod anterior de disecție de aortă sau are antecedente familiale de anevrism sau disecție de aortă sau alți factori de risc sau afecțiuni predispozante este inclusă la pct. 2 din prospect. Recomandarea de a se prezenta imediat la unitatea de primire a urgențelor în cazul în care pacientul simte dureri abdominale, toracice sau dorsale bruște și severe, în special dacă se administrează tratament cu corticosteroizi sistemici, este inclusă la pct. 2 din prospect. Statut juridic: Medicament eliberat doar pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor: Comunicare directă cu profesioniștii din domeniul sănătății
--	---

Riscuri importante identificate: Reacții adverse invalidante, de lungă durată și potențial ireversibile	
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor: Puncte din RPC: 4.1, 4.3, 4.4, 4.8 Utilizarea levofloxacinei numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor indicate este inclusă la pct. 4.1 din RCP. Contraindicația utilizării la pacienții cu antecedente de tulburări la nivelul tendoanelor

	asociate cu administrarea fluorochinolonelor este inclusă la pct. 4.3 din RCP. Evitarea utilizării la pacienții care au prezentat reacții adverse grave în trecut la utilizarea produselor care conțin chinolone sau fluorochinolone și inițierea tratamentului cu levofloxacină numai în absența opțiunilor alternative de tratament și după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc este inclusă la pct. 4.4 din RCP. Evitarea utilizării concomitente de corticosteroizi și, în cazul apariției semnelor de tendinopatie, întreruperea tratamentului la primul semn de tendinită, luarea în considerare a unui tratament alternativ și tratamentul adecvat al membrilor afectate sunt incluse la pct. 4.4 din RCP. Întreruperea tratamentului cu levofloxacină în cazul apariției reacțiilor psihotice și instituirea măsurilor adecvate, alături de precauție la pacienții psihotici sau la pacienții cu antecedente de boli psihiatrice, sunt incluse la pct. 4.4 din RCP. Comunicarea cu medicul înainte de continuarea tratamentului în cazul apariției simptomelor de neuropatie, pentru a preveni dezvoltarea unei afecțiuni potențial ireversibile, este inclusă la pct. 4.4 din RCP. Precauțiile de utilizare la pacienții cu antecedente cunoscute de miastenia gravis, din cauza exacerbarii slăbiciunii musculare, sunt incluse la pct. 4.4 din RCP. Consultarea imediată a unui medic oftalmolog în caz de afectare a vederii sau se observă orice efecte asupra ochilor este inclusă la pct. 4.4 din RCP. Întreruperea imediată a tratamentului la primele semne sau simptome ale oricărei reacții adverse grave și comunicarea cu medicul care a prescris medicamentul pentru a solicita sfatul acestuia este inclusă la pct. 4.4 din RCP. Puncte din prospect: 2, 4 Contraindicația utilizării în cazul în care pacientul a avut anterior probleme la nivelul tendoanelor, precum tendinita, asociat cu
--	---

	tratamentul cu un antibiotic chinolon, este inclusă la pct. 2 din prospect. Contraindicația utilizării și comunicarea cu medicul cât mai curând posibil înainte de a lua levofloxacină dacă pacientul a prezentat în trecut reacții adverse grave la administrarea de chinolone sau fluoroquinolone este inclusă la pct. 2 din prospect. Comunicarea cu medicul înainte de administrarea levofloxacinei dacă pacientul are vârsta de 60 de ani sau mai mult este inclusă la pct. 2 din prospect. Comunicarea cu medicul înainte de administrarea levofloxacinei dacă pacientul are probleme renale este inclusă la pct. 2 din prospect. Comunicarea cu medicul înainte de administrarea levofloxacinei dacă pacientul utilizează corticosteroizi este inclusă la pct. 2 din prospect. Întreruperea tratamentului și comunicarea imediată cu medicul la primul semn de durere sau inflamație a tendoanelor, repausul zonei dureroase și evitarea oricărui efort fizic inutil sunt incluse la pct. 2 din prospect. Întreruperea tratamentului și comunicarea cu medicul în cazul în care pacientul prezintă simptome de afectare nervoasă (neuropatie), precum durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală și/sau slăbiciune, în special la nivelul picioarelor și al mâinilor, sunt incluse la pct. 2 din prospect. Comunicarea imediată cu un medic oftalmolog în caz de afectare a vederii sau dacă ochii par să fie afectați în alt mod este inclusă la pct. 2 din prospect. Comunicarea cu medicul înainte de continuarea tratamentului cu levofloxacină pentru a decide fie continuarea tratamentului, fie luarea în considerare a unui antibiotic din altă clasă, în cazul în care pacientul prezintă reacții adverse grave, este inclusă la pct. 2 din prospect. Întreruperea tratamentului și comunicarea imediată cu medicul, deoarece pot fi necesare recomandări medicale de urgență în cazul în
--	---

	care pacientul observă durere și inflamație la nivelul tendoanelor sau al ligamentelor, crize (convulsii), durere, senzație de arsură, furnicături sau amorțeală în timpul tratamentului cu levofloxacină, sunt incluse la pct. 4 din prospect. Comunicarea imediată cu un medic oftalmolog în cazul în care pacientul observă tulburări de vedere sau orice alte tulburări oftalmologice în timpul tratamentului cu levofloxacină este inclusă la pct. 4 din prospect. Statut juridic: Medicament eliberat doar pe bază de prescripție Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor: Comunicare directă cu profesioniștii din domeniul sănătății
--	---

Riscuri importante identificate: Regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Studiul realizat de Etminan et al. în 2019 investighează dacă fluorochinolonele orale cresc riscul de reflux aortic și mitral (regurgitare aortică și mitrală). Pentru a răspunde la această întrebare, s-au utilizat datele din baza de date a sistemului de raportare a reacțiilor adverse (FAERS) al Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru a efectua o analiză de disproporționalitate și s-a utilizat un eșantion aleatoriu de 9.053.240 de pacienți din baza de date PharMetrics Plus (IQVIA) din SUA pentru studiul caz-control (NCC) imbricat. Rezultatele analizei de disproporționalitate au identificat un total de 102 cazuri de reflux valvular (regurgitare valvulară) asociat cu administrarea de fluorochinolone între 2004 și 2018 din FAERS. Raportul combinat de raportare a probabilităților (RRP) a fost de 1,45 (Î 95 %: 1,20-1,77), în timp ce RRP individuale au fost de 1,67 (Î 95 %: 1,24-2,25) pentru ciprofloxacina, 2,87 (Î 95 %: 1,29-6,39) pentru gatifloxacina, 1,80 (Î 95 %: 1,37-2,37) pentru levofloxacină și 0,73 (Î 95 %: 0,41-1,32) pentru moxifloxacina. Trebuie menționat faptul că gatifloxacina nu mai este comercializată, nici în UE (din 2004), nici în SUA (din 2008). Într-o analiză a disproporționalității, o valoare >1 indică un risc crescut. În concluzie, analizele inițiale ale rapoartelor spontane din baza de date FAERS au arătat un risc crescut de reflux valvular (regurgitare valvulară) după expunerea la fluorochinolone în comparație cu toate celelalte medicamente.

	Studiul NCC a fost realizat pe baza datelor din perioada 2006-2016, utilizând baza de date PharMetrics Plus (IQVIA) din SUA, care este o sursă comercială de date privind asigurările de sănătate. Grupul inițial (cohorta inițială) a inclus 9.053.240 de pacienți. Afecțiunile pentru care pot fi prescrise fluorochinolone și care pot crește în mod independent riscul de reflux valvular (regurgitare valvulară) au fost excluse înainte de identificarea cazurilor și a subiecților de control, rezultând un grup (o cohortă) de studiu de 8.272.981 de pacienți. În cadrul grupului (cohortei) de studiu NCC, autorii au identificat 12.502 cazuri de valvulopatie și 125.020 subiecți de control. Studiul a analizat trei perioade distincte de expunere, și anume, utilizarea actuală, recentă și anterioară a fluorochinolonei. Expunerea actuală la fluorochinolone a implicat o prescripție activă la data de referință sau cu 30 de zile înainte de data evenimentului. Expunerea recentă la fluorochinolone a fost definită drept utilizarea fluorochinolonei în intervalul de 31-60 de zile, iar expunerea trecută în intervalul de 61-365 de zile anterior datei evenimentului. Amoxicilina și azitromicina au servit drept comparatori activi, deoarece indicațiile acestora se suprapun cu cele ale fluorochinolonei. RR ajustate pentru utilizatorii actuali de fluorochinolone în comparație cu utilizatorii de amoxicilină și azitromicină au fost de 2,40 (Î 95 %: de la 1,82 până la 3,16) și de 1,75 (Î 95 %: de la 1,34 până la 2,29), respectiv. RR ajustate pentru utilizatorii care au luat fluorochinolone recent sau în trecut în comparație cu amoxicilina au fost de 1,47 (Î 95 %: de la 1,03 până la 2,09) și de 1,06 (Î 95 %: de la 0,91 până la 1,21), respectiv. Pe baza rezultatelor, s-a concluzionat că riscul de regurgitare mitrală și aortică este dublu pentru utilizatorii care iau fluorochinolone în prezent și scade în cazul utilizatorilor care au luat fluorochinolone recent sau în trecut. Se poate deduce astfel că riscurile de reflux valvular (regurgitare valvulară) asociat cu fluorochinolonele sunt cele mai mari în primele 30 de zile după administrarea medicamentului, dar niveluri ridicate de risc pot fi observate până la 2 luni după expunerea la fluorochinolone — chiar dacă riscurile pentru utilizatorii care au luat fluorochinolone recent sunt mai mici. Pe de altă parte, expunerea anterioară la fluorochinolone prezintă estimări de risc foarte scăzute. Pentru utilizatorii care iau fluorochinolone în prezent, s-au observat estimări de risc mai mari în cazul expunerii la fluorochinolone în comparație cu amoxicilina decât în comparație cu azitromicina. În cele din urmă, o analiză a sensibilității bazată pe valoarea E metrică a concluzionat că un factor de confuzie nemăsurat ar trebui să fie legat de rezultat (reflux aortic și mitral) și de expunere, cu o asociere egală cu cel puțin 4,2 (Î 95 %: de la 3,0 până la 5,8) pentru a elimina riscul observat la utilizatorii care iau fluorochinolone în prezent. Pentru perioadele de utilizare recente și anterioare, nu au fost raportate rezultate de sensibilitate. Cu toate acestea, sunt necesare studii viitoare pentru a confirma sau infirma aceste
--	--

	asocieri. Într-un studiu non-clinic (Guzzardi et al., 2019), au fost izolate miofibroblaste aortice umane de la 9 pacienți cu aortopatie supuși unei intervenții chirurgicale electivă de îndepărtare (rezeecție) a aortei ascendente. Capacitatea de degradare a matricei extracelulare în celulele expuse la fluorochinolone a fost evaluată prin analiza multiplex a metaloproteinazelor matriceale secretate (MPMs) în raport cu inhibitorii tisulari ai MPMs. Evaluarea directă a degradării matricei extracelulare a fost investigată în celulele aortice umane utilizând un test microgel fluorescent tridimensional cu gelatină-izotiocianat de fluoresceină. Datele in vitro au indicat că ciprofloxacina modifică raportul MPMs/inhibitorul tisular al MPMs, ceea ce duce la creșterea activității proteazei MPMs și, în consecință, la degenerarea maladaptivă a fibrelor de collagen mediată de celule. În plus față de raporturile MPMs/inhibitor tisular al MPMs perturbate, expresia collagenului-1 în miofibroblastele aortice umane, responsabile pentru stabilitatea biomecanică a țesuturilor aortice, a scăzut semnificativ după administrarea unei doze mari de ciprofloxacina. Acest lucru a fost detectat în experimentele de expresie proteică utilizând metoda imunoblotting și colorația imunofluorescentă. Aceste date noi pot furniza un mecanism celular și molecular pentru a explica asocierea clinică stabilită între expunerea la fluorochinolone și evenimentele aortice acute. În plus, o căutare în Sistemul de analiză a datelor EudraVigilance (EVDAS) până la 08 octombrie 2019 pentru tulburări ale valvei cardiace asociate cu fluorochinolonele de uz sistemic a relevat 11 cazuri în care unii pacienți au prezentat, pe lângă reflux valvular (regurgitare valvulară), tulburări musculo-scheletice sau ale țesutului conjunctiv. Deoarece aceste evenimente au fost experimentate simultan, se poate presupune existența unui mecanism patogenetic comun pentru aceste evenimente.
Factori de risc și grupuri de risc	Refluxul aortic (regurgitarea aortică) și refluxul mitral (regurgitarea mitrală) rezultă din disfuncția sau modificarea anatomică a valvelor aortice sau mitrale, a structurilor de susținere ale acestora sau a ambelor. Cauzele aortice ale regurgitării aortice includ distensia anuloaortică (ectazie) (dilatarea idiopatică a rădăcinii, sindromul Marfan, disecția de aortă, boala vasculară colagenică și sifilisul). Regurgitarea mitrală este clasificată în linii mari ca fiind organică (primară) sau funcțională (secundară). Cauzele regurgitării mitrale primare includ cel mai frecvent boala degenerativă (Barlow, degenerare fibroelastică, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, calcifierea inelară), boala reumatică și endocardita. Ruptura mușchiului papilar secundară infarctului miocardic definește o regurgitare mitrală ischemică organică. Cauzele regurgitării mitrale secundare includ boala cardiacă ischemică și

	cardiomiopatia. S-a observat că populația cu risc mai mare de reflux valvular (regurgitare valvulară) este reprezentată de pacienții cu boli congenitale ale valvei cardiace, pacienții cu tulburări ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos, hipertensiune arterială, sindromul Turner, boala Behcet, artrită reumatoidă și endocardită infecțioasă.
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor</u> Puncte din RPC: 4.4, 4.8 Recomandarea de a utiliza fluorochinolonele doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de boli congenitale ale valvei cardiace sau la pacienții diagnosticați cu boli ale valvei cardiace preexistente sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care predispun la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, precum și recomandarea de a solicita asistență medicală imediată în cazul apariției dispneei acute, a apariției palpitațiilor cardiace sau a dezvoltării edemului abdominal sau al extremităților inferioare sunt incluse la pct. 4.4 din RPC. Puncte din prospect: 2, 4 Comunicarea cu medicul înainte de a lua acest medicament în cazul în care pacientul a fost diagnosticat cu valve cardiace permeabile (regurgitare valvulară cardiacă) sau are antecedente familiale de boli congenitale ale valvelor cardiace sau alți factori de risc sau afecțiuni predispozante este inclusă la pct. 2 din prospect. Comunicarea cu medicul în cazul în care pacientul începe să resimtă o apariție rapidă a dificultăților de respirație, în special atunci când stă întins în pat, sau observă umflarea gleznelor, a picioarelor sau a abdomenului sau debutul palpitațiilor cardiace este inclusă la pct. 2 din prospect. Statut juridic: Medicament eliberat doar pe bază de prescripție Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor: Comunicare directă cu profesioniștii din domeniul sănătății

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață

Nu există studii care să fie condiții ale autorizației de punere pe piață sau obligații specifice pentru LEVOFLOXACIN.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt necesare studii pentru LEVOFLOXACIN.