

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levofloxacin (intravenös och oral användning) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data om benmargssvikt, myoklonus, mani och hyperpigmentering av huden från litteraturen och spontana rapporter, inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt förhållande, en positiv dechallenge och/eller återinsättning och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan levofloxacin (intravenöst och oralt bruk) och benmargssvikt, myoklonus, mani och hyperpigmentering av huden åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen för produkter som innehåller levofloxacin (intravenös och oral användning) bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levofloxacin (intravenös och oral användning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levofloxacin (intravenös och oral användning) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Varningar ska läggas till enligt följande:

[...]

Tendinit och senruptur

[...]

Myoklonus

Fall av myoklonus har rapporterats hos patienter som får levofloxacin (se avsnitt 4.8). Risken för myoklonus ökar hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen av levofloxacin inte justeras enligt kreatininclearance. Levofloxacin ska sättas ut omedelbart vid den första förekomsten av myoklonus och lämplig behandling ska sättas in.

[...]

Akut pankreatit

[...]

Blodsjukdomar

Benmärghsvikt inklusive leukopeni, neutropeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, trombocytopeni, aplastisk anemi eller agranulocytos kan utvecklas under behandling med levofloxacin (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa blodsjukdomar misstänks ska blodvärden kontrolleras. Vid onormala resultat ska utsättning av behandling med levofloxacin övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till eller ändras:

Under Organsystem Blodet- och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Benmärghsvikt inklusive aplastisk anemi, Pancytopeni, Agranulocytos, Hemolytisk anemi

Under Organsystem Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: [...] Mani

Under Organsystem Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: [...] Myoklonus

Under Organsystem Hud- och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): [...] Hyperpigmentering av huden

• Avsnitt 4.9

Tecken på överdosering ska ändras på följande sätt:

[...]

CNS-effekter inklusive förvirringstillstånd, krampanfall, myoklonus, hallucinationer och tremor har observerats efter erfarenhet efter godkännande för försäljning.

<Bipacksedel>

Avsnitt 2

[...]

Varningar och försiktighet

[...]

när du tar ditt läkemedel:

[...]

- Om du börjar uppleva plötsliga ofrivilliga ryckningar, muskelryckningar eller muskelsammandragningar - uppsök genast läkare eftersom detta kan vara tecken på myoklonus. Din läkare kan behöva avbryta behandlingen med levofloxacin och påbörja en lämplig behandling.
- Om du är illamående, har allmän sjukdomskänsla, svårt obehag eller ihållande smärta eller förvärrad smärta i magområdet eller kräkningar – uppsök genast läkare, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (akut pankreatit).
- Om du upplever trötthet, blek hud, blåmärken, okontrollerad blödning, feber, halsont och allvarlig försämring av ditt allmäntillstånd, eller en känsla av att ditt motstånd mot infektion kan vara nedsatt – uppsök genast läkare eftersom detta kan vara tecken på blodsjukdomar. Din läkare bör kontrollera dina blodvärden. I händelse av onormala blodvärden kan din läkare behöva avbryta behandlingen.

Avsnitt 4

[...]

Meddela din läkare om någon av följande biverkningar blir värre eller varar längre än några dagar:

[...]

Ingen känd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Minskat antal röda blodkroppar (anemi), vilket kan göra huden blek eller gulfärgad, på grund av att de röda blodkropparna förstörs. Minskat antal av alla slags blodkroppar (pancytopeni).
 - Benmärgen slutar producera nya blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet, nedsatt förmåga att bekämpa infektion och okontrollerad blödning (benmärgssvikt)
- [...]

- Förändring av hur saker luktar, förlorat luktsinne eller hur saker smakar.
- **Stark känsla av upphetning, upprymdhet, upprördhet eller entusiasm (mani)**
[...]
- Ökad känslighet i huden för sol och ultraviolett strålning (ljuskänslighet), **mörkare hudområden (hyperpigmentering)**
[...]
- Smärta, inkluderande smärta i rygg, bröst och extremiteter
- **Plötsliga ofrivilliga ryckningar, muskelryckningar eller muskelsammandragningar (myoklonus)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	14/07/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	12/09/2024