

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

### **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levofloksacin (intravenøs og oral bruk) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om benmargssvikt, myoklonus, mani og hyperpigmentering av hud fra litteraturen og spontanrapporter, inkludert i enkelte tilfeller en nær tidsmessig relasjon, positiv dechallenge og/eller re-challenge, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom levofloksacin (intravenøs og oral bruk) og benmargssvikt, myoklonus, mani og hyperpigmentering av hud i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til produkter som inneholder levofloksacin (intravenøs og oral bruk) bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levofloksacin (intravenøs og oral bruk) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder levofloksacin (intravenøs og oral bruk) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- Pkt. 4.4

En advarsel skal endres som følger:

[...]

*Tendinitt og seneruptur*

[...]

### **Myoklonus**

**Tilfeller av myoklonus er rapportert hos pasienter som får levofloksacin (se pkt. 4.8). Risikoen for myoklonus er økt hos eldre pasienter og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom dosen av levofloxacin ikke justeres i henhold til kreatininclearance. Levofloxacin bør seponeres umiddelbart ved den første forekomsten av myoklonus og passende behandling bør startes.**

[...]

*Akutt pankreatitt*

[...]

### **Blodlidelser**

**Benmargssvikt inkludert leukopeni, nøyтроpeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, trombocytopeni, aplastisk anemi eller agranulocytose kan utvikles under behandling med levofloxacin (se pkt. 4.8). Ved mistanke om noen av disse blodsykdommene, bør blodtellingen overvåkes. Ved unormale resultater bør seponering av behandling med levofloksacin vurderes.**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal legges til eller endres:

**Under organklassesytemet Sykdommer i blod og lymfatiske organer:**

**Frekvens Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): Benmargssvikt inkludert aplastisk anemi, Ppancytopeni, Agranulocytose, Hhemolytisk anemi**

**Under organklassesytemet Psykiatriske lidelser:**

**Frekvens Ikke kjent: [...] Mani**

**Under organklassesytemet Nevrologiske sykdommer:**

**Frekvens Ikke kjent: [...] Myoklonus**

**Under organklassesytemet Hud- og underhudssykdommer:**

**Frekvens Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): [...] Hyperpigmentering av hud**

- Pkt. 4.9

Tegn på overdose skal endres som følger:

[...]

Effekter på sentranervesystemet inkludert forvirringstilstand, krampeanfall, **myoklonus**, hallusinasjoner og tremor har blitt observert etter markedsføring.

## Pakningsvedlegg

### Avsnitt 2

[...]

#### Advarsler og forsiktighetsregler

[...]

når du tar legemidlet:

[...]

- **Hvis du begynner å oppleve plutselige ufrivillige rykk, rykninger i muskler eller muskelsammentrekninger - oppsøk lege umiddelbart da dette kan være tegn på myoklonus. Legen din må kanskje stoppe behandlingen med levofloksacin og starte en passende behandling.**
- Hvis du opplever kvalme, føler deg generelt uvel, har alvorlig ubehag eller vedvarende smerter eller forverrede smerter i mageområdet eller brekninger – oppsøk lege umiddelbart, da dette kan være et tegn på en betent bukspyttkjertel (akutt pankreatitt).
- **Hvis du opplever utmattelse, blek hud, blåmerker, ukontrollerte blødninger, feber, sår hals og alvorlig forverring av allmenntilstanden din, eller en følelse av at motstanden mot infeksjon kan være redusert - kontakt lege umiddelbart da dette kan være tegn på blodsykdommer. Legen din bør overvåke blodet ditt med blodtelling. Ved unormale blodverdier kan det hende legen din må avbryte behandlingen.**

### Avsnitt 4

[...]

Fortell legen din dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

[...]

#### Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Redusert antall røde blodceller (anemi): dette kan gjøre huden blek eller gul på grunn av skade på de røde blodcellene; reduksjon i antall av alle typer blodceller (pancytopeni)
- **Benmargen slutter å produsere nye blodceller, dette kan forårsake tretthet, nedsatt evne til å bekjempe infeksjoner og ukontrollert blødning (benmargssvikt)**  
[...]
- Endringer i måten ting lukter på, tap av lukt eller smak (parosmi, anosmi, ageusi)
- **Spenthetsfølelse, opprømt, opphisset eller entusiastisk (mani)**  
[...]
- Økt følsomhet i huden din for sol og ultrafiolett lys (lysfølsomhet), **mørkere områder av huden (hyperpigmentering)**  
[...]

- Smerter, inkludert smerter i ryggen, bryst og ekstremiteter

**Plutselige ufrivillige rykk, rykninger i muskler eller muskelsammentrekninger (myoklonus)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

|                                                                                 |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:                                                     | Mai, 2024 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 14. juli 2024       |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 12. september 2024  |