

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Tavanic et noms associés (voir Annexe I)

Tavanic (lévofloxacine) est un agent antibactérien de synthèse de la classe des fluoroquinolones et l'énantiomère S (-) de la substance médicamenteuse racémique ofloxacine. En tant que fluoroquinolone, l'agent antibactérien lévofloxacine inhibe la synthèse de l'ADN en agissant sur le complexe ADN/ADN-gyrase et la topoisomérase IV.

La lévofloxacine présente un spectre antibactérien *in vitro* large, qui comprend des organismes Gram positifs tels que *Streptococcus pneumoniae* quel que soit le phénotype de résistance, *Staphylococcus aureus* sensible à la pénicilline et *Streptococci spp.*, des bactéries Gram négatives difficiles à isoler, telles que *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, des *Enterobacteriaceae* comme *Escherichia coli* et *Klebsiella spp.*, ainsi que des organismes responsables d'infections atypiques, tels que *Legionella*, *Mycoplasma* et *Chlamydia*. Par conséquent, la lévofloxacine est active contre une variété d'agents pathogènes courants responsables de la sinusite, de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC), de la pneumonie communautaire (PC), d'infections des voies urinaires (IVU) et d'infections de la peau et des tissus mous (IPTM).

La lévofloxacine est actuellement indiquée chez l'adulte pour le traitement des infections des voies respiratoires (IVR), des IPTM, des IVU avec et sans complications et de la prostatite bactérienne chronique (PBC). La lévofloxacine est également indiquée dans quelques indications atypiques comme le sepsis urinaire, les infections digestives et hépatobiliaires, le traitement curatif de la maladie du charbon et la pneumonie communautaire (PC). Dans la présente procédure d'harmonisation, le titulaire de l'AMM a revendiqué des indications d'IVR (restreintes), d'IPTM, d'IVU avec et sans complications, de prostatite bactérienne chronique et de traitement de la maladie du charbon.

Au niveau mondial, la lévofloxacine a été approuvée pour la première fois en 1993 au Japon, puis aux États-Unis en 1996. Dans l'UE, l'autorisation de la lévofloxacine a été accordée pour la première fois au Royaume-Uni (UK) en 1997, puis dans onze autres États membres (EM): Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal et Espagne, via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), avec l'UK comme EM de référence. Tavanic est également autorisé au niveau national dans treize autres EM: Bulgarie, Chypre, République tchèque, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Lituanie, Malte, Pologne, Slovaquie, Slovaquie et Suède.

Tavanic est disponible sous la forme de comprimés enrobés (250 mg et 500 mg) et de solution pour perfusion (5mg/ml dans les présentations 250mg/50ml et 500mg/100ml). Un dosage à 750 mg, en comprimés enrobés et en solution pour perfusion 750 mg/150 ml, a été approuvé dans certains EM. Ce dosage et ces présentations étaient associés à l'indication de PC, que le titulaire de l'AMM n'a pas revendiquée dans le cadre de la présente procédure d'harmonisation. Le titulaire de l'AMM a volontairement retiré l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les comprimés enrobés 750 mg et a modifié les termes des AMM pour la solution pour perfusion, afin de supprimer la présentation 150 ml au cours de cette procédure de saisine. Le résultat de la présente procédure de saisine n'inclut donc aucune évaluation de la lévofloxacine 750 mg.

En raison de la combinaison d'AMM accordées via la MRP et via des procédures nationales, certaines informations divergentes ont été identifiées dans les informations sur le produit (IP) pour Tavanic, d'où son inscription sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation des IP, établie par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la Directive 2001/83/CE, telle que modifiée. En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné (et des noms associés), la Commission européenne a notifié au secrétariat du CHMP/de l'EMA qu'elle avait formé une saisine officielle au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre les IP autorisées au niveau national et d'harmoniser ainsi les IP divergentes dans l'ensemble de l'Union européenne.

Lors de l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), il a été tenu compte de toutes les lignes directrices thérapeutiques et réglementaires pertinentes, applicables dans l'UE. La proposition présentée par le titulaire de l'AMM a repris les informations scientifiques les plus récentes, notamment les informations du profil de sécurité principal (harmonisation des rubriques

du RCP relatives à la sécurité: 4.3 à 4.9) accepté en avril 2011, en tant que résultat de la procédure de partage des tâches relatives aux rapports périodiques de sécurité (PSUR), les récents examens de la sécurité des fluoroquinolones et de nouvelles données provenant du monde entier sur la sécurité des fluoroquinolones.

Ci-après sont résumés tous les principaux points discutés en vue de l'harmonisation des différentes rubriques du RCP.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Infections des voies respiratoires (IVR)

La lévofloxacine est approuvée dans les trois indications IVR les plus fréquentes: la sinusite bactérienne aiguë (SBA), l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC) et la pneumonie communautaire (PC). Les agents pathogènes les plus importants dans ces indications sont *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, avec en plus des bactéries intracellulaires/atypiques pour la PC. La pneumonie communautaire (PC) est également une IVR pour laquelle la lévofloxacine a été approuvée dans deux EM et pour laquelle le titulaire de l'AMM ne demande pas le maintien de l'autorisation, comme résumé ci-dessous.

Sinusite bactérienne aiguë (SBA)

Cette indication est approuvée pour la lévofloxacine comprimés dans tous les EM identifiés ci-dessus, soit au niveau national, soit via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), sauf dans un EM.

Dans tous les RCP approuvés via la MRP, la «Sinusite bactérienne aiguë» figure dans le paragraphe des indications et est également accompagnée de la précision «(correctement diagnostiquée conformément aux recommandations nationales et/ou locales relatives au traitement des infections des voies respiratoires)». Trois études pivots étayaient cette indication, approuvée dans l'UE depuis 1997. La principale objection interdisant l'approbation de cette indication dans un EM était le critère d'observation sous rayons X pour la corroboration du diagnostic clinique de la sinusite, qui n'était pas clairement défini dans l'une des études.

Cinq études supplémentaires ont été menées depuis lors par le titulaire de l'AMM. En pratique clinique, les antibiotiques les plus couramment prescrits pour la sinusite sont des bêta-lactamines (amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, céphalosporines orales de seconde ou troisième génération), des macrolides et des fluoroquinolones antipneumococciques. Cependant, le rôle des macrolides a fortement diminué dans de nombreux pays, en raison de l'augmentation du niveau de résistance de *S. pneumoniae*. Les recommandations de traitement actuelles conseillent en général des fluoroquinolones antipneumococciques pour la SBA sévère ou lorsqu'un traitement antérieur a échoué ou pour les infections dues à des pneumocoques résistants.

Sur la base des données actuelles disponibles, compte tenu des recommandations de traitement actuelles et également de la formulation actuelle des RCP pour d'autres produits à base de fluoroquinolones en ce qui concerne cette indication, le titulaire de l'AMM a proposé la formulation restreinte suivante:

Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée conformément aux recommandations nationales et/ou locales relatives au traitement des infections de voies respiratoires) dans les cas sévères avec risque de complications (telles que sinusite frontale, sphénoïdale, ethmoïdale ou pansinusite), ou en cas de résistance bactérienne connue ou suspectée aux classes d'agents anti-infectieux couramment utilisés (en fonction des antécédents des patients ou des données de résistance nationales et/ou régionales), ou si un traitement anti-infectieux antérieur a échoué.

Une considération générale à prendre en compte est que la SBA est généralement une infection non sévère, associée à des taux élevés de guérison spontanée (90 %). En raison des taux élevés de guérison spontanée dans ce type d'infection, des données montrant une supériorité par rapport à un placebo ou à des médicaments de comparaison dans des SBA plus sévères sont considérées comme étant une condition préalable pour évaluer l'ensemble des risques et pour conserver un rapport bénéfices/risques favorable uniquement dans les situations où les bêta-lactamines, la doxycycline ou les macrolides ne peuvent pas être utilisés pour une raison quelconque ou ont échoué. Les études susmentionnées ci-dessus ne permettent pas de résoudre ce problème, car aucune étude contrôlée contre placebo n'a été menée. Le comité a noté que pour un autre agent

fluoroquinolone, une étude contrôlée contre placebo n'a pas permis de montrer une supériorité par rapport au placebo en termes de réponse clinique.

Par conséquent, sur la base des données d'efficacité présentées par le titulaire de l'AMM pour la SBA, des considérations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et du profil de risque complet de la lévofloxacine, il a été convenu que la formulation pour l'indication de SBA doit être alignée sur celle acceptée pour d'autres agents fluoroquinolones.

Le titulaire de l'AMM a convenu que Tavanic comprimés enrobés est indiqué pour le traitement de la SBA chez les adultes uniquement lorsqu'il est considéré que l'utilisation d'agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est inappropriée.

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique (EABC)

Cette indication a été approuvée pour la lévofloxacine comprimés dans tous les EM identifiés ci-dessus au niveau national ou via la MRP. Trois études pivots étayaient cette indication. Neuf études supplémentaires (et une nouvelle analyse des données des études d'enregistrement) sont devenues disponibles. La lévofloxacine a été étudiée dans de vastes essais contrôlés portant sur l'EABC et incluant un médicament de comparaison actif, mais aucune étude contrôlée contre placebo n'a été menée. Bien que la lévofloxacine ne soit pas considérée comme étant le médicament de choix pour le traitement de l'EABC, elle est recommandée comme une des alternatives possibles pour le traitement en cas d'exacerbations fréquentes et en cas de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sévère. Les bêta-lactamines, les macrolides et les fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus couramment utilisés pour le traitement de l'EABC. Les fluoroquinolones sont particulièrement utiles dans les cas sévères du fait de leur couverture des organismes Gram négatifs, ainsi que de *H. influenzae* et *S. pneumoniae* qui sont plus fréquents.

La ligne directrice de la Société européenne de pneumologie (ERS, 2005) propose la lévofloxacine comme antibiotique alternatif à la fois pour la prise en charge hospitalière et communautaire de l'EABC, sans facteurs de risque pour *P. aeruginosa*. Dans ce cas, «alternatif» est défini comme signifiant: à utiliser en cas d'hypersensibilité à un médicament préféré ou de prévalence très répandue d'une résistance cliniquement importante dans la population à traiter.

La Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESCMID) approuve la «Ligne directrice pour la prise en charge des infections des voies respiratoires inférieures chez l'adulte», qui établit les quinolones en tant que traitement de second choix en cas de résistance pneumococcique cliniquement importante à l'amoxicilline et aux tétracyclines ou d'intolérance majeure.

Sur la base des données actuelles disponibles, compte tenu des recommandations de traitement actuelles et également de la formulation actuelle des RCP pour d'autres produits à base de fluororoquinolones en ce qui concerne cette indication, le titulaire de l'AMM a proposé la formulation restreinte suivante:

Exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique (correctement diagnostiquée conformément aux lignes directrices nationales et/ou locales relatives au traitement des infections de voies respiratoires) chez les patients souffrant de MPOC sévère sous-jacente et/ou présentant d'autres facteurs de risque, ou en cas de résistance bactérienne connue ou suspectée aux classes d'anti-infectieux couramment utilisées (en fonction des antécédents des patients ou des données de résistance nationales et/ou régionales), ou lorsqu'un traitement anti-infectieux antérieur a échoué.

Il a été considéré que la formulation harmonisée proposée pour l'indication reflète mieux l'ensemble des recommandations européennes actuelles de traitement. Cependant, étant donné que l'EABC peut être une infection moins grave, avec un taux élevé de résolutions spontanées, pour lesquelles des bactéries peuvent être trouvées dans seulement 50 % de la totalité des exacerbations, et afin de mieux refléter les recommandations de traitement actuelles, la formulation suivante a été acceptée par le titulaire de l'AMM pour une harmonisation dans l'UE:

Tavanic comprimés enrobés est indiqué pour le traitement de l'EABC chez les adultes uniquement lorsqu'il est considéré que l'utilisation d'agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est inappropriée.

Pneumonie communautaire (PC)

Cette indication a été approuvée dans tous les EM sur la base de quatre études pivots. L'indication de PC est approuvée tant pour les comprimés que pour la formulation IV de la lévofloxacine. Depuis l'autorisation de cette indication dans l'UE, 22 études supplémentaires sont devenues disponibles, dont 4 essais récents dans lesquels la lévofloxacine était utilisée comme médicament de comparaison pour la tigécycline (2 études), la docycycline (une étude) et la némonoxacine (une étude). Globalement, la lévofloxacine s'est avérée d'une efficacité au moins équivalente à celle de l'autre traitement recommandé comme option de première ligne, par exemple la céftriaxone par voie intraveineuse et/ou le céfuroxime axétil oral plus des macrolides et également l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Le traitement antibiotique est indiqué et généralement instauré de façon empirique, couvrant des organismes typiques avec ou sans organismes atypiques. Le traitement antibiotique peut ensuite être modifié, en fonction des résultats des cultures et de la réponse clinique. Les patients atteints de PC modérée à sévère sont en général hospitalisés. Les bêta-lactamines, macrolides et fluoroquinolones antipneumococciques sont les antibiotiques les plus fréquemment utilisés pour le traitement de la PC, en monothérapie ou en association, selon les risques du patient et la sévérité de la maladie.

Les recommandations pour la PC sont plus complexes que celles pour les autres infections respiratoires, car elles tiennent compte de plusieurs critères, tels que l'âge et/ou les comorbidités, la sévérité de la maladie et la prise en charge des patients en externe ou en interne. Dans les lignes directrices européennes, la lévofloxacine est recommandée comme antibiotique alternatif, avec la possibilité de l'utiliser comme agent de première ligne dans les pays avec un niveau élevé de résistance cliniquement importante aux médicaments de première ligne.

Pour définir de manière plus concise le rôle de la lévofloxacine dans cette indication, le titulaire de l'AMM a initialement proposé la formulation harmonisée suivante pour les comprimés et la solution IV:

Pneumonie communautaire chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires ou nécessitant une hospitalisation, ou en cas de résistance bactérienne connue ou suspectée aux classes d'anti-infectieux couramment utilisées (en fonction des antécédents des patients et des données de résistance nationales et/ou régionales), ou lorsqu'un traitement anti-infectieux antérieur a échoué.

Cette proposition pour une indication restreinte est conforme aux lignes directrices actuelles de l'UE pour le traitement préconisant de ne pas recommander de façon générale des fluoroquinolones comme option de traitement de première ligne. Le titulaire de l'AMM a convenu que la formulation harmonisée pour la lévofloxacine doit également être en concordance avec la formulation d'autres fluoroquinolones. Par conséquent, il a été convenu de reprendre dans les RCP, tant pour les comprimés que pour la solution IV, la mention que Tavanic est indiqué pour le traitement de la PC chez les adultes, uniquement lorsqu'il est considéré que l'utilisation d'agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est inappropriée.

Infektions de la peau et des tissus mous (IPTM)

Cette indication a été approuvée dans tous les EM sauf un, tant pour les comprimés que pour la formulation IV. Elle n'a pas été approuvée dans un EM, parce que dans les études pivots (cinq études) il n'a pas été utilisé de médicament de comparaison conventionnel, et qu'il a également été considéré que pour les IPTM sans complications l'utilisation de fluoroquinolones est jugée inappropriée et que pour les IPTM avec complications, les résultats n'étaient pas clairement en faveur de la lévofloxacine.

Il est noté que les fluoroquinolones, notamment la lévofloxacine, ne sont pas reconnues comme traitement de référence pour les staphylocoques et les streptocoques. «L'étalon or» pour ces agents pathogènes reste la pénicilline (à l'exception du SARM - *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Cependant, la majorité des isolats de SARM sont résistants à la lévofloxacine. Compte tenu de ces considérations et du fait que le nombre limité de lignes directrices disponibles recommandent actuellement les fluoroquinolones uniquement dans des maladies spécifiques et avec complications, par exemple dans les infections polymicrobiennes dues à des organismes Gram négatifs, le titulaire de l'AMM a accepté de modifier la proposition initiale («*Infektions de la peau et des tissus mous, lorsque les agents antibactériens couramment recommandés sont considérés comme inappropriés pour le traitement de ces infections*»), afin de refléter la pratique actuelle selon laquelle la lévofloxacine doit être *indiquée uniquement pour les IPTM avec complications*

comme alternative (c'est-à-dire comme traitement de seconde ligne), lorsque les agents antibactériens recommandés sont considérés comme inappropriés pour le traitement de ces infections.

De plus, la rubrique des mises en garde du RCP mentionne désormais la co-résistance des fluoroquinolones, y compris de la lévofloxacine, au SARM.

Infections des voies urinaires (IVU)

Infections des voies urinaires avec complications (IVUc), y compris la pyélonéphrite (PN)

L'indication IVU avec complications (IVUc), y compris la pyélonéphrite (PN), a été présentée et approuvée dans tous les EM sauf un, dans lequel seule l'indication de *pyélonéphrite aiguë (PNA)* a été approuvée.

Sur la base de l'examen de l'ensemble des données actuellement disponibles, le titulaire de l'AMM a proposé d'harmoniser la formulation pour la lévofloxacine comprimés et solution IV, afin que son utilisation soit recommandée dans la PN et les infections des voies urinaires avec complications, en respectant les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. Il a par ailleurs été accepté qu'il convient de tenir compte des lignes directrices européennes, selon lesquelles les quinolones sont recommandées comme traitement de première ligne uniquement si le taux de résistance de *E. coli* (responsable de 70 à 80 % de toutes les IVU dues à des bactéries Gram négatives) est inférieur à 10 %. Par conséquent, une mise en garde spéciale pour le schéma de résistance aux fluoroquinolones pour *E. coli* est incluse dans la rubrique 4.4 du RCP.

Infections des voies urinaires sans complications (IVUsc)

L'indication IVUsc a été approuvée pour la lévofloxacine comprimés 250 mg dans tous les EM, sauf dans trois EM. L'étude pivot était l'étude LOFBO-UTI-060: une étude multicentrique, en double aveugle et randomisée, visant à comparer la sécurité et l'efficacité de la lévofloxacine orale avec celles de Floxin (ofloxacine) dans le traitement des infections des voies urinaires sans complications chez les femmes.

Cette étude n'incluait que des patientes souffrant de cystite aiguë, pas de pyélonéphrite sans complications, même si cette dernière peut être incluse dans la classification des «IVU sans complications». L'IVUsc étant définie comme étant la survenue d'épisodes de cystite aiguë et de pyélonéphrite aiguë, le titulaire de l'AMM a proposé d'harmoniser cette indication en «cystite sans complications», pour mieux refléter la population de patientes incluses dans l'étude. Un renvoi aux rubriques des mises en garde concernant les schémas de résistance a été accepté.

Prostatite bactérienne chronique

La prostatite bactérienne chronique (ou «prostatite») est une indication approuvée pour la lévofloxacine dans tous les EM, sauf dans deux EM. L'étude pivot était l'étude PCSS-101, une vaste étude d'enregistrement, qui a montré que la lévofloxacine est équivalente à la ciprofloxacine dans des cas bien documentés de prostatite bactérienne chronique et ces données ont depuis lors été complétées par deux études publiées.

Cette indication est approuvée tant pour les comprimés que pour la formulation IV de la lévofloxacine. La formulation dans le RCP harmonisé acceptée pour l'indication de prostatite était la suivante: «Prostatite bactérienne chronique».

Maladie du charbon par inhalation

Cette indication n'est approuvée que dans un seul EM, tant pour les comprimés (pour la prophylaxie après exposition et pour le traitement curatif de la maladie du charbon) que pour la solution IV (pour le traitement curatif), depuis 2001, conformément aux recommandations nationales. Le titulaire de l'AMM a présenté toutes les données disponibles pour cette indication, notamment des données *in vitro*, des données non cliniques, des données pharmacocinétiques et des données publiées par les centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) et il a proposé une indication harmonisée. L'anthrax engageant le pronostic vital, en particulier lorsque la voie d'infection est l'inhalation, la formulation harmonisée suivante a été acceptée:

Comprimés – *Maladie du charbon par inhalation: prophylaxie après exposition et traitement curatif*
Solution IV – *Maladie du charbon par inhalation: traitement curatif*

De plus, il a été convenu d'inclure des précautions d'emploi en cas du traitement de la maladie du charbon, dans la rubrique 4.4, pour ajouter une invitation à se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux relatifs au traitement de la maladie du charbon.

Les indications thérapeutiques harmonisées pour Tavanic, comprimés enrobés 250 mg et 500 mg et solution pour perfusion 5mg/ml, qui ont été acceptées sont les suivantes:

Tavanic, comprimés enrobés 250 mg et 500 mg

Tavanic est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- *Sinusite bactérienne aiguë*
- *Exacerbations aiguës de la bronchite chronique*
- *Pneumonie communautaire*
- *Infections de la peau et des tissus mous avec complications*

Pour les infections susmentionnées, Tavanic doit être utilisé uniquement lorsqu'il est considéré que l'utilisation d'agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est inappropriée.

- *Pyélonéphrite et infections des voies urinaires avec complications (voir rubrique 4.4)*
- *Prostatite bactérienne chronique*
- *Cystite sans complications (voir rubrique 4.4)*
- *Maladie du charbon par inhalation: prophylaxie après exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4)*

Tavanic peut également être utilisé pour terminer un traitement chez les patients chez lesquels il a été observé une amélioration pendant le traitement initial par la lévofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Il convient de respecter les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

Tavanic, solution pour perfusion 5 mg/ml

Tavanic solution pour perfusion est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- *Pneumonie communautaire*
- *Infections de la peau et de tissus mous avec complications*

Pour les infections susmentionnées, Tavanic doit être utilisé uniquement lorsqu'il est considéré que l'utilisation d'agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est inappropriée.

- *Pyélonéphrite et infections des voies urinaires avec complications (voir rubrique 4.4)*
- *Prostatite bactérienne chronique*
- *Maladie du charbon par inhalation: prophylaxie après exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4)*

Il convient de respecter les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Pour la majorité des indications approuvées, la posologie a été globalement harmonisée dans pratiquement tous les EM; le titulaire de l'AMM a proposé les recommandations de posologie suivantes:

- SBA (comprimés uniquement): 500 mg une fois par jour pendant 10 à 14 jours de traitement;
- EABC (comprimés uniquement): 250 à 500 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours;

- PC (comprimés et solution IV): 500 mg une ou deux fois par jour pendant 7 à 14 jours;
- PN et IVUc (comprimés et IV solution): 250 à 500 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours;
- Cystite sans complications (comprimés uniquement): 250 mg une fois par jour pendant 3 jours;
- Prostatite bactérienne chronique (comprimés et solution IV): 500 mg pendant 28 jours;
- IPTMc (comprimés): 250 mg une fois par jour ou 500 mg une ou deux fois par jour pendant 7 à 14 jours;
- IPTMc (solution IV): 500 mg deux fois par jour.

Il n'a été détecté aucune autre divergence dans cette rubrique concernant les populations spéciales: patients insuffisants rénaux et/ou personnes âgées.

La posologie harmonisée inférieure pour l'EABC et pour les IPTMc de 250 mg a fait l'objet de discussions complémentaires au vu du profil pharmacocinétique/pharmacodynamique de la lévofloxacine, de la nature de l'infection et de l'agent bactérien causal le plus probable. À cet égard, il est noté que la posologie de 500 mg une fois par jour par voie orale permet d'atteindre un pic de concentration plasmatique (C_{max}) d'au moins 5 à 6 mg/l, un rapport C_{max}/CMI de 10 à 12 et une ASC d'environ 50 mg.h/l correspondant à un rapport ASC/CMI d'au moins 50 à 100. Ces concentrations assurent une activité bactéricide suffisante contre les souches bactériennes présentant un niveau de sensibilité jusqu'à 0,5 à 1 mg/l. Cela convient pour la plupart des maladies infectieuses (respiratoires et cutanées) figurant dans les listes des indications pour la lévofloxacine. Le rapport C_{max}/CMI de 10 et un rapport ASC/CMI de 100 sont recommandés dans la littérature et représentent une activité bactéricide rapide. Par conséquent, les doses recommandées pour l'EABC et pour les IPTMc ont été modifiées en conséquence, c'est-à-dire que la posologie de 250 mg une fois par jour est supprimée.

D'autres modifications ont été acceptées en ce qui concerne la durée du traitement pour la pyélonéphrite et pour les IVUc, afin qu'elle soit conforme aux recommandations de l'Association européenne d'urologie (EAU) de 2010, préconisant une durée de traitement par la lévofloxacine de 7 à 10 jours pour la pyélonéphrite aiguë sans complications et de 7 à 14 jours (voie IV, puis passage possible à la voie orale) pour les cas sévères (recommandations de l'EAU de 2010).

Rubrique 4.3 – Contre-indications

Les divergences dans cette rubrique concernaient l'utilisation pendant la grossesse et chez les patients présentant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (divergence dans un EM). Il a été accepté de conserver l'utilisation pendant la grossesse dans cette rubrique. En ce qui concerne la contre-indication chez les patients présentant une déficience G6PD, il a été accepté de conserver cette contre-indication relative dans la rubrique des mises en garde du RCP, car elle est approuvée dans tous les EM sauf un.

De plus, cette rubrique du RCP a été actualisée pour refléter le profil de sécurité principal accepté en avril 2011 en tant que résultat de la procédure de partage des tâches relatives aux PSUR.

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe des différences entre les États membres concernant les paragraphes individuels de cette rubrique.

Le profil de sécurité principal (CSP, *Core Safety Profile*) approuvé en tant que résultat de la procédure de partage des tâches relatives aux PSUR finalisé le 1^{er} avril 2011 a été examiné. Les principales différences dans cette rubrique acceptées par le CHMP sont détaillées ci-dessous.

La mise en garde relative à la pneumonie à pneumocoques a été supprimée, car il a été considéré qu'elle était couverte par les informations incluses dans la rubrique 4.1, selon lesquelles la lévofloxacine ne doit être considérée que comme un traitement alternatif dans ces cas. De plus les informations sur le traitement d'association pouvant être nécessaire en cas d'infections nosocomiales dues à *P. aeruginosa* ont été supprimées, car leur inclusion dans cette rubrique est jugée inappropriée. En outre, la formulation induit en erreur, car elle implique que le traitement standard est la monothérapie.

Une mise en garde est ajoutée, concernant la nécessité d'un diagnostic correct de la SBA et de l'EABC avant d'utiliser la lévofloxacine. Comme indiqué ci-dessus, la résistance de *E. coli* aux

fluoroquinolones et la nécessité pour les prescripteurs de tenir compte de la prévalence des résistances locales ont été ajoutées dans cette rubrique.

La précaution d'emploi dans la maladie du charbon par inhalation a été déplacée de la rubrique 5.1 à cette rubrique, pour avertir les prescripteurs de la nécessité de se référer à d'autres recommandations dans ce cas.

La mise en garde relative à la tendinite et à la rupture de tendon a été modifiée, pour indiquer que le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg. Cette modification est fondée sur une analyse nouvellement soumise, montrant que les personnes âgées sont plus sensibles aux lésions des tendons lorsqu'elles reçoivent quotidiennement 1000 mg au lieu de 750 mg, sur des études épidémiologiques, sur le risque supplémentaire que présente le traitement chez les patients insuffisants rénaux sans ajustement de la dose et sur la prise en compte de la plausibilité biologique d'une cytotoxicité des fluoroquinolones en fonction de la dose; ces résultats suggèrent que les posologies de 1000 mg par jour constituent un facteur de risque supplémentaire pour les lésions des tendons.

La mise en garde relative à l'exacerbation de la myasthénie auto-immune (*myasthenia gravis*) incluse dans le CSP a été révisée sur la base de l'examen de sécurité cumulé présenté par le titulaire de l'AMM pendant cette procédure de saisine. Cet examen a montré une association possible dans la classe des fluoroquinolones, en particulier entre l'utilisation de la lévofloxacine et l'exacerbation de la myasthénie auto-immune, bien que la fréquence de déclaration de cet événement reste extrêmement faible.

La mise en garde harmonisée proposée relative à la déficience en G6PD était étayée par une revue de tous les cas de déficience en G6PD présentée par le titulaire de l'AMM et aucune nouvelle information de sécurité n'a été trouvée. Il est recommandé de surveiller les cas d'anémie hémolytique chez ces patients.

Le titulaire de l'AMM a proposé une mise en garde relative aux réactions bulleuses sévères, en raison de la gravité de ces réactions et compte tenu du fait que les éruptions bulleuses figuraient déjà dans la rubrique 4.8 du RCP.

La mise en garde harmonisée concernant la dysglycémie a fait l'objet de nouvelles modifications, au vu des récents cas de coma hypoglycémique rapportés avec des agents fluoroquinolones.

La mise en garde relative à la prévention de la photosensibilisation a été révisée pour renforcer la recommandation de précaution pendant le traitement et les 48 heures qui suivent l'arrêt du traitement.

La mise en garde harmonisée concernant la prolongation de l'intervalle QT a été modifiée conformément à la recommandation actualisée du groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP, datée du 16 avril 2012, relative aux fluoroquinolones et au risque de prolongation de l'intervalle QT.

La mise en garde relative à la surinfection a été modifiée conformément à la formulation standard concernant ce point, incluse dans les IP de tous les agents antibactériens.

La mise en garde concernant les troubles hépatobiliaires a été actualisée pour refléter les éléments de preuve actuels suggérant une relation de cause à effet entre la lévofloxacine et une hépatotoxicité pouvant avoir une issue fatale. La preuve a été apportée par le titulaire de l'AMM, notamment sous forme d'un examen cumulé de tous les cas fatals dus à des troubles hépatobiliaires.

La mise en garde figurant dans le sous-paragraphe «Interférence avec les analyses de laboratoire» a été mise à jour, principalement pour y inclure une phrase sur *M. tuberculosis*, qui est considéré comme étant un critère d'étiquetage de classe et qui est inclus dans la fiche technique de la société CCDS (*Company Core Data Sheet*).

Le titulaire de l'AMM a accepté une nouvelle mise en garde à inclure, relative à la survenue potentielle de troubles de la vision, avec la recommandation que dans ce cas il convient de consulter immédiatement un spécialiste des yeux. Concernant ce point, une étude épidémiologique récemment publiée a révélé un risque augmenté (risque relatif estimé: OR=4,5) de décollement de la rétine pour les fluoroquinolones.

Rubrique 4.6 – Fécondité, grossesse et allaitement

Cette rubrique a fait l'objet de modifications supplémentaires pour indiquer clairement que le traitement par la lévofloxacine est contre-indiqué pendant l'allaitement et pour y inclure des informations sur la fécondité également en concordance avec le document du CHMP intitulé *Ligne directrice relative à l'évaluation des risques des médicaments pour la reproduction humaine et l'allaitement: des données à l'étiquetage, janvier 2009*.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM pour un texte harmonisé concernant cette rubrique. Le CSP a été examiné lors de l'harmonisation des réactions indésirables mentionnées entre les RCP approuvés au niveau national pour Tavanic. Le texte général de classification des fréquences et des réactions indésirables résultant des expériences acquises après mise sur le marché a été clarifié et la fréquence d'un certain nombre d'événements a été révisée. La méthode et l'approche statistique, associées aux données fournies, ont été examinées et le CHMP a considéré que les fréquences estimées étaient appropriées.

Les nouvelles réactions indésirables suivantes ont été ajoutées au cours de la présente procédure:

- *Coma hypoglycémique*, conformément à la version 4 des informations de sécurité de la fiche technique de la société (CCSI, *Company Core Safety Informations*) pour la lévofloxacine, soumise dans le cadre du rapport périodique de pharmacovigilance PSUR 27;
- *Hypertension intracrânienne bénigne*, en concordance avec les récentes modifications d'étiquetage effectuées aux USA pour la lévofloxacine en avril 2012; ces cas doivent être étroitement surveillés et faire l'objet d'une nouvelle discussion dans de futurs PSUR;
- «*Palpitations*» et «*Tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque*», étayées par des données issues d'essais cliniques et par des données recueillies après mise sur le marché, fournies par le titulaire de l'AMM;
- *Rupture de ligaments*, conformément à un examen présenté par le titulaire de l'AMM, au cours duquel a été identifiée une possible relation de cause à effet dans certains cas sans autres explications, associée à une plausibilité biologique.

De plus, les informations sur l'hépatotoxicité ont été complétées pour refléter le fait que les cas rapportés de jaunisse et de lésion sévère du foie sous lévofloxacine comprennent des cas avec une insuffisance hépatique aiguë *fatale*, principalement chez des patients souffrant de graves maladies sous-jacentes.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP a pris note de la proposition du titulaire de l'AMM pour cette rubrique et a également accepté plusieurs révisions. En particulier, le tableau des concentrations critiques de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) et le tableau des espèces sensibles ont été révisés, à savoir que l'inclusion de *Bacteroides spp.* autres que *B. fragilis* a été supprimée, en raison de leur sensibilité naturelle moyenne à la lévofloxacine. Les informations de l'EUCAST ont été mises en concordance avec les recommandations actuelles de l'EUCAST. En conclusion, le CHMP a adopté une formulation harmonisée pour la rubrique 5.1.

Autres rubriques du RCP

Il a été demandé au titulaire de l'AMM d'évaluer toutes les autres rubriques des RCP approuvées au niveau national, de proposer des modifications appropriées du texte en cas de divergences et de résumer, dans certains cas, les informations déjà incluses dans ces rubriques (par exemple, dans la rubrique 5.2 du RCP, les informations sur la distribution dans les tissus ont été résumées).

Notice

Suite à toutes les modifications apportées au RCP, plusieurs points correspondants ont été changés également dans la notice. La formulation finale de la notice a été acceptée par le CHMP. Étant donné l'étendue de l'harmonisation de la notice, il a été convenu de présenter un test de lisibilité de la notice, après l'adoption de la présente procédure de saisine.

MODULE 3 – QUALITE

Le titulaire de l'AMM a soumis une proposition d'harmonisation du Module qualité. Des informations relatives au développement, à la fabrication et au contrôle des comprimés enrobés et de la solution pour perfusion ont été présentées d'une manière satisfaisante. Les résultats des tests effectués indiquent une cohérence et une uniformité satisfaisantes des caractéristiques de qualité importantes, qui permettent à leur tour de conclure que les produits devraient présenter des performances satisfaisantes et uniformes en clinique.

Sur la base de l'examen des données, le CHMP a adopté un Module 3 harmonisé.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

En conclusion, se fondant sur l'évaluation de la proposition et des réponses du titulaire de l'AMM et suite aux discussions qu'il a menées, le CHMP a adopté des ensembles harmonisés de documents d'informations sur le produit pour les comprimés enrobés et la solution pour perfusion de Tavanic et noms associés, en tenant compte des formes pharmaceutiques. En particulier, les indications et les recommandations de posologie qui y sont associées ont été harmonisées.

Un Module 3 harmonisé a également été adopté. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Tavanic et noms associés est favorable et que les documents harmonisés d'informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE;
- le comité a considéré les divergences identifiées pour Tavanic et noms associés concernant les rubriques relatives aux indications thérapeutiques, à la posologie et au mode d'administration, ainsi que les autres rubriques des RCP;
- le comité a passé en revue les données présentées par le titulaire de l'AMM issues des études cliniques existantes, les données de pharmacovigilance et la littérature publiée, justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, proposée par les titulaires des AMM,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Tavanic et noms associés (voir Annexe I).