

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per levofloxacin (uso intravenoso e orale), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura su insufficienza midollare, mioclono, mania e iperpigmentazione cutanea e delle segnalazioni spontanee, che includono, in alcuni casi, una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o un rechallenge positivi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra levofloxacin (per uso endovenoso e orale) e insufficienza midollare, mioclono, mania e iperpigmentazione cutanea sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti levofloxacin (per uso endovenoso e orale) debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh) concorda con le relative conclusioni generali del PRAC e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levofloxacin (uso intravenoso e orale) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti levofloxacin (uso intravenoso e orale) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze devono essere aggiunte come segue:

[...]

Tendinite e rottura del tendine

[...]

Mioclono

Sono stati segnalati casi di mioclono in pazienti che ricevevano levofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di mioclono aumenta nei pazienti anziani e in quelli con compromissione renale se la dose di levofloxacina non viene aggiustata in base alla clearance della creatinina. La levofloxacina deve essere interrotta immediatamente alla prima comparsa di mioclono e deve essere iniziato un trattamento appropriato.

[...]

Pancreatite acuta

[...]

Malattie del sangue

Durante il trattamento con levofloxacina possono svilupparsi insufficienze del midollo osseo, tra cui leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia emolitica, trombocitopenia, anemia aplastica o agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8). Se si sospetta una di queste malattie del sangue, è necessario monitorare l'emocromo. In caso di risultati anomali, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con levofloxacina.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte o modificate:

Sotto la SOC Patologie del sistema emolinfopoietico:

Frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili): Insufficienza midollare, compresa l'anemia aplastica, ~~P~~ancitopenia, ~~A~~granulocitosi, anemia ~~E~~emolitica

Sotto la SOC Disturbi psichiatrici

Frequenza non nota: [...] Mania

Sotto la SOC Patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota: [...] Mioclono

Sotto la SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili): [...]

Iperpigmentazione cutanea

- Paragrafo 4.9

I segni di sovradosaggio devono essere modificati come segue:

[...]

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati effetti sul SNC, tra cui stato confusionale, convulsioni, **mioclono**, allucinazioni e tremore.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

[...]

Avvertenze e precauzioni

[...]

quando si assume il farmaco:

[...]

- **Se inizia a manifestare improvvisi scatti involontari, fascicolazioni o contrazioni muscolari – si rivolga subito ad un medico perché potrebbero essere segni di mioclono. Il medico potrebbe dover interrompere il trattamento con levofloxacina e iniziare un trattamento appropriato.**
- In caso di nausea, sensazione di malessere generale, forte malessere o dolore continuo o peggioramento del dolore nella zona dello stomaco o vomito – si rivolga subito ad un medico perché potrebbe trattarsi di un'infezione del pancreas (pancreatite acuta).
- **In caso di stanchezza, pallore della pelle, lividi, sanguinamenti incontrollati, febbre, mal di gola e grave peggioramento delle sue condizioni generali, o se ha la sensazione che la sua resistenza alle infezioni sia diminuita – si rivolga subito ad un medico perché potrebbero essere segni di malattia del sangue. Il medico deve monitorare il sangue con l'emocromo. In caso di emocromo anormale, il medico potrebbe dover interrompere il trattamento.**

Paragrafo 4

[...]

Informare il medico se uno dei seguenti effetti collaterali peggiora o dura più di qualche giorno:

[...]

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- Diminuzione dei globuli rossi (anemia): può rendere la pelle pallida o gialla a causa del danneggiamento dei globuli rossi; diminuzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue

(pancitopenia)

- **Il midollo osseo smette di produrre nuove cellule del sangue, il che può causare stanchezza, minore capacità di combattere infezioni e sanguinamenti incontrollati (insufficienza midollare).**

[...]

- Cambiamenti nel modo in cui le cose odorano, perdita dell'olfatto o del gusto (parosmia, anosmia, ageusia)

- **Sentirsi molto eccitati, euforici, agitati o entusiasti (mania)**

[...]

- Aumento della sensibilità della pelle al sole e alla luce ultravioletta (fotosensibilità), **aree cutanee più scure (iperpigmentazione)**

[...]

- Dolore, compreso quello alla schiena, al torace e alle estremità

Improvvisi scatti involontari, fascicolazioni o contrazioni muscolari (mioclono)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	14/07/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12/09/2024