

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levofloxacin (intravenøs og oral anvendelse) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om knoglemarvssvigt, myoklonus, mani og hyperpigmentering af hud fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* (symptomerne forsvandt ved seponering) og/eller *re-challenge* (symptomerne kom tilbage ved re-eksponering) og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem levofloxacin (intravenøs og oral anvendelse) og knoglemarvssvigt, myoklonus, mani og hyperpigmentering af hud som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder levofloxacin (intravenøs og oral anvendelse), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levofloxacin (intravenøs og oral anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende levofloxacin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt 4.4

Advarsler skal tilføjes som følger:

[...]

Tendinitis og seneruptur

[...]

Myoklonus

Tilfælde af myoklonus er blevet rapporteret hos patienter, der får levofloxacin (se pkt. 4.8). Risikoen for myoklonus er øget hos ældre patienter og hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis dosis af levofloxacin ikke justeres i henhold til kreatininclearance. Levofloxacin bør seponeres straks ved den første forekomst af myoklonus, og passende behandling bør påbegyndes.

[...]

Akut pancreatitis

[...]

Blodsygdomme

Knoglemarvssvigt inklusive leukopeni, neutropeni, pancytopeni, hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, aplastisk anæmi eller agranulocytose kan udvikle sig under behandling med levofloxacin (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om nogle af disse blodsygdomme, bør blodtallene overvåges. I tilfælde af unormale resultater bør seponering af behandling med levofloxacin overvejes.

- Pkt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes eller ændres:

Under systemorganklassen Blod og lymfesystem:

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Knoglemarvssvigt inklusive aplastisk anæmi, ~~P~~ancytopeni, ~~A~~granulocytose, ~~H~~æmolytisk anæmi

Under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser:

Frekvens ikke kendt: [...] Mani

Under systemorganklassen Nervesystemet:

Frekvens ikke kendt: [...] Myoklonus

Under systemorganklassen Hud og subkutane væv:

Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Hyperpigmentering af hud

- Pkt 4.9

Tegnene på overdosering bør ændres som følger:

[...]

CNS-virkninger inklusive konfusion, kramper, **myoklonus**, hallucinationer og tremor er blevet observeret efter markedsføring.

Indlægsseddel

Afsnit 2

[...]

Advarsler og forsigtighedsregler

[...]

når du tager dit lægemiddel:

[...]

• Hvis du begynder at opleve pludselige ufrivillige ryk, trækninger i musklerne eller muskelsammentrækninger - søg straks en læge, da dette kan være tegn på myoklonus. Din læge vil muligvis stoppe behandlingen med levofloxacin og starte en passende behandling.

• Hvis du har kvalme, føler dig generelt utilpas, har alvorligt ubehag eller vedvarende smerter eller forværrede smerter i maveområdet eller kaster op – søg straks en læge, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pancreatitis).

• Hvis du oplever træthed, bleg hud, blå mærker, ukontrolleret blødning, feber, ondt i halsen og alvorlig forværring af din almene tilstand eller en følelse af, at din modstandsdygtighed over for infektioner kan være nedsat - søg straks læge, da dette kan være tegn på blodsygdomme. Din læge bør overvåge dit blod med blodtal. I tilfælde af unormale blodtal kan det være nødvendigt for din læge at stoppe behandlingen.

Afsnit 4

[...]

Fortæl din læge, hvis nogle af følgende bivirkninger bliver alvorlige eller varer længere end et par dage:

[...]

Ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

• Nedsættelse af antallet af røde blodlegemer (anæmi): dette kan gøre huden bleg eller gul på grund af beskadigelse af de røde blodlegemer; sænkning af antallet af alle typer blodlegemer (pancytopeni)

• Knoglemarv holder op med at producere nye blodlegemer, dette kan forårsage træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion og ukontrolleret blødning (knoglemarvsvigt)

[...]

- Ændringer i den måde, tingene lugter på, tab af lugte- eller smagssans (parosmi, anosmi, ageusia)

• **Følelse af meget begejstring, opstemthed, ophidselse eller entusiasme (mani)**

[...]

- Øget følsomhed af din hud over for sol og ultraviolet lys (lysfølsomhed), **mørkere hudområder (hyperpigmentering)**

[...]

- Smerter, herunder smerter i ryg, bryst og ekstremiteter

Pludselige ufrivillige ryk, trækninger i musklerne eller muskelsammentrækninger (myoklonus)

Bilag III
Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i maj 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	14.07.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	12.09.2024