

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Levofloxacin (intravenöse und orale Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten zu Knochenmarksversagen, Myoklonie, Manie und Hyperpigmentierung der Haut, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC die Möglichkeit für einen Kausalzusammenhang zwischen Levofloxacin (intravenöse und orale Anwendung) und Knochenmarksversagen, Myoklonie, Manie und Hyperpigmentierung der Haut zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Levofloxacin-haltigen Arzneimitteln (intravenöse und orale Anwendung) entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Der CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levofloxacin (intravenöse und orale Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Levofloxacin-haltigen Arzneimittel (intravenöse und orale Anwendung) vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Der CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Warnhinweise sollten wie folgt aufgenommen werden:

[...]

Tendinitis und Sehnenruptur

[...]

Myoklonie

Bei Patienten, die Levofloxacin erhielten, wurden Fälle von Myoklonien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für eine Myoklonie ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht, wenn die Levofloxacin-Dosis nicht entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst wird. Levofloxacin sollte beim ersten Auftreten einer Myoklonie sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

[...]

Akute Pankreatitis

[...]

Erkrankungen des Blutes

Während der Behandlung mit Levofloxacin kann es zu Knochenmarksversagen einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, aplastischer Anämie oder Agranulozytose kommen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine dieser Bluterkrankungen vermutet wird, sollte das Blutbild überwacht werden. Bei auffälligen Ergebnissen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Levofloxacin in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenreaktionen sollten hinzugefügt oder geändert werden:

Unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*:

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Knochenmarksversagen einschließlich aplastischer Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytischer Anämie

Unter der Systemorganklasse *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufigkeit nicht bekannt: [...] Manie

Unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufigkeit nicht bekannt: [...] Myoklonie

Unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
[...] **Hyperpigmentierung der Haut**

- Abschnitt 4.9

Die Anzeichen einer Überdosierung sollten wie folgt geändert werden:

[...]

ZNS-Effekte, einschließlich Verwirrtheit, Krampfanfällen, **Myoklonie**, Halluzinationen und Tremor, wurden nach Markteinführung beobachtet.

[...]

Packungsbeilage

Abschnitt 2

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [...]

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel:

[...]

- **Wenn bei Ihnen plötzliche unwillkürliche Zuckungen, Muskelzuckungen oder Muskelkontraktionen auftreten, suchen Sie sofort einen Arzt auf, da dies Anzeichen einer Myoklonie sein können. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Behandlung mit Levofloxacin abbrechen und eine andere Therapie beginnen.**
- Wenn Sie unter Übelkeit leiden, sich allgemein unwohl fühlen, starke Beschwerden oder anhaltende oder sich verschlimmernde Schmerzen in der Magengegend oder Erbrechen auftreten, suchen Sie sofort einen Arzt auf, da dies Anzeichen für eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) sein können.
- **Wenn bei Ihnen Müdigkeit, Hautblässe, Blutergüsse, unkontrollierte Blutungen, Fieber, Halsschmerzen und eine schwerwiegende Verschlechterung Ihres Allgemeinzustands auftreten oder Sie das Gefühl haben, dass Ihre Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen vermindert sein könnte, suchen Sie sofort einen Arzt auf, da dies Anzeichen für Bluterkrankungen sein können. Ihr Arzt sollte Ihr Blut mit einem Blutbild überwachen. Im Falle eines auffälligen Blutbilds muss Ihr Arzt die Behandlung möglicherweise abbrechen.**

Abschnitt 4

[...]

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage dauert:

[...]

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie): Aufgrund einer Schädigung der roten Blutkörperchen kann die Haut blass oder gelb werden, Abfall der Zahl aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie)
- **Das Knochenmark stellt die Produktion neuer Blutzellen ein, was Müdigkeit, eine geringere Fähigkeit zur Abwehr von Infektionen und unkontrollierten Blutungen (Knochenmarksversagen) verursachen kann**
[...]
- Änderungen der Geruchswahrnehmung, Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinnes (Parosmie, Anosmie, Ageusie),
- **Sich sehr aufgeregt, begeistert, aufgewühlt oder überschwänglich fühlen (Manie)**
[...]
- Erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut für Sonne und ultraviolettes Licht (Photosensibilität),
dunklere Hautbereiche (Hyperpigmentierung)
[...]
- Schmerzen, einschließlich Rücken-, Brust- und Gliederschmerzen

Plötzliche unwillkürliche Zuckungen, Muskelzuckungen oder Muskelanspannungen (Myoklonie)

Annex III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme des CMDh:	Sitzung des CMDh im Mai 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	14.07.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12.09.2024