

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levofloxacin (intraveneus en oraal gebruik), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over beenmergfalen, myoclonus, manie en huidhyperpigmentatie uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve dechallenge en/of rechallenge en gezien een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen levofloxacin (intraveneus en oraal gebruik) en beenmergfalen, myoclonus, manie en huidhyperpigmentatie als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die levofloxacin bevatten (intraveneus en oraal gebruik) dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levofloxacin (intraveneus en oraal gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levofloxacin (intraveneus en oraal gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Waarschuwingen dienen te worden toegevoegd als volgt:

[...]

Tendinitis en peesruptuur

[...]

Myoclonus

Er zijn gevallen van myoclonus gemeld bij patiënten die levofloxacin kregen (zie rubriek 4.8). Het risico op myoclonus is verhoogd bij oudere patiënten en bij patiënten met nierinsufficiëntie als de dosis levofloxacin niet wordt aangepast volgens de creatinineklaring. Levofloxacin dient onmiddellijk te worden stopgezet bij het eerste optreden van myoclonus en de juiste behandeling dient te worden gestart.

[...]

Acute pancreatitis

[...]

Bloedaandoeningen

Beenmergfalen, waaronder leukopenie, neutropenie, pancytopenie, hemolytische anemie, trombocytopenie, aplastische anemie of agranulocytose, kunnen zich ontwikkelen tijdens de behandeling met levofloxacin (zie rubriek 4.8). Als een van deze bloedaandoeningen wordt vermoed, moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. In geval van abnormale resultaten dient stopzetting van de behandeling met levofloxacin te worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet/moeten worden toegevoegd of gewijzigd:

Onder de systeem/orgaanklasse Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Beenmergfalen inclusief aplastische anemie, pancytopenie, **A**granulocytose, **H**emolytische anemie

Onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen

Frequentie niet bekend: [...] **Manie**

Onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend: [...] **Myoclonus**

Onder de systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): [...]

Hyperpigmentatie van de huid

- Rubriek 4.9

De tekenen van overdosering moeten als volgt worden gewijzigd:

[...]

In de postmarketingperiode zijn effecten op het centrale zenuwstelsel waaronder een verwarde toestand, convulsies, myoclonus, hallucinaties en tremor waargenomen.

Bijsluiter

Rubriek 2

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

wanneer u dit geneesmiddel inneemt:

[...]

- Als u last begint te krijgen van plotselinge onwillekeurige schokken, kleine spiertrekkingen of sterkere spiersamentrekkingen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Dit kunnen namelijk verschijnselen van myoclonus zijn. Mogelijk moet uw arts de behandeling met levofloxacin stopzetten en een geschikte behandeling starten.
- Als u misselijk bent, zich algemeen onwel voelt, ernstig ongemak ervaart, aanhoudende of toenemende pijn heeft in de maagstreek of moet braken, raadpleeg dan onmiddellijk een arts, want dit kan een teken zijn van een ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis).
- Als u last heeft van vermoeidheid, bleekheid van de huid, blauwe plekken, ongecontroleerde bloeding, koorts, keelpijn en ernstige verslechtering van uw algemene toestand, of het gevoel heeft dat uw weerstand tegen infectie verminderd kan zijn, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Dit kunnen namelijk verschijnselen zijn van bloedaandoeningen. Uw arts moet uw bloed controleren met inbegrip van bloedtellingen. In geval van abnormale bloedtellingen moet uw arts mogelijk stoppen met de behandeling.

Rubriek 4

[...]

Raadpleeg uw arts als één van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer dan enkele dagen duurt:

[...]

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Daling van het aantal rode bloedcellen (anemie). Hierdoor kan uw huid er bleek of geel uitzien als gevolg van een beschadiging van de rode bloedcellen; een daling van alle types bloedcellen (pancytopenie)
- **Uw beenmerg stopt met het produceren van nieuwe bloedcellen. Dit kan vermoeidheid, een lagere weerstand tegen infecties en ongecontroleerde bloeding (beenmergfalen) veroorzaken.**
[...]
- Veranderingen in hoe dingen ruiken, verlies van reukzin of smaakzin (parosmie, anosmie, ageusie)
- **Zich zeer opgewonden, uitgelaten, geërgerd of enthousiast voelen (manie)**
[...]
- Verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon en ultraviolette stralen (fotosensibiliteit),
donkere delen van de huid (hyperpigmentatie)
[...]
- Pijn waaronder rugpijn, borstpijn, pijn in de ledematen

Plotselinge onvrijwillige schokken, spiertrekkingen of spiersamentrekkingen (myoclonus)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	mei 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	14 juli 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 september 2024