

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR(s) concernant la lévofloxacine (utilisation par voie intraveineuse et orale), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'insuffisance de la moelle osseuse, les myoclonies, la manie et l'hyperpigmentation cutanée, issues de la littérature et des notifications spontanées, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la lévofloxacine (utilisation par voie intraveineuse et orale) et l'insuffisance de la moelle osseuse, les myoclonies, la manie et l'hyperpigmentation cutanée est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la lévofloxacine (utilisation par voie intraveineuse et orale) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lévofloxacine (utilisation par voie intraveineuse et orale), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la lévofloxacine (utilisation par voie intraveineuse et orale) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

[...]

Tendinite et ruptures des tendons

[...]

Myoclonies

Des cas de myoclonies ont été rapportés chez des patients recevant de la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Le risque de myoclonies est accru chez les patients âgés et chez les patients présentant une insuffisance rénale si la dose de lévofloxacine n'est pas ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement dès l'apparition de myoclonies et un traitement approprié doit être instauré.

[...]

Pancréatite aiguë

[...]

Troubles sanguins

Une insuffisance de la moelle osseuse, incluant une leucopénie, une neutropénie, une pancytopenie, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une anémie aplasique ou une agranulocytose, peut survenir au cours du traitement par lévofloxacine (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de l'une de ces anomalies de la numération formule sanguine, celle-ci doit être surveillée. En cas de résultats anormaux, l'arrêt du traitement par lévofloxacine doit être envisagé.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés ou modifiés :

Sous la classe de système d'organes (SOC) Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Insuffisance de la moelle osseuse y compris anémie aplasique, ~~P~~ancytopenie, ~~A~~granulocytose, ~~A~~anémie hémolytique

Sous la classe de système d'organes (SOC) Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : [...] Manie

Sous la classe de système d'organes (SOC) Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : [...] Myoclonies

Sous la classe de système d'organes (SOC) Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : [...] Hyperpigmentation cutanée

- Rubrique 4.9

Les signes de surdosage doivent être modifiés comme suit :

[...]

Des effets sur le SNC, dont un état confusionnel, des convulsions, **des myoclonies**, des hallucinations et des tremblements ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

Notice

Rubrique 2

[...]

Avertissements et précautions

[...]

Pendant la prise de ce médicament :

[...]

- **Si vous commencez à ressentir des secousses musculaires, des tressautements musculaires ou des contractions musculaires, d'apparition soudaine et involontaires - consultez immédiatement un médecin car il pourrait s'agir de signes de myoclonies. Votre médecin pourra être amené à arrêter le traitement par lévofloxacin et à instaurer un traitement approprié.**
- Si vous avez des nausées, si vous ressentez un malaise général, si vous avez une gêne importante, une douleur continue ou une aggravation de la douleur au niveau de l'estomac, ou si vous vomissez, consultez immédiatement un médecin car cela pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).
- **Si vous présentez une fatigue, une pâleur de la peau, des ecchymoses, des saignements incontrôlés, de la fièvre, des maux de gorge et une détérioration grave de votre état général, ou si vous avez l'impression que votre résistance aux infections a diminué - consultez immédiatement un médecin car cela pourrait être les signes de troubles sanguins. Votre médecin doit surveiller votre numération formule sanguine. En cas de numération formule sanguine anormale, votre médecin pourrait être amené à arrêter le traitement.**

Rubrique 4

[...]

Prévenez votre médecin si l'un des effets indésirables suivants devient grave ou dure plus de quelques jours :

[...]

Fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée au vu des données disponibles)

- Baisse des globules rouges (anémie) : ceci peut provoquer une pâleur de la peau ou lui donner une couleur jaune à la suite d'une atteinte des globules rouges ; baisse du nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie)
- **Arrêt de la production de nouvelles cellules sanguines par la moelle osseuse, ce qui peut entraîner une fatigue, une diminution de la capacité à lutter contre les infections et des saignements incontrôlés [insuffisance de la moelle osseuse]**

[...]

- Modification de l'odorat, perte de l'odorat ou du goût (parosmie, anosmie, agueusie)
 - **Sentiment d'excitation, d'exaltation, d'agitation ou d'enthousiasme (manie)**
- [...]
- Sensibilité accrue de votre peau au soleil et à la lumière ultraviolette (photosensibilité), **zones de la peau plus foncées (hyperpigmentation)**

[...]

- Douleurs, notamment dans le dos, le thorax et les extrémités

Secousses musculaires, tressautements musculaires ou contractions musculaires, d'apparition soudaine et involontaires (myoclonies)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de Mai 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	14 juillet 2024
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	12 septembre 2024