



**DICTAMEN FINAL DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS
SEGÚN LO DISPUESTO EN EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE
MODIFICADA**

Denominación del producto: ZAGAM
DCI: Sparfloxacina
Concentración: 200 mg
Forma farmacéutica: Grageas
Vía de administración: Oral

Fundamento del dictamen

Con fecha de 6 de junio de 1995 Dinamarca sometió a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, con arreglo a lo dispuesto en el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE modificada, una solicitud para que el CEF emitiese un dictamen sobre los riesgos y beneficios de las grageas de ZAGAM 100 mg y 200 mg (Sparfloxacina). La razón de la solicitud fue una notificación de alerta rápida de fecha de 31 de mayo de 1995, en la que Francia informaba de 643 casos estudiados en un período de 7 meses, en un 80% de los cuales se produjo fototoxicidad (se adjunta la carta de Dinamarca).

El calendario inicial propuesto por el CEF el 6 de junio de 1995 fue de 90 días, que se ampliaron con un período suplementario de 90 días el 12 de septiembre de 1995.

El 18 de julio de 1995 se envió a los titulares de la autorización de comercialización una lista consolidada de preguntas.

Los titulares de la autorización de comercialización proporcionaron alegaciones por escrito el 21/08/95.

Los titulares de la autorización de comercialización proporcionaron información complementaria el 21/09/95 y el 17/11/95.

Dictamen

El Comité, tras examinar la solicitud en fecha 19 de diciembre de 1995, considera que las autorizaciones de comercialización del ZAGAM 200 mg (Sparfloxacina) deberían mantenerse, siempre que:

- Se incluya en el anexo I el resumen modificado de las características del producto.
- Se suministren otras evaluaciones, como queda indicado en el anexo II.

El presente dictamen y el informe de evaluación se transmiten a la Comisión, a las autoridades competentes de los Estados miembros y a los titulares de la autorización de comercialización, junto con un informe en el que se describe la evaluación del medicamento y se presentan las razones de las conclusiones, con sus anexos y apéndices.

Londres, a 19 de diciembre de 1995.

Prof. J.M. Alexandre,
Presidente, en nombre del Comité de Especialidades Farmacéuticas

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
(artículo 4 bis de la Directiva 65/65/CEE modificada)

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zagam (esparfloxacino) 200 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Esparfloxacino 200 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos recubiertos para administración oral. Los comprimidos están marcados en una cara con RPR201.

4 DATOS CLINICOS

4.1. INDICACIONES TERAPEUTICAS

Debido a su perfil de reacciones adversas graves, el esparfloxacino debe ser restringido al tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad confirmada radiologicamente cuya respuesta a la terapia convencional ha fracasado:

- bien causada por neumococos altamente resistentes a la penicilina (CIM \geq 2 mg/l) y a otros antimicrobianos.
- o bien que aparezca en un entorno epidemiológico que indique que el riesgo de una cepa multirresistente de este tipo es alto.

4.2. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Este medicamento puede ser tomado conjuntamente o no con alimento, preferentemente por la noche.

En individuos con función renal normal:

- 400 mg en una toma única el primer día
- seguida de 200 mg/día en una toma única diaria.

La duración del mantenimiento de la terapia es de una media de 10 días, hasta un máximo de 14 días.

No puede esperarse ningún beneficio por aumento de la dosis diaria.

En individuos con insuficiencia renal:

- No se han realizado estudios en pacientes con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min). Debido al pequeño porcentaje de eliminación urinaria (\approx 10%), no es necesaria ninguna adaptación posológica. Sin embargo, debe tenerse precaución en este grupo de pacientes.
- En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min), debe seguirse el siguiente esquema de dosificación:
 - 400 mg como dosis de ataque el primer día
 - seguida de 200 mg el tercer día y

- después, cada 48 horas, hasta un máximo de 14 días.
- No se ha establecido la seguridad de la administración en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por tanto, no se recomienda la administración de esparfloxacino en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia hepática

- Alteración hepática sin colestasis: no se requiere ninguna modificación en la dosificación (ver « Propiedades farmacocinéticas »).
- No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.3. CONTRAINDICACIONES

- Exposición al sol, a la luz natural intensa y a los rayos UV (ver « Advertencias y precauciones especiales de empleo »): es esencial evitar la exposición al sol, a la luz natural intensa y a los rayos UV a lo largo de la duración completa del tratamiento y durante 5 días después de la interrupción del tratamiento.
- Hipersensibilidad al esparfloxacino o a medicamentos de la familia de las quinolonas.
- Utilización concomitante con amiodarona sotalol y bepridil (ver « Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción »).
- Pacientes embarazadas o durante el periodo de lactancia (ver « Embarazo y lactancia »).
- Niños hasta el final del periodo de crecimiento.
- Historia de lesiones tendinosas por una quinolona.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Prolongación conocida del intervalo Q-T (congénita o adquirida).

Se desaconseja el uso concomitante de agentes en el electrocardiogramar antiarrítmicos u otros medicamentos que produzcan "torsades de pointes" en al electrocardiograma (ver « Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción »).

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Fototoxicidad:

Las reacciones de fototoxicidad son habituales y se caracterizan por eritema, tumefacción y ampollas. Estas reacciones son a veces graves y los pacientes pueden desarrollar quemaduras de segundo grado, pudiendo requerir hospitalización. La frecuencia de estas reacciones es más alta que con otras fluoroquinolonas.

La fototoxicidad puede ocurrir con tiempo nublado o incluso en ausencia de exposición directa al sol.

Consecuentemente, debe advertirse a los pacientes que eviten la exposición al sol, a la luz intensa y a los rayos UV a lo largo de la duración completa del tratamiento y durante 5 días después de la la interrupción del tratamiento.

Debe advertirse a los pacientes que interrumpan el tratamiento con esparfloxacino ante el primer signo o síntoma de fototoxicidad y que eviten la exposición posterior al sol, a la luz intensa y a los rayos UV durante los 5 días siguientes.

La recuperación de la fototoxicidad puede ser lenta y la recurrencia puede ocurrir incluso varias semanas después de la supresión del esparfloxacino.

Aumento en el intervalo QT:

Se han observado aumentos en el intervalo QT_c, en voluntarios sanos tratados con esparfloxacino, constatándose un aumento máximo de 19 mseg (media) con la dosis recomendada de 400/200 mg. En los estudios clínicos, que agrupan 813 pacientes, la prolongación media fue de alrededor del 3% y el 1,2% de los pacientes mostraron intervalos QT_c superiores a 500 mseg (prolongación de 100 mseg en el 0,3%), aunque sin ningún efecto arrítmico.

En consecuencia, no se recomienda el uso del esparfloxacino en pacientes con prolongación de QT_c conocida, congénita o adquirida, (por ejemplo, infarto agudo de miocardio) y el uso concomitante con medicamentos de los que se sabe que producen una prolongación del intervalo QT_c y/o "torsade de pointes": por ejemplo, quinina, cloroquina, eritromicina, terfenadina, astemizol, probucol, halofantrina, pentamidina, vincamina, agentes antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida), agentes antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, bretilium), algunos antidepresivos tricíclicos, algunos neurolépticos (por ejemplo, sultopride, fenotiazinas) (ver « Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción »).

El esparfloxacino está contraindicado en pacientes que se estén tratando con amiodarona, sotalol o bepridil (ver « Contraindicaciones »).

Situaciones que predisponen al desarrollo de "torsades de pointes":

- Hipokaliemia: los pacientes con historia conocida de hipokaliemia, incluyendo la causada por medicaciones concomitantes (ver « Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción »), deberán tener niveles de potasio normales antes de iniciar el tratamiento con esparfloxacino.

- Bradicardia de cualquier tipo.

- Trastornos de la conducción auriculo-ventricular.

Usar con precaución, y bajo estrecha vigilancia, en caso de arritmias cardíacas, en particular en caso de bradiarritmias.

Tendinitis:

Una tendinitis y/o una ruptura de tendón (afectando particularmente al tendón de Aquiles) pueden asociarse al uso de antibióticos del tipo de las quinolonas. Reacciones de este tipo se

han observado particularmente en pacientes ancianos y en los que están en tratamiento con corticosteroides. Ante el primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deberán interrumpir el esparfloxacino y mantener en reposo la extremidad afectada. Si los síntomas afectan al tendón de Aquiles, deben tomarse medidas para asegurar que no se produzca la ruptura de estos tendones (por ejemplo, ambos tendones serán protegidos mediante una abrazadera adecuada o un talón).

Mycobacteria:

En caso de sospecha de tuberculosis, debe tenerse en cuenta la actividad potencial del esparfloxacino frente a micobacterias. El esparfloxacino puede producir falsos negativos en los resultados de cultivo de micobacteria.

4.5. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Medicaciones concomitantes contraindicadas:

- Amiodarona, sotalol y bepridil: riesgo de “torsade de pointes” debido a prolongación del intervalo QT (efectos electrofisiológicos aditivos).

Medicaciones concomitantes desaconsejadas:

- Medicamentos que producen una prolongación del intervalo Q_t_c y/o “torsade de pointes”:

- agentes antiarrítmicos: bretilium, disopiramida, procainamida, quinidinas.
- otros medicamentos: astemizol, eritromicina, quinina, cloroquina, halofrantina, pentamidina, probucol, terfenadina, vincamina, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos neurolépticos (por ejemplo sultopride, fenotiazinas): riesgo de “torsade de pointes” debido a prolongación del intervalo QT (efectos electrofisiológicos aditivos). Se requiere una monitorización minuciosa, clínica y electrocardiográfica, si se considera esencial, para usar estos medicamentos.

Medicaciones concomitantes que requieren precauciones de uso:

- Sales de hierro (uso oral): reducción de la biodisponibilidad del esparfloxacino debida a quelación y a un efecto no específico sobre la capacidad de absorción del tracto gastrointestinal. Las sales de hierro deben tomarse después del esparfloxacino (al menos 2 horas más tarde, si es posible).
- Sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, aluminio y calcio (antiácidos): reducción de la absorción gastrointestinal del esparfloxacino. Los antiácidos no deben tomarse al mismo tiempo que el esparfloxacino (al menos con 4 horas de intervalo, si es posible).
- Las sales de zinc (uso oral), referidas a sales de zinc a dosis > 30 mg/d: reducción de la absorción gastrointestinal de esparfloxacino. Las sales de zinc deben ser tomadas después del esparfloxacino (al menos 2 horas después, si es posible).
- Hipokalemia causada por medicamentos como diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B (I.V.). Los corticosteroides y el , tetracosaride pueden predisponer al desarrollo de “torsades de pointes”. Los niveles de potasio deberán estar dentro del rango normal antes de iniciar el tratamiento con esparfloxacino. No debe permitirse el desarrollo de hipokalemia durante el uso del esparfloxacino.
- La bradicardia causada por medicamentos como la digoxina y los betabloqueadores puede predisponer al desarrollo de “torsades de pointes”. Debe realizarse una estrecha monitorización electrocardiográfica si se considera esencial que el esparfloxacino sea utilizado conjuntamente con una terapia que pueda implicar bradicardia.

Medicaciones concomitantes a tener en cuenta:

- AINES y teofilina: los antibióticos del tipo de las quinolonas pueden reducir el umbral epileptógeno, particularmente en asociación con medicamentos como los AINES y la

teofilina.

4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay ningún estudio en humanos sobre el uso del esparfloxacino en el embarazo y en la lactancia. Sin embargo, estudios de reproducción realizados en ratas, conejos y monos, por vía oral, no revelaron ninguna evidencia de daño sobre la fertilidad y sobre el desarrollo peri-post-natal. Cuando se administra a ratas durante la organogénesis, el esparfloxacino muestra un aumento dosis-dependiente en la incidencia de defectos del septo ventricular (este efecto no se observó en los estudios en primates). Al igual que otras quinolonas, el esparfloxacino ha mostrado potencial artrotóxico en animales en crecimiento. Debe advertirse a las mujeres que puedan quedarse embarazadas que eviten el embarazo durante el tratamiento con esparfloxacino. No debe prescribirse esparfloxacino a mujeres embarazadas.

El esparfloxacino está presente en la leche materna. Debido a su potencial de graves reacciones adversas sobre los lactantes, se recomienda advertir a las mujeres que no procedan a la lactancia durante el tratamiento con esparfloxacino.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Los pacientes deben ser advertidos de los posibles efectos que pueden producirse sobre el sistema nervioso central y de que no conduzcan ni utilicen maquinarias mientras estén tomando esparfloxacino.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

- **Fototoxicidad** incluyendo manifestaciones de quemadura solar, eritema y lesiones bullosas graves. A veces se ha observado la recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición al sol, varias semanas después del final del tratamiento.
- **Reacciones cutáneas**: rash, prurito, tumefacción, ampollas.
- **Reacciones músculo-esqueléticas**: dolor muscular o articular, tendinitis, ruptura de tendón (ver « Contraindicaciones » y « Advertencias y precauciones especiales de empleo »).
- **Cardiovasculares**: casos raros de trastornos del ritmo cardíaco incluyendo "torsades de pointes", arritmia, bradicardia, taquicardia y taquicardia ventricular (ver « Contraindicaciones » y « Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción »).
- **Trastornos digestivos**: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, gastralgia.
- **Sistema Nervioso**: temblor, sensación de embriaguez, parestesia, trastornos sensoriales, cefalea y vértigo.
- **Trastornos psiquiátricos**: alucinaciones, trastornos del sueño al comienzo del tratamiento.
- **Trastornos generales**: raros casos de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, angioedema, shock anafiláctico y edema de Quincke.
- **Trastornos hematológicos**: casos aislados de trombocitopenia y casos raros de púrpura trombocitopénica.
- **Trastornos de la visión**: Conjuntivitis y uveitis.

4.9. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitorizado en una unidad adecuadamente equipada y debe advertírsele que evite la exposición al sol durante 5 días. Se

recomienda monitorización con ECG debido a posible prolongación del intervalo QT. No existe antídoto conocido para la sobredosificación con esparfloxacino.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ANTIBIÓTICO DE LA FAMILIA DE LAS QUINOLONAS
(J: Antiinfecciosos)

5.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

El esparfloxacino, una aminodifluoroquinolona, es un antibiótico de síntesis perteneciente a la familia de las quinolonas. El esparfloxacino muestra un espectro de actividad que está relacionado con la indicación terapéutica descrita en el epígrafe 4.1. y dirigida al *S. pneumoniae*.

Sin embargo, otras especies bacterianas habitualmente sensibles al esparfloxacino pueden estar asociadas en la neumonía adquirida en la comunidad. En esta situación, no es necesaria ninguna terapia combinada, dado que el espectro de actividad incluye todos los patógenos respiratorios.

-Especies sensibles (CIM \leq 1 mg/l):

Streptococcus pneumoniae, incluyendo las cepas resistentes a los antibióticos betalactámicos y a los macrólidos

Streptococcus de los grupos A, C, G

Staphylococcus sensible a la meticilina

Haemophilus influenzae, incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasas

Moraxella catarrhalis

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia psittaci* y *pneumoniae*

Legionella

-Especies resistentes (CIM $>$ 2 mg/l):

Staphylococcus meticilin-resistente

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Absorción:

La absorción del esparfloxacino es rápida, con un pico de concentraciones séricas que aparece de 3 a 5 horas tras la primera dosis. La absorción oral no se modifica por la presencia de alimentos. El estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza desde el primer día gracias a una dosis de carga doble de la dosis diaria.

Régimen de administración	Día 1		Estado estacionario	
	C. máx. µg/ml	C. mín. µg/ml	C. máx. µg/ml	C. mín. µg/ml
400mg*/200mg**	1.7	0.6	1.4	0.5

*Dosis de ataque

** Dosis diaria

Distribución:

Tras una dosis de ataque de 400 mg, las concentraciones halladas en el líquido extravascular son equivalentes a las tasas plasmáticas. En los tejidos broncopulmonares, las concentraciones alcanzadas son superiores a las CIM de las especies bacterianas sensibles al esparfloxacino: 10 µg/g en el parénquima pulmonar, 16.7 µg/ml en el surfactante alveolar y 2 a 5 µg/g en la mucosa bronquial.

El esparfloxacino se concentra preferentemente en los macrófagos, alcanzando concentraciones de 40 a 50 µg/g.

La unión a proteínas plasmáticas es de un 45 %.

Metabolismo:

El esparfloxacino se metaboliza en el hígado en un metabolito conjugado glucurónido inactivo. El metabolismo es independiente del sistema de oxidación de los citocromos, en particular del citocromo P450.

Eliminación:

La vida media de eliminación plasmática terminal es de 20 horas aproximadamente. La eliminación se realiza por heces y orina: 2/3 se excreta en las heces como esparfloxacino en forma inalterada; 1/3 se elimina en la orina en forma de esparfloxacino inalterado o como conjugado glucurónido.

La excreción biliar, principalmente como conjugado glucurónido, representa un 10 a 20 % de la dosis administrada.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la vida media de eliminación del esparfloxacino es de 35-40 h, debido a hidrólisis parcial del conjugado glucurónido. En estos pacientes se observa acumulación del conjugado glucurónido.

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática sin colestasis, la vida media de eliminación plasmática no se modifica.

Ancianos: Las propiedades farmacocinéticas del esparfloxacino no se modifican en el anciano.

5.3. DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

El esparfloxacino muestra el siguiente perfil de toxicidad:

- hepatotoxicidad basada en un aumento de las enzimas hepáticas (por ejemplo, aspartaminotransferasa) y en una alteración citológica de los hepatocitos, especialmente vacuolización y necrosis multifocal o única de la célula hepática;
- nefrotoxicidad, especialmente glomerulonefritis y nefritis intersticial;
- cardiotoxicidad con prolongación pronunciada del intervalo QT, que aparece ya a dosis próximas a las dosis humanas;
- artrotoxicidad;
- fototoxicidad.

Bajo la exposición simultánea a los rayos UV, esparfloxacino puede mostrar propiedades mutagenicas y efectos carcinogenicos.

Estudios toxicológicos de reproducción detectaron anomalías tales como alteraciones del septum ventricular en ratas jóvenes, aunque estos efectos no se han observado en monos jóvenes.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. RELACION DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina
 Almidón de maíz
 L-hidroxipropilcelulosa
 Estearato de magnesio
 Sílice coloidal anhidra
 Metilhidroxipropilcelulosa
 Polietilen glicol 6000
 Dióxido de titanio

6.2. INCOMPATIBILIDADES

6.3. PERIODO DE VALIDEZ

2 años

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

Envase con blister (PVC-PE-PVDC).

6.6. INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACION

6.7. PRESENTACIONES

6 comprimidos en un envase con blister (PVC-PE-PVDC).

6.8. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

RHONE D.P.C. EUROPE
 20 avenue Raymond Aron
 92165 Antony Cedex
 FRANCIA

SPECIA
 16 rue Clisson
 75636 París Cedex
 FRANCIA

RHONE-POULENC RORER
 boulevard Sylvain Dupuis 243
 Boite 3
 1070 Bruselas
 BELGICA

7. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. FECHA DE APROBACIÓN DEL SPC

ANEXO II

**OBLIGACIONES ESPECÍFICAS DE LOS TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

ANEXO II

OBLIGACIONES ESPECÍFICAS DE LOS TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Como no se dispone actualmente de pruebas que aclaren el potencial fotomutagénico o fotocarcinogénico de la Sparfloxacina, el CEF considera que se le tienen que enviar los resultados de estudios que investiguen la fotomutagenicidad y la fotocarcinogenicidad, a más tardar a finales de 1996.

Dados los riesgos asociados con la Sparfloxacina y las indicaciones restringidas aceptadas por el CEF, se acordó que hay que enviar al CEF actualizaciones semestrales sobre la eficacia y la seguridad durante, al menos, dos años a partir de la fecha del dictamen.