

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para levofloxacin, las conclusiones científicas son las siguientes:

Levofloxacin para uso sistémico (Código ATC J01MA12)

- DRESS: A partir de los datos de las tablas resumen, se ha identificado con el uso de levofloxacin una acumulación constante de casos de DRESS. El Estado Miembro líder (LMS, por sus siglas en inglés) evaluó dos casos de DRESS bien documentados en bibliografía que probablemente estén asociados de manera causal con el uso de levofloxacin dado que el tiempo de inicio es compatible, se registró una retirada positiva y es poco probable que DRESS se pueda atribuir a otros fármacos. Además, de los 72 casos relacionados con DRESS identificados en la base de datos de seguridad de los TACs, el LMS evaluó que 58 casos de DRESS pueden estar relacionados de manera causal con levofloxacin debido principalmente a un tiempo compatible en el inicio. DRESS se refleja en la información del producto (ficha técnica y prospecto) de otras fluoroquinolonas, denominadas como ciprofloxacino y norfloxacino, en ambas con una frecuencia "no conocida". Una actualización de la información del producto (ficha técnica y prospecto) de levofloxacin para uso sistémico para reflejar el DRESS de acuerdo con la redacción recomendada por las guías de reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) está justificada. Con base en los datos disponibles de exposición acumulados en ensayos clínicos del TAC Sanofi, la frecuencia del acontecimiento se puede estimar como rara.
- SIADH: De los 17 casos identificados en la base de datos de seguridad global de los TACs, se evaluaron 2 casos bien documentados (ambos con reexposición positiva) como probablemente relacionados de manera causal con el uso de levofloxacin y 5 posibles. Además, se considera como posible la asociación causal de levofloxacin con el desarrollo de SIADH en un caso de bibliografía. Recientemente y en el marco del PSUSA para el ciprofloxacino para uso sistémico (PSUSA/00000775/201801), el PRAC recomendó una actualización de la sección 4.8 de la ficha técnica de ciprofloxacino para añadir como reacción adversa el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) con una frecuencia no conocida y el prospecto se actualizará en consecuencia. Además, hay informes publicados mostrando que el moxifloxacino está probablemente relacionado de manera causal con el desarrollo de SIADH. Una actualización de la información de producto (ficha técnica y prospecto) de levofloxacin para uso sistémico para reflejar SIADH está justificada. Con base en los datos disponibles de exposición acumulados en ensayos clínicos del TAC Sanofi, la frecuencia de este acontecimiento se estima como rara.
- Erupción fija medicamentosa: De los 28 casos con PT erupción medicamentosa y PT erupción fija identificados en la base de datos de seguridad del TAC Terapia, el LMS considera 4 casos de erupción fija medicamentosa asociados con el uso de levofloxacin como causa probable (en todos los 4 casos se registró una reexposición positiva), y 2 posibles. Además, el LMS realizó una búsqueda en EVDAS (Eudra Vigilance data analysis system) usando el PT erupción fija e identificó 24 casos de forma acumulada. De ellos, el LMS consideró que 10 están probablemente relacionados de manera causal con el uso de levofloxacin (en 7 casos se registró una reintroducción positiva), y 13 posiblemente. Una actualización de la información del producto (ficha técnica y prospecto) de levofloxacin para uso sistémico para reflejar la erupción fija medicamentosa está justificada. Con base en los datos disponibles de exposición acumulada en ensayos clínicos del TAC Sanofi, la frecuencia del acontecimiento puede estimarse como rara.

Levofloxacin para uso tópico oftálmico (código ATC S01AE05)

En este momento, después de la revisión de los informes relacionados con trastornos de los tendones, no se puede excluir una asociación causal de levofloxacin para uso tópico oftálmico. Dado que no se puede excluir el impacto de levofloxacin para uso tópico oftálmico en la población vulnerable, está justificada una actualización de la información del producto enfatizando que el tratamiento con levofloxacin para uso tópico oftálmico se debe interrumpir al primer signo de inflamación de los tendones, tal como se indica en la información del producto de otras fluoroquinolonas para uso tópico oftálmico.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para levofloxacin (excepto para producto autorizado por procedimiento centralizado), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levofloxacin (excepto para producto autorizado por procedimiento centralizado) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen levofloxacin (excepto para producto autorizado por procedimiento centralizado) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s)
por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Levofloxacin para uso sistémico (código ATC J01MA12)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

• Sección 4.4

Se debe revisar una advertencia como se indica:

~~Reacciones bullosas graves~~

~~Se han notificado casos de reacciones bullosas graves de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con levofloxacin (ver sección 4.8). Si estas reacciones en la piel y/o mucosas ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar con el tratamiento.~~

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y el síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con levofloxacin, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales (ver sección 4.8). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con levofloxacin y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacin, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacin en este paciente en ningún momento.

• Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas:

SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: [...] **Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa.**

SOC: **Trastornos endocrinos**

Raras: **Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del producto>

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- **Ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de tomar levofloxacin.**

[...]

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de levofloxacino.

- SJS/NET pueden aparecer inicialmente en el tronco como granos rojizos en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas en el centro. También pueden aparecer, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones graves de la piel a menudo vienen precedidas por fiebre y/o síntomas similares a los de la gripe. Las erupciones pueden progresar a una descamación generalizada de la piel y a complicaciones amenazantes para la vida o ser mortales.
- DRESS se manifiesta inicialmente con síntomas similares a los de la gripe y una erupción en la cara, después una erupción más extendida con una elevación de la temperatura corporal, niveles elevados de enzimas hepáticas observados en los análisis de sangre y un aumento de un tipo de células blancas de la sangre (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados.

Si usted desarrolla una erupción grave o alguno de estos síntomas de la piel, deje de tomar levofloxacino y contacte con su médico o busque atención médica inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos del cuerpo implicados (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos conocida también como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Ver también sección 2.
- Síndrome asociado con alteraciones en la eliminación de agua y niveles bajos de sodio (SIADH)

[...]

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- ~~Erupciones graves de la piel que pueden incluir ampollas o descamación alrededor de sus labios, ojos, boca, nariz y genitales~~
- Erupciones graves de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas pueden aparecer en el tronco como máculas rojizas en forma de diana o manchas circulares a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden estar precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Ver también sección 2.

[...]

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos se agravara o durara más de unos días:

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

[...]

Manchas eritematosas claramente delimitadas con / o sin ampollas que se desarrollan a las pocas horas de la administración de levofloxacin y se curan con hiperpigmentación residual postinflamatoria; por lo general, se repite en el mismo sitio de la piel o de la membrana mucosa después de la exposición posterior a levofloxacin

Levofloxacin para uso tópico oftálmico (Código ATC S01AE05)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4:

El tratamiento con fluoroquinolonas sistémicas, incluyendo levofloxacin, puede provocar inflamación y rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con corticosteroides. Por lo tanto, se debe tener precaución y se debe interrumpir el tratamiento con [Nombre del producto] al primer signo de inflamación de los tendones (ver sección 4.8).

Sección 4.8 (debajo de la lista tabulada de reacciones adversas):

Se han notificado roturas de tendones en el hombro, mano, tendón de Aquiles, o de otros tendones que requirieron cirugía o provocaron incapacidad prolongada en pacientes que recibieron fluoroquinolonas sistémicas. Los estudios y la experiencia posterior a la comercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente en pacientes geriátricos y en tendones bajo mucho estrés, incluido el tendón de Aquiles (ver sección 4.4).

Prospecto

Sección 2

Advertencias y precauciones

Se han dado casos de hinchazón y rotura de tendones, en personas que toman fluoroquinolonas orales o intravenosas, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Deje de tomar [Nombre del producto] si usted desarrolla dolor o hinchazón en los tendones (tendinitis).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Mayo 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	13 Julio 2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	06 Septiembre 2019