

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Tavanic y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Tavanic (levofloxacin) es un agente antibacteriano sintético de la clase de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S(-) del principio activo racémico ofloxacin. Como agente antibacteriano del grupo de las fluoroquinolonas, el levofloxacin inhibe la síntesis de ADN al actuar sobre el complejo ADN-ADN girasa y sobre la topoisomerasa IV.

El levofloxacin es un medicamento de amplio espectro in vitro, que incluye organismos grampositivos, como *Streptococcus pneumoniae* con independencia del fenotipo de resistencia, *Staphylococcus aureus* y *Streptococci spp.* sensibles a metilina, bacterias gramnegativas de cultivo exigente tales como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Enterobacteriaceae*, tales como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, y organismos responsables de infecciones atípicas tales como *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Por tanto, el levofloxacin es activo contra un amplio abanico de patógenos comunes causales de sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC), neumonía adquirida en la comunidad (CAP), infecciones del tracto urinario (ITU) e infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB).

Actualmente, el levofloxacin está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias (IVR), ITU complicadas y no complicadas y prostatitis bacteriana crónica (PBC). El levofloxacin también está recomendado en algunas indicaciones atípicas, como urosepsis, infecciones digestivas y hepatobiliares, tratamiento curativo del carbunco y neumonía adquirida en el hospital (NAH). En este procedimiento de armonización, el TAC reivindicó indicaciones para IVR (restringidas), IPTB, ITU complicadas y no complicadas, prostatitis bacteriana crónica (PBC) y tratamiento del carbunco.

En el mundo, el levofloxacin se aprobó por primera vez en 1993 en Japón, seguido de Estados Unidos en 1996. En la UE, el primer país en conceder la aprobación del levofloxacin fue el Reino Unido en 1997, seguido por otros once Estados miembros (EM): Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal y España, a través de un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), con el Reino Unido como EM de referencia. Tavanic también está aprobado a nivel nacional en otros trece EM: Bulgaria, Chipre, República Checa, Estonia, Francia, Alemania, Hungría, Lituania, Malta, Polonia, Eslovaquia, Eslovenia y Suecia.

Tavanic se presenta en comprimidos recubiertos con película (250 mg y 500 mg) y en solución para perfusión intravenosa (5 mg/ml en presentaciones de 250 mg/50 ml y 500 mg/100 ml). En algunos EM se aprobó una concentración de 750 mg tanto para los comprimidos recubiertos con película como para la solución para perfusión intravenosa de 750 mg/150 ml. Esta concentración y presentación estaba relacionada con la indicación para la NAH, que el TAC no reivindica en este procedimiento de armonización. El TAC retiró voluntariamente la autorización de comercialización (AC) para la presentación de comprimidos recubiertos con película de 750 mg y modificó las condiciones de las AC para la solución para perfusión intravenosa con objeto de retirar la presentación de 150 ml durante este procedimiento de arbitraje. Por lo tanto, en este procedimiento se arbitraje no se incluyó ninguna evaluación del levofloxacin 750 mg.

A causa de la combinación del PRM y de las AC concedidas a nivel nacional, en la información sobre el producto de Tavanic se ha identificado la existencia de divergencias. Por consiguiente, Tavanic sido incluido en la lista de productos para la armonización de la información sobre el producto, redactada por el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados- Medicamentos humanos CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones. A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización de los productos mencionados (y sus denominaciones asociadas), la Comisión Europea notificó al CHMP/Secretaría de la EMA un procedimiento de arbitraje oficial de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones con el fin de resolver las divergencias entre las informaciones sobre el producto autorizadas en cada país y armonizar así las informaciones sobre el producto en toda la UE.

La armonización del RCP consideró todas las guías terapéuticas y reglamentarias relevantes en la UE. La propuesta presentada por el TAC estaba basada en la información científica más reciente, incluida la Información de Seguridad Básica (armonización de las secciones de seguridad del RCP: 4.3 a 4.9) aceptada en abril de 2011 como resultado del procedimiento compartido para el informe

periódico de seguridad actualizado, las recientes revisiones de seguridad de las fluoroquinolonas y los nuevos datos mundiales sobre su seguridad.

A continuación se resumen los puntos principales tratados para la armonización de las diferentes secciones del RCP.

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones de las vías respiratorias (IVR)

El levofloxacino está aprobado en las tres indicaciones de IVR más frecuentes: sinusitis bacteriana aguda (SBA), exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Los patógenos más importantes en estas indicaciones son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, además de las bacterias intracelulares/atípicas para la NAC. La neumonía adquirida en el hospital (NAH) también es una IVR para la cual se aprobó el uso del levofloxacino en dos EM y cuyo mantenimiento no solicita el TAC, como se resume más adelante.

Sinusitis bacteriana aguda (SBA)

El levofloxacino en comprimidos está aprobado para esta indicación en todos los EM identificados anteriormente a través de procedimientos nacionales o de un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), con la excepción de un EM.

Todos los RCP del PRM enumeran «Sinusitis bacteriana aguda» en la sección de Indicaciones, además de especificar («adecuadamente diagnosticada de conformidad con directrices nacionales y/o locales sobre el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias»). Tres estudios fundamentales avalaron esta indicación, autorizada en la UE desde 1997. Las principales objeciones que suponen un impedimento para la autorización de esta indicación en un EM fueron los criterios radiológicos para confirmar el diagnóstico clínico de sinusitis que no se definieron claramente en uno de los estudios.

Desde entonces, el TAC ha realizado cinco estudios más. En la práctica clínica, los antibióticos más prescritos para la sinusitis son los betalactámicos (amoxicilina con o sin ácido clavulánico, las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación), los macrólidos y las fluoroquinolonas antineumocócicas. No obstante, el papel de los macrólidos ha disminuido considerablemente en muchos países a causa del aumento de la resistencia de *S. pneumoniae*. Las actuales directrices terapéuticas suelen recomendar el uso de fluoroquinolonas antineumocócicas para la SBA grave o cuando el tratamiento previo ha fallado o para infecciones causadas por neumococos resistentes.

Basándose en los datos disponibles en la actualidad, considerando las actuales directrices terapéuticas y teniendo también en cuenta el texto actual del RCP para otros productos fluoroquinolónicos con respecto a esta indicación, el TAC ha propuesto el siguiente texto restringido:

Sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada de conformidad con las directrices nacionales y/o locales sobre el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias) en casos graves en riesgo de sufrir complicaciones (tales como frontales, esenoideas, etmoidales o pansinusitis) o en caso de resistencias bacterianas, presuntas o confirmadas, a los antiinfecciosos de las clases usadas habitualmente (según los antecedentes de los pacientes o los datos sobre resistencia nacionales y/o regionales) o si el tratamiento antiinfeccioso previo ha fallado.

Se debe tener en cuenta que la SBA es, generalmente, una infección no grave que se asocia a tasas de curación espontánea elevadas (90 %). Debido a estas elevadas tasas de curación espontánea en este tipo de infección, se considera un requisito previo disponer de datos que muestren superioridad sobre el placebo o los fármacos comparadores en la SBA más grave, para superar los extensos riesgos y mantener equilibrados los riesgos y los beneficios únicamente en las situaciones en las que, por alguna razón, no se pueden usar betalactámicos, doxiciclina o macrólidos o si éstos han fallado. Los estudios mencionados anteriormente no permiten superar este problema, ya que no se han realizado estudios controlados con placebo. El comité observó que para otra fluoroquinolona, en un estudio controlado con placebo, no se pudo demostrar la existencia de superioridad sobre el placebo en términos de respuesta clínica.

Por consiguiente, basándose en los datos de eficacia facilitados por el TAC para la SBA, las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas y el extenso perfil de riesgos del levofloxacino, se acordó que el texto para la indicación de la SBA debería ser coherente con el texto acordado para los otros agentes fluoroquinolónicos.

El TAC acordó que los comprimidos recubiertos con película, Tavanic, están indicados para el tratamiento de la SBA únicamente en adultos cuando se considera inadecuado usar los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC)

Esta indicación se ha aprobado para comprimidos de levofloxacino en todos los EM identificados anteriormente mediante procedimientos nacionales o PRM. Se disponía de tres estudios fundamentales que avalaban esta indicación. Se dispone de nueve estudios adicionales (y una repetición de un análisis de datos de los estudios de registro). El levofloxacino se ha estudiado en ensayos controlados de gran tamaño sobre la EABC con comparador activo, pero no se ha realizado ningún estudio controlado con placebo. Aunque el levofloxacino no se considera el fármaco de elección para el tratamiento de la EABC, se recomienda como una de las posibles alternativas al tratamiento en el caso de que las exacerbaciones sean frecuentes y en el caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave. Los antibióticos recomendados para la EABC son los betalactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas. Estas últimas son particularmente útiles en los casos graves debido a su cobertura de organismos gramnegativos, así como de los más frecuentes *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

La directriz de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, 2005) propone el uso del levofloxacino como antibiótico alternativo para el tratamiento hospitalario y en la comunidad de la EABC sin factores de riesgo para *P. aeruginosa*. En este caso, «alternativa» se define como: a usar en caso de hipersensibilidad a un fármaco preferido o de prevalencia extendida de resistencias clínicamente relevantes en la población que se está tratando.

La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) avala la «Directriz para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias bajas en el adulto», en la que se establecen las quinolonas como tratamiento de segunda elección en el caso de resistencias neumocócicas clínicamente relevantes contra la amoxicilina y las tetraciclinas, o de intolerancia grave.

Basándose en los datos disponibles en la actualidad, considerando las actuales directrices terapéuticas y teniendo también en cuenta el texto actual del RCP para otros productos fluoroquinolónicos con respecto a esta indicación, el TAC ha propuesto el siguiente texto restringido:

Exacerbaciones bacterianas agudas de la bronquitis crónica (adecuadamente diagnosticadas de conformidad con las directrices nacionales y/o locales sobre el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias) en pacientes con EPOC grave subyacente y/u otros factores de riesgo o en caso de resistencias bacterianas presuntas o confirmadas a los antiinfecciosos de las clases usadas habitualmente (según los antecedentes de los pacientes o los datos de resistencia nacionales y/o regionales) o si el tratamiento antiinfeccioso previo ha fallado.

Se consideró que el texto de la indicación armonizada propuesto reflejaba mejor las actuales recomendaciones terapéuticas generales en Europa. No obstante, considerando que la EABC puede ser una infección más leve y tener altos índices de resolución espontánea para las cuales se pueden encontrar bacterias en únicamente el 50 % de las exacerbaciones y con el fin de reflejar mejor las directrices de tratamiento actuales, el TAC acordó el siguiente texto armonizado en la UE:

Los comprimidos recubiertos con película, Tavanic, están indicados para el tratamiento de la EABC únicamente en adultos cuando se considera inadecuado usar los agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Esta indicación se ha aprobado en todos los EM fundamentándose en cuatro estudios fundamentales. La indicación de NAC está aprobada tanto para comprimidos como para la formulación IV del levofloxacino. Desde la concesión de esta indicación en la UE se han obtenido datos de veintidós estudios adicionales, incluyendo 4 recientes del levofloxacino usado como

comparador frente a tigeciclina (2 estudios), dociciclina (un estudio) y nemonoxacino (un estudio). En general, el levofloxacino mostró que era, al menos tan eficaz como otro tratamiento recomendado como opción de primera línea, por ejemplo ceftriaxona intravenosa y/o cefuroxima axetilo más macrólidos y, también, amoxicilina/ácido clavulánico.

La antibioterapia está indicada, y normalmente se inicia de forma empírica, para cubrir los organismos habituales con o sin organismos atípicos. La antibioterapia puede modificarse después, una vez obtenidos los resultados del cultivo y con la respuesta clínica observada. Los pacientes con NAC enfermos moderados o graves, suelen ingresar en el hospital. Los betalactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas antineumocócicas son los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la NAC, en monoterapia o en combinación, según los riesgos del paciente y la gravedad de la enfermedad.

Las Directrices para la NAC son más complejas que las aprobadas para otras infecciones respiratorias, ya que tienen en cuenta varios criterios como la edad y/o enfermedades simultáneas, la gravedad de la enfermedad y el tratamiento como pacientes ambulatorios u hospitalizados. En las directrices europeas se recomienda el levofloxacino como antibiótico alternativo, con la posibilidad de usarlo como agente de primera línea en países con un nivel elevado de resistencias clínicamente relevantes a los fármacos de primera línea.

Para definir de un modo más conciso la función del levofloxacino en esta indicación, el TAC propuso inicialmente le siguiente texto armonizado para los comprimidos y la solución IV:

Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con factores de riesgo adicionales o que requieren hospitalización o en caso de resistencias bacterianas presuntas o confirmadas a los antiinfecciosos de las clases usadas habitualmente (según los antecedentes de los pacientes o los datos de resistencia nacionales y/o regionales) o si el tratamiento antiinfeccioso previo ha fallado.

Esta propuesta de una indicación restringida es coherente con las directrices actuales del tratamiento en la UE en lo que respecta a no recomendar en general las fluoroquinolonas como opción terapéutica de primera línea. El TAC aceptó que el texto armonizado para el levofloxacino deberá ser conforme a los textos para otras fluoroquinolonas. Por consiguiente, se acordó reflejar en los RCP de los comprimidos y la solución IV que Tavanic está indicado para el tratamiento de la NAC únicamente en adultos cuando se considera inadecuado usar los agentes antibacterianos recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

Infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB)

Esta indicación se ha aprobado en todos los EM para las formulaciones de comprimidos y solución IV, excepto en un EM. Esta indicación no se aprobó en un EM debido al hecho de que los estudios fundamentales (cinco estudios) no utilizaron un comparador convencional, también considerando que, para las IPTB no complicadas, el uso de las fluoroquinolonas no se considera adecuado y para las IPTB complicadas, los resultados no eran claramente favorables al levofloxacino.

Se observa que las fluoroquinolonas, incluido el levofloxacino, no son un tratamiento de referencia reconocido para estafilococos y estreptococos. El tratamiento de referencia para estos patógenos sigue siendo la penicilina (con la excepción del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, MRSA). No obstante, la mayoría de las cepas de MRSA son resistentes al levofloxacino. Teniendo en cuenta estas consideraciones y que el escaso número de directrices disponibles actualmente recomiendan las fluoroquinolonas únicamente en condiciones específicas y complicadas, por ejemplo infecciones polimicrobianas con organismos gramnegativos, el TAC acordó modificar la propuesta inicial para («*Infecciones de la piel y tejidos blandos cuando los agentes antibacterianos recomendados actualmente se consideran inadecuados para el tratamiento de esta infección*») para reflejar la práctica actual de que el levofloxacino debería estar indicado únicamente para las IPTB complicadas como alternativa (*es decir, tratamiento de segunda línea*) cuando los agentes antibacterianos recomendados se consideran inadecuados para el tratamiento de esta infección.

Además, la sección de advertencias del RPC ahora hace referencia a la corresponsabilidad a las fluoroquinolonas, incluido el levofloxacino, del MRSA.

Infecciones del tracto urinario (ITU)

Infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) incluyendo pielonefritis (PN)

Las ITU complicadas (ITUc), entre las que se incluye la pielonefritis (PN), se han presentado y aprobado en todos los EM de la UE menos uno, en el que se aprobó la indicación de *pielonefritis aguda (PNA)*.

Basándose en la revisión de todos los datos disponibles actualmente, el TAC propuso armonizar el texto de los comprimidos y la solución IV del levofloxacino para recomendarlo en la PN y en las infecciones complicadas del tracto urinario, prestando consideración a la directriz oficial sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos. Además, se acordó considerar las directrices europeas en las cuales las quinolonas solo se recomiendan como terapia de primera línea si la tasa de resistencia para *E. coli* (responsable del 70-80% de todas las ITU producidas por bacterias gramnegativas) es inferior al 10%. Por tanto, en la sección 4.4. del RCP se incluye una advertencia específica para el patrón de resistencia a las fluoroquinolonas de *E. coli*

Infecciones no complicadas del tracto urinario (ITU)

La indicación de las ITU no complicadas se ha aprobado para los comprimidos de 250 mg de levofloxacino, como en todos los EM, excepto en tres EM. El estudio fundamental fue el LOFBO-UTI-060: un estudio multicéntrico, con doble ciego, aleatorizado para comparar la seguridad y la eficacia del levofloxacino oral con las de Floxin (ofloxacino) en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario en mujeres.

En este estudio solo participaron pacientes con cistitis aguda y pielonefritis no complicada, incluso las que podrían entrar dentro de la clasificación de «ITU no complicadas». Dado que las ITUc se definen como la presencia de episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda, el TAC propuso armonizar esta indicación para «cistitis no complicadas» para reflejar mejor la población de pacientes incluidos en el estudio. Se acordó incluir una referencia cruzada a la sección de advertencias con respecto a los patrones de resistencia.

Prostatitis bacteriana crónica

La prostatitis bacteriana crónica (o «prostatitis») es una indicación aprobada para el levofloxacino en todos los EM menos dos. El estudio fundamental fue el CAPSS-101, un estudio de registro de gran tamaño en el que se demostró que el levofloxacino era equivalente al ciprofloxacino en la prostatitis bacteriana crónica bien documentada y, desde entonces, estos datos se han complementado con dos estudios publicados.

Esta indicación está aprobada tanto para comprimidos como para la formulación IV del levofloxacino. El texto acordado del RCP armonizado para la indicación de prostatitis fue: «Prostatitis bacteriana crónica».

Carbunco pulmonar

Esta indicación solo está aprobada en un EM para los comprimidos (para la profilaxis posterior a la exposición y para el tratamiento curativo del carbunco) y para la solución IV (para el tratamiento curativo) desde 2001 de acuerdo con las recomendaciones nacionales. El TAC facilitó todos los datos disponibles para esta indicación, es decir, datos in vitro, datos no clínicos, datos farmacocinéticos y datos publicados por los Centros de EE.UU. para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) y propuso una indicación armonizada. Dado que el carbunco es potencialmente mortal, especialmente cuando la vía de infección es por inhalación, se acordó el siguiente texto armonizado para:

Comprimidos -*Carbunco pulmonar: Profilaxis posterior a la exposición y tratamiento curativo*
Solución IV -*Carbunco pulmonar: tratamiento curativo*

Además, se acordó incluir precauciones para usar en caso del tratamiento del carbunco en la sección 4.4. para incluir referencias a consultas de documentos de consensos nacionales y/o internacionales.

Las indicaciones terapéuticas armonizadas para Tavanic, comprimidos recubiertos con película de 250 mg y de 500 mg y para la solución para perfusión de 5 mg/ml que se han acordado son:

Tavanic, comprimidos recubiertos con película, 250 mg y 500 mg

Tavanic está indicado en adultos para tratar las infecciones siguientes (véanse las secciones 4.4, y 5.1):

- Sinusitis bacteriana aguda
- Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Para las infecciones mencionadas anteriormente, Tavanic solo se usará cuando se considere inadecuado usar los agentes antibacterianos recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

- Pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario (ver la sección 4.4)
- Prostatitis bacteriana crónica
- Cistitis no complicada (ver la sección 4.4.)
- Carbunco pulmonar: Profilaxis posterior a la exposición y tratamiento curativo (ver la sección 4.4.)

Tavanic también se puede usar para completar un ciclo de terapia en pacientes que han mejorado durante el tratamiento inicial con el levofloxacino intravenoso.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos.

Tavanic, solución para perfusión intravenosa, 5 mg/ml

Tavanic solución para perfusión intravenosa está indicado en adultos para tratar las infecciones siguientes (véanse las secciones 4.4, y 5.1):

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Para las infecciones mencionadas anteriormente, Tavanic solo se usará cuando se considere inadecuado usar los agentes antibacterianos recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones.

- Pielonefritis e infecciones complicadas del tracto urinario (ver la sección 4.4)
- Prostatitis bacteriana crónica
- Carbunco pulmonar: profilaxis posterior a la exposición y tratamiento curativo (ver la sección 4.4.)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos.

Sección 4.2- Posología y forma de administración

Para la mayoría de las indicaciones aprobadas, la posología en general estaba armonizada en casi todos los EM, el TAC propuso las siguientes recomendaciones de dosis:

- SBA (solo comprimidos): 500 mg una vez al día durante 10-14 días de tratamiento;
- EABC (solo comprimidos): 250-500 mg una vez al día durante 7-10 días;
- NAC (comprimidos y solución para perfusión IV): 500 mg una o dos veces al día durante 7-14 días;
- PN e ITUc (comprimidos y solución para perfusión IV): 250-500 mg una vez al día durante 7-10 días;
- Cistitis no complicada (solo comprimidos): 250 mg una vez al día durante 3 días;
- Prostatitis bacteriana crónica (comprimidos y solución para perfusión IV): 500 mg durante 28 días;
- IPTBc (comprimidos): 250 mg una vez al día o 500 mg una o dos veces al día durante 7-14 días;
- IPTBc (Solución para perfusión IV): 500 mg dos veces al día;

No se detectaron otras discrepancias en esta sección con respecto a poblaciones especiales: alteración de la función renal y/o ancianos.

La menor dosis armonizada propuesta para la EABC y para las IPTBc de 250 mg se debatió después a la luz del perfil farmacocinético/farmacodinámico del levofloxacino, la naturaleza de la infección y

el agente bacteriano causante más probable. A este respecto, se indica que la dosis de 500 mg administrados una vez al día por vía oral permiten alcanzar una concentración máxima en plasma (C_{máx}) de 5 a 6 mg/l y una proporción C_{máx}/CMI de 10-12 y una ABC de aproximadamente 50 mg.h/l correspondiente a una proporción ABC/CMI de 50-100. Estas concentraciones proporcionan suficiente actividad bactericida a las cepas bacterianas con un nivel de sensibilidad de hasta 0,5-1 mg/l. Esto es adecuado para la mayoría de las enfermedades infecciosas (respiratorias y de la piel) enumeradas en las indicaciones del levofloxacin. En la bibliografía se recomienda una proporción C_{máx}/CMI de 10 y una proporción de ABC/CMI de 100 para una actividad bactericida rápida. Por tanto, la dosis recomendada para la EABC y para las IPTB se modificó en consecuencia, es decir se elimina la dosis de 250 mg una vez al día.

Se acordó una modificación adicional con respecto a la duración del tratamiento de la pielonefritis y para ITUc de modo que sean coherentes con las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología (EAU) 2010 para la duración del tratamiento con levofloxacin de 7-10 días para la pielonefritis aguda no complicada y 7-14 días (perfusión IV, seguida de un posible cambio a oral) para los casos graves (recomendaciones de la EAU 2010).

Sección 4.3- Contraindicaciones

Las discrepancias en esta sección estaban relacionadas con el uso durante el embarazo y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (divergencia en un EM). Se acordó mantener el uso durante el embarazo en esta sección. Con respecto a la contraindicación en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se acordó mantener esta contraindicación relativa en la sección de advertencias del RCP, como aprobaron todos los EM menos uno.

Además, esta sección del RCP se actualizó de modo que reflejara el perfil de seguridad básico acordado en abril de 2011 como resultado del procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se observan diferencias entre los Estados miembros con respecto a los distintos párrafos de esta sección.

Se consideró el Perfil de Seguridad Básico (CSP) aprobado como resultado del procedimiento compartido del informe periódico de seguridad actualizado finalizado el 1 de abril de 2011. Las principales diferencias en esta sección aceptadas por el CHMP se indican a continuación.

Se eliminó la advertencia sobre la neumonía neumocócica, ya que se consideró que estaba cubierta por la información incluida en la sección 4.1 de que el levofloxacin solo deberá considerarse como tratamiento alternativo en dichos casos. Además, se eliminó la información sobre el tratamiento combinado que pueda ser necesario en el caso de infecciones nosocomiales debido a *P. aeruginosa*, ya que no se consideró adecuada su inclusión en esta sección. Además, el texto puede llevar a confusión, ya que implica que el tratamiento estándar es la monoterapia.

Se añade una advertencia sobre la necesidad de tener un diagnóstico adecuado de SBA y EABC antes del uso del levofloxacin. Como se ha mencionado anteriormente, en esta sección se incluyó la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas y la necesidad de que los médicos consideren la prevalencia local de la resistencia.

La precaución de uso en el carbunco pulmonar se pasó desde la sección 5.1 a esta sección para advertir a los médicos de la necesidad de buscar información adicional en esta situación.

La advertencia de tendinitis y rotura tendinosa se modificó para indicar que dicho riesgo es mayor en pacientes que reciben dosis diarias de 1000 mg. Esta modificación se basa en un análisis recién presentado que muestra que los ancianos son más vulnerables a las lesiones tendinosas si reciben 1000 mg diarios frente a 750 mg, en estudios epidemiológicos, en el riesgo adicional en pacientes con alteraciones renales en los que no se ha ajustado la dosis y, teniendo en cuenta la plausibilidad biológica de la citotoxicidad dependiente de la dosis de las fluoroquinolonas, estos hallazgos indican que las dosis de 1000 mg al día son un factor de riesgo adicional de lesiones tendinosas.

La advertencia sobre la exacerbación de la miastenia gravis incluida en el Perfil de Seguridad Básico se examinó a partir de la revisión de seguridad acumulada presentada por el TAC durante este procedimiento de arbitraje, Esta revisión mostró una posible asociación dentro de la clase de las fluoroquinolonas específicamente con el uso del levofloxacino y la exacerbación de la miastenia gravis, aunque las tasas de notificación de este acontecimiento son extremadamente bajas.

La advertencia armonizada propuesta sobre la deficiencia de G-6-PD está avalada por una revisión proporcionada por el TAC sobre todos los casos de G-6-PD y no se encontró información sobre seguridad nueva. Se recomienda monitorizar todos los casos de anemia hemolítica en estos pacientes.

El TAC propuso una advertencia sobre reacciones ampollas graves debido a la gravedad de estas reacciones y considerando que las erupciones ampollas ya se habían incluido en la sección 4.8 del RCP.

La advertencia armonizada sobre disglucemia se modificó a la luz de los recientes casos notificados de coma hipoglucémico con agentes fluoroquinolónicos.

La advertencia sobre la prevención de la fotosensibilización se revisó para recomendar precauciones adicionales durante el tratamiento y 48 horas tras su interrupción.

La advertencia armonizada sobre la prolongación del intervalo QT se modificó de forma coherente con la recomendación actualizada del grupo de trabajo de farmacovigilancia del CHMP con fecha 16 de abril de 2012 con respecto a las fluoroquinolonas y el riesgo de prolongación del intervalo QT.

La advertencia sobre la sobreinfección se modificó de acuerdo con el texto convencional sobre este punto incluido en la Información sobre el Producto para todos los agentes antibacterianos.

La advertencia sobre las alteraciones hepatobiliares se actualizó de modo que refleje las pruebas actuales que indican la existencia de una relación causal entre el levofloxacino y la hepatotoxicidad que da como resultado un desenlace fatal. El TAC facilitó evidencias, que incluían una revisión acumulada de todos los casos mortales debidos a trastornos hepatobiliares.

La advertencia con el epígrafe «Interferencia con análisis de laboratorio» se actualizó, principalmente para incluir una frase sobre *M. tuberculosis*, que se considera un etiquetado de clase y que se incluye en la Hoja de Datos Básicos de la Empresa (CCDS).

Se acordó una advertencia nueva con el TAC para incluir la posible aparición de trastornos oculares y que, en dichos casos, deberá consultarse con un oftalmólogo de inmediato. A este respecto, un estudio epidemiológico recién publicado reveló un mayor riesgo (OR 4,5) de desprendimiento de retina con las fluoroquinolonas.

Sección 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Esta Sección se modificó para hacer una mención clara a que el tratamiento con levofloxacino está contraindicado durante la lactancia y para incluir información sobre fertilidad, también de acuerdo con las *Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de los medicamentos en la reproducción humana y la lactancia: desde los datos hasta el etiquetado, enero de 2009, del CHMP.*

Sección 4.8 Reacciones adversas

El CHMP examinó la propuesta del TAC de un texto armonizado para esta sección. Se consideró la información básica sobre seguridad para armonizar la lista de reacciones adversas entre los RCP nacionales de Tavanic. Se aclaró el texto general de la clasificación por frecuencias y las reacciones adversas observadas en la experiencia posterior a la comercialización y se revisó la frecuencia de algunos acontecimientos. Se revisaron el método y el enfoque estadístico junto con los datos presentados y el CHMP consideró que la frecuencia estimada era adecuada.

Durante este procedimiento se añadieron las siguientes reacciones adversas nuevas:

- *Coma hipoglucémico*, de acuerdo con la versión 4 del CCSI para levofloxacino, presentado como parte del PSUR 27;
- *Hipertensión intracraneal benigna*, de acuerdo con los recientes cambios en el etiquetado realizados en EE.UU. en abril de 2012 para levofloxacino; Estos casos se mantendrán en estrecha monitorización y se tratarán adicionalmente en futuros PSUR.

- «Palpitación» y «taquicardia ventricular que puede provocar parada cardíaca» avalados por los datos de ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización facilitados por el TAC;
- *Rotura de ligamentos*, de acuerdo con una revisión proporcionada por el TAC, en la cual se identificaron posibles relaciones causales en algunos casos, sin explicaciones alternativas, en combinación con plausibilidad biológica.

Además, se complementó la información sobre hepatotoxicidad para hacer referencia a que se han notificado casos de ictericia y lesión hepática grave con el levofloxacino con casos de insuficiencia hepática aguda *mortal*, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves.

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

El CHMP consideró la propuesta del TAC para esta sección y acordó una serie de revisiones. En concreto, se revisó la tabla de los puntos de corte del Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad a los Antimicrobianos - (EUCAST) y la tabla de especies sensibles. Es decir, se eliminó la inclusión de *bacteroides sp.* aparte de *B. fragilis* debido a la sensibilidad intermedia natural al levofloxacino. La información del EUCAST se actualizó conforme a las recomendaciones actuales del EUCAST. En conclusión, el CHMP adoptó un texto armonizado para la sección 5.1.

Otras secciones del RCP

El CHMP pidió al TAC que evaluara todas las demás secciones de los RCP aprobados en los Estados miembros y que propusiera los cambios oportunos en el texto cuando existieran divergencias y, en algunos casos, que resumiera la información ya incluida en estas secciones (p. ej., en la sección 5.2 del RCP se resumió la información del RCP sobre la distribución tisular).

Prospecto

Después de realizar todos estos cambios en el RCP, se tuvieron que hacer las modificaciones oportunas en el prospecto. El CHMP aprobó el texto final del prospecto. Considerando la extensión de la armonización del prospecto se acordó presentar una Prueba de Legibilidad tras la adopción de este procedimiento de arbitraje.

CALIDAD - MÓDULO 3

El TAC presentó una propuesta para la armonización del Módulo sobre calidad. La manera de presentar la información sobre el desarrollo, la fabricación y el control de los comprimidos recubiertos con película y la solución para perfusión intravenosa se considera satisfactoria. Los resultados de las pruebas realizadas indican una coherencia y uniformidad satisfactorias de características importantes para la calidad de los productos, que a su vez han llevado a la conclusión de que los productos deberían mostrar un comportamiento satisfactorio y uniforme en la práctica clínica.

Tras examinar los datos, el CHMP aprobó el texto armonizado para el Módulo 3.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

En conclusión, tras la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC y el debate en el seno del comité, el CHMP aprobó los textos armonizados de la información sobre el producto para los comprimidos recubiertos con película y la solución para perfusión intravenosa de Tavanic y denominaciones asociadas, teniendo en cuenta las formas farmacéuticas. En particular, se armonizaron las indicaciones y las correspondientes recomendaciones posológicas.

Asimismo, se aprobó un texto armonizado para el Módulo 3. Basándose en lo anterior, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Tavanic y las denominaciones asociadas es favorable y que se pueden aprobar los textos armonizados de la información del producto.

Considerando:

- que el Comité consideró el arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE
- que el Comité consideró las divergencias identificadas para Tavanic y denominaciones asociadas respecto a las secciones de indicaciones terapéuticas y de posología y forma de administración, así como en las demás secciones del RCP.
- que el Comité ha revisado los datos presentados por el TAC procedentes de los estudios clínicos existentes, los datos de farmacovigilancia y la bibliografía publicada que justifica la armonización propuesta de la información sobre el producto
- que el Comité ha aprobado la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización.

El CHMP ha recomendado la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Tavanic y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).