

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Tavanic e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Tavanic (levofloxacina) è un agente antibatterico sintetico della classe dei fluorochinolonici ed è un S(-)-enantiomero del medicinale racemico ofloxacina. In qualità di agente antibatterico fluorochinolonomico inibisce la sintesi del DNA agendo sul complesso DNA-DNA-girasi e topoisomerasi IV.

Levofloxacina ha un ampio spettro antibatterico *in vitro* che include organismi Gram-positivi come *Streptococcus pneumoniae*, indipendentemente dal fenotipo di resistenza, *Staphylococcus aureus* e *Streptococci spp.* suscettibili alla meticillina, batteri Gram-negativi fastidiosi come *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Enterobacteriaceae* come *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* e organismi responsabili di infezioni atipiche come *Legionella*, *Mycoplasma* e *Chlamydophila*. Quindi, levofloxacina è attiva contro una gamma diversificata di patogeni causativi comuni di sinusite, esacerbazione acuta di bronchite cronica (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB), polmonite acquisita in comunità (community-acquired pneumonia, CAP), infezioni del tratto urinario (urinary tract infections, UTI) e infezioni della cute e dei tessuti molli (skin and soft tissue infections, SSTI).

Levofloxacina è attualmente indicata negli adulti per il trattamento di infezioni del tratto respiratorio (respiratory tract infections, RTI), SSTI, UTI complicate e non complicate e prostatite batterica cronica (chronic bacterial prostatitis, CBP). Levofloxacina è anche indicata in alcune indicazioni atipiche come uroespsi, infezioni digestive ed epatobiliari, trattamento curativo dell'antrace e polmonite acquisita in ospedale (hospital-acquired pneumonia, HAP). In questa procedura di armonizzazione il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (marketing authorisation holder, MAH) ha rivendicato indicazioni per RTI (imitate), SSTI, UTI complicate e non complicate, prostatite batterica cronica e trattamento dell'antrace.

Nel mondo, levofloxacina è stata approvata per la prima volta nel 1993 in Giappone e successivamente negli Stati Uniti nel 1996. Nella UE l'approvazione per levofloxacina fu concessa per la prima volta nel Regno Unito nel 1997 e successivamente in altri undici Stati membri: Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Germania, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo e Spagna attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (mutual recognition procedure, MRP) con il Regno Unito come Stato membro di riferimento. Tavanic è anche approvato a livello nazionale in altri tredici Stati membri: Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Grecia, Ungheria, Lituania, Malta, Polonia, Slovacchia, Slovenia e Svezia.

Tavanic è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film (250 mg e 500 mg) e sotto forma di soluzione per infusione (5mg/ml in presentazioni da 250 mg/50 ml e 500 mg/100 ml). Un dosaggio di 750 mg in compresse rivestite con film e come soluzione per infusione di 750 mg/150 ml è stato approvato in alcuni Stati membri. Questo dosaggio e questa presentazione erano associati alle indicazioni per HAP che il MAH non ha richiesto in questa procedura di armonizzazione. Nel corso della procedura di deferimento, il MAH ha ritirato volontariamente l'autorizzazione all'immissione in commercio (marketing authorisation, MA) per le compresse rivestite con film da 750 mg e ha modificato i termini delle MA per la soluzione per infusione in modo da rimuovere la presentazione da 150 ml. Il risultato di questa procedura di deferimento, quindi, non include alcuna valutazione di levofloxacina 750 mg.

A causa della combinazione di MRP e MA concesse a livello nazionale, sono state identificate alcune informazioni divergenti nelle informazioni sul prodotto (product information, PI) per Tavanic. Di conseguenza, Tavanic è stato incluso nell'elenco di prodotti per l'armonizzazione delle PI, stilato dal gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata (medicinali per uso umano) ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche. A causa delle divergenti decisioni nazionali prese dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione del suddetto prodotto (e sue denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato al segretariato del CHMP (comitato per i medicinali per uso umano, CHMP)/dell'EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per risolvere le divergenze tra le PI autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzare le PI divergenti in tutta l'Unione europea.

L'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Summary of product characteristics, SPC) ha preso in considerazione tutte le relative linee direttive terapeutiche e normative della UE. La proposta presentata dal MAH ha ripreso le informazioni scientifiche più recenti, tra cui le informazioni fondamentali sulla sicurezza (armonizzazione dei paragrafi sulla sicurezza del Riassunto delle caratteristiche del prodotto: da 4.3 a 4.9) concordate ad aprile 2011 in esito alla procedura di

condivisione del lavoro relativo al rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR), i recenti esami della sicurezza dei fluorochinoloni e i nuovi dati mondiali sulla sicurezza di fluorochinolone.

Di seguito sono riassunti i punti principali discussi per l'armonizzazione dei diversi paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPC).

Paragrafo 4.1 – Indicazione terapeutiche

Infezioni del tratto respiratorio (RTI)

Levofloxacina è approvata nelle tre indicazioni RTI più comuni: sinusite batterica acuta (acute bacterial sinusitis, ABS), esacerbazione acuta di bronchite cronica (AECB) e polmonite acquisita in comunità (CAP). I patogeni più importanti in queste indicazioni sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae* con l'aggiunta di batteri intracellulari/atipici per CAP. Anche la polmonite acquisita in ospedale (HAP) è una RTI per la quale levofloxacina è stata approvata in due Stati membri e per la quale il MAH non chiede il mantenimento dell'autorizzazione, come riassunto più avanti.

Sinusite batterica acuta (ABS)

Questa indicazione è approvata per levofloxacina compresse in tutti gli Stati membri individuati in precedenza a livello nazionale o attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) con l'eccezione di uno Stato membro.

Tutti i SmPC della MRP riportano "sinusite batterica acuta" nel paragrafo sulle indicazioni e inoltre specificano "(adeguatamente diagnosticata in riferimento alle linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie)". Tre studi cardine hanno supportato questa indicazione, concessa nell'UE sin dal 1997. La maggiore obiezione che impedisce l'approvazione di questa indicazione in uno Stato membro era il criterio dei raggi X a sostegno della diagnosi clinica della sinusite, che non era definito con chiarezza in uno degli studi.

Da allora si sono aggiunti altri cinque studi condotti dal MAH. Nella pratica clinica, gli antibiotici prescritti più di frequente per la sinusite sono beta-lattamici (amoxicillina con o senza acido clavulanico, cefalosporine orali di seconda e terza generazione), macrolidi e fluorochinoloni antipneumococcici. Il ruolo dei macrolidi, però, è drasticamente diminuito in molti Paesi a causa dell'accresciuto livello di resistenza dello *S. pneumoniae*. Le attuali linee direttive di trattamento di solito raccomandano fluorochinoloni antipneumococcici per ABS severa o nel caso il precedente trattamento sia fallito o per infezioni in cui siano presenti pneumococchi resistenti.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, tenendo in considerazione le attuali linee direttive per il trattamento e anche tenendo conto dell'attuale dicitura del SmPC per altri prodotti a base di fluorochinolone per quanto riguarda questa indicazione, il MAH ha proposto la seguente dicitura limitata:

Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata secondo le linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie) in casi severi a rischio di complicanze (come frontale, sfenoidale, etmoidale o pansinusite) o nel caso di resistenza batterica nota o sospetta a classi di antinfettivi comunemente utilizzati (secondo la storia dei pazienti o i dati nazionali e/o regionali sulla resistenza) o se il precedente trattamento antinfettivo è fallito.

Una considerazione generale di cui tener conto è che ABS è in genere un'infezione non severa associata ad alti tassi di guarigione spontanea (90%). Dati gli alti tassi di guarigione spontanea in questo tipo di infezione, i dati che dimostrano la superiorità rispetto a placebo o medicinali di confronto in ABS più severa sono considerati prerequisiti per poter superare i molti rischi e per tenere positivo il rapporto benefici e rischi solo in situazioni in cui i beta-lattamici, la doxiciclina o i macrolidi non possono essere utilizzati per qualche motivo o hanno fallito. I suddetti studi non permettono di superare questo problema perché non è stato condotto alcuno studio controllato da placebo. Il comitato ha notato che, per un altro agente fluorochinolonomico, uno studio controllato da placebo non è stato in grado di dimostrare la superiorità rispetto al placebo in termini di risposta clinica.

Pertanto, sulla base di dati sull'efficacia forniti dal MAH per ABS, considerazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche e l'ampio profilo di rischio di levofloxacina, è stato concordato che la dicitura per l'indicazione per ABS debba essere in linea con la dicitura concordata per altri agenti fluorochinolonici.

Il MAH ha concordato che Tavanic compresse rivestite con film sia indicato per il trattamento di ABS negli adulti solo quando si considera non appropriato l'uso di agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

Esacerbazione acuta di bronchite cronica (AECB)

Questa indicazione è stata approvata per levofloxacina compresse in tutti gli Stati membri identificati in precedenza a livello nazionale o attraverso MRP. Ci sono stati tre studi cardine a supporto di questa indicazione. Si sono resi disponibili altri nove studi (e una ri-analisi dei dati derivati dagli studi della registrazione). Levofloxacina è stata studiata in grandi sperimentazioni controllate su AECB con un comparatore attivo ma non è stato condotto alcuno studio controllato da placebo. Sebbene levofloxacina non sia considerata il farmaco di scelta per il trattamento di AECB, essa si raccomanda come una delle possibili alternative per il trattamento in caso di frequenti esacerbazioni e in caso di severa broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Beta-lattamici, macrolidi e fluorochinoloni sono gli antibiotici più comunemente utilizzati per il trattamento di AECB. I fluorochinoloni sono particolarmente utili in casi gravi grazie alla loro copertura degli organismi Gram-negativi nonché dei più comuni *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

Le linee direttive della European Respiratory Society (ERS, 2005) propongono levofloxacina come antibiotico alternativo per il trattamento sia di AECB acquisita in ospedale sia di AECB acquisita in comunità senza alcun fattore di rischio per *P. aeruginosa*. In questo caso "alternativo" è definito come: da usare in caso di ipersensibilità al farmaco preferito o di diffusa prevalenza di resistenza clinicamente rilevante nella popolazione oggetto del trattamento.

La European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) approva le linee direttive per il trattamento di infezioni del tratto respiratorio inferiore negli adulti che stabiliscono i chinoloni come trattamento di seconda scelta in caso di resistenza degli pneumococchi clinicamente rilevante contro amoxicillina e tetracicline o di importante intolleranza.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, tenendo in considerazione le attuali linee direttive per il trattamento e anche tenendo conto dell'attuale dicitura del SmPC per altri prodotti a base di fluorochinolone per quanto riguarda questa indicazione, il MAH ha proposto la seguente dicitura restrittiva:

Esacerbazioni batteriche acute della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata secondo le linee guida nazionali e/o locali sul trattamento delle infezioni delle vie respiratorie) in pazienti con severa BPCO sottostante e/o altri fattori di rischio o nel caso di resistenza batterica nota o sospetta a classi di antinfettivi comunemente utilizzate (secondo la storia dei pazienti o i dati nazionali e/o regionali sulla resistenza) o se il precedente trattamento antinfettivo è fallito.

Si è ritenuto che la dicitura dell'indicazione armonizzata proposta riflettesse meglio le attuali raccomandazioni complessive europee per il trattamento. Considerando però che AECB può essere un'infezione meno severa, con un alto tasso di risoluzione spontanea per cui si possono trovare batteri solo nel 50% di tutte le esacerbazioni e per meglio riflettere le linee direttive attuali per il trattamento, la seguente dicitura è stata accettata dal MAH per un'armonizzazione nell'UE:

Tavanic compresse rivestite con film è indicato per il trattamento di AECB negli adulti solo quando si considera non appropriato l'uso di agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

Polmonite acquisita in comunità (CAP)

Questa indicazione è stata approvata in tutti gli Stati membri sulla base di quattro studi cardine. L'indicazione per CAP è approvata sia per levofloxacina in compresse sia per la formulazione endovenosa. Sin dall'approvazione di questa indicazione nell'UE, si sono resi disponibili ventidue studi aggiuntivi

incluse 4 recenti sperimentazioni di levofloxacina usata come comparatore *rispetto* a tigeciclina (2 studi), doxiciclina (uno studio) e nemonoxacina (uno studio). Nel complesso levofloxacina ha dimostrato di essere almeno tanto efficace quanto altri trattamenti raccomandati come opzioni di prima linea per es. ceftriaxone endovenosa e/o cefuroxime axetil orale più macrolidi e anche rispetto ad amoxicillina/acido clavulanico.

La terapia antibiotica è indicata e, di solito, inizia empiricamente, con copertura degli organismi tipici con o senza organismi atipici. La terapia antibiotica può essere successivamente modificata alla luce dei risultati della coltura e della risposta clinica. Pazienti affetti da CAP da moderata a grave sono di solito ospedalizzati. Beta-lattamici, macrolidi e fluorochinoloni antipneumococcici sono gli antibiotici usati più comunemente per il trattamento di CAP, come monoterapia o in combinazione, a seconda dei rischi del paziente e della gravità della malattia.

Le linee direttive per CAP sono più complesse rispetto a quelle di altre infezioni respiratorie perché tengono conto di diversi criteri come età e/o comorbilità, severità della malattia e trattamento di pazienti ambulatoriali o ricoverati. Nelle linee direttive europee, levofloxacina è raccomandata come antibiotico alternativo con la possibilità di uso come agente di prima linea in Paesi con un alto livello di resistenza clinicamente rilevante ai farmaci di prima linea.

Per definire in modo più conciso il ruolo di levofloxacina in questa indicazione, il MAH inizialmente ha proposto la seguente dicitura armonizzata per le compresse e la soluzione endovenosa:

Polmonite acquisita in comunità in pazienti con ulteriori fattori di rischio o che hanno bisogno di ospedalizzazione o nel caso di resistenza batterica nota o sospetta a classi di antinfettivi comunemente utilizzati (secondo la storia dei pazienti o i dati nazionali e /o regionali sulla resistenza) o se il precedente trattamento antinfettivo è fallito.

Questa proposta di indicazione limitata è in linea con le attuali linee direttive dell'UE per il trattamento secondo cui i fluorochinoloni non sono raccomandati come opzione di trattamento di prima linea. Il MAH ha accettato che anche la dicitura armonizzata per levofloxacina debba essere in linea con la dicitura per altri fluorochinoloni. Pertanto è stato accettato che i SmPC sia di Tavanic compresse sia della formulazione endovenosa riflettano che Tavanic è indicato per il trattamento di CAP in adulti solo quando si considera non appropriato l'uso di agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

Infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)

Questa indicazione è stata approvata in tutti gli Stati membri sia nella formulazione in compresse sia nella formulazione endovenosa, con l'eccezione di uno Stato membro. Questa indicazione non è stata approvata in uno Stato membro perché gli studi cardine (cinque studi) non avevano utilizzato un comparatore convenzionale anche tenendo in considerazione che per SSTI non complicate l'uso dei fluorochinoloni non è considerato appropriato e per SSTI complicate i risultati non erano chiaramente a favore di levofloxacina.

Va notato che i fluorochinoloni, inclusa levofloxacina, non sono riconosciuti come trattamento di riferimento per stafilococchi e streptococchi. Lo standard di riferimento (*gold standard*) per questi patogeni resta la penicillina, ad eccezione dello Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA, Methicillin-resistant *staphylococcus aureus*). La maggior parte degli isolati di MRSA, però, è resistente a levofloxacina. Tenendo conto di queste considerazioni e del fatto che il numero limitato di linee direttive attualmente disponibili raccomanda i fluorochinoloni solo in condizioni specifiche e complicate, per es. infezioni polimicrobiche con la presenza di organismi Gram-negativi, il MAH ha accettato di emendare la proposta iniziale per (*"infezioni della cute e dei tessuti molli quando gli agenti antibatterici comunemente raccomandati sono considerati inappropriati per il trattamento di questa infezione"*) in modo da riflettere la pratica corrente secondo cui levofloxacina deve essere indicata solo per *SSTI complicate come alternativa (cioè trattamento di seconda linea)* quando gli agenti antibatterici raccomandati sono considerati inappropriati per il trattamento di questa infezione.

Inoltre, il paragrafo sulle avvertenze del SmPC ora fa riferimento alla co-resistenza a MRSA dei fluorochinoloni inclusa levofloxacina.

Infezioni del tratto urinario (UTI)

Infezioni complicate del tratto urinario (Complicated urinary tract infections, cUTI) inclusa pieolonefrite (pyelonephritis, PN)

UTI complicate (cUTI) compresa pieolonefrite (PN) sono state presentate e approvate in tutti gli Stati membri dell'UE tranne uno in cui è stata approvata solo l'indicazione per *pieolonefrite acuta (acute pyelonephritis, APN)*.

Sulla base dell'esame di tutti i dati attualmente disponibili, il MAH ha proposto di armonizzare la dicitura per levofloxacina compresse e soluzione endovenosa da raccomandare in PN e infezioni complicate del tratto urinario tenendo in considerazione gli orientamenti ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici. È stato inoltre accettato di tenere in considerazione le linee direttive europee secondo le quali i chinoloni sono raccomandati come terapia di prima linea solo se il tasso di resistenza per *E. coli* (responsabile del 70-80% di tutte le UTI causate da Gram-negativi) è al di sotto del 10%. Pertanto nel paragrafo 4.4 del SmPC è inclusa una specifica avvertenza sul pattern di resistenza dei fluorochinoloni a *E. coli*.

Infezioni non complicate del tratto urinario (Uncomplicated urinary tract infections, uUTI)

L'indicazione per UTi non complicate è stata approvata per compresse da 250 mg di levofloxacina in tutti gli Stati membri tranne tre. Lo studio cardine è stato LOFBO-UTI-060: uno studio multicentro, in doppio cieco, randomizzato per confrontare la sicurezza e l'efficacia di levofloxacina orale con quella di Floxin (ofloxacina) nel trattamento di infezioni non complicate del tratto urinario nelle donne.

Questo studio ha incluso solo donne con cistite acuta e non quelle con pielonefrite non complicata, anche se quest'ultima potrebbe essere inclusa nella classificazione di "UTI non complicate". Poiché uUTI è definita come presenza di episodi di cistite acuta e pielonefrite acuta, il MAH ha proposto di armonizzare questa indicazione per "cistite non complicata" in modo da riflettere meglio la popolazione di pazienti inclusa nello studio. È stato accettato un riferimento incrociato nel paragrafo delle avvertenze per quanto riguarda i pattern di resistenza.

Prostatite batterica cronica

La prostatite batterica cronica (o "prostatite") è una indicazione approvata per levofloxacina in tutti gli Stati membri con l'eccezione di due. Lo studio cardine è stato CAPSS-101, un grande studio di registro che ha dimostrato che levofloxacina è equivalente a ciprofloxacin in prostatite batterica cronica ben documentata e da allora questi studi sono stati supportati da due studi pubblicati.

L'indicazione è approvata sia per la formulazione di levofloxacina in compresse che in quella endovenosa. La dicitura accettata nell'SmPC armonizzato per l'indicazione per la prostatite è stata: "Prostatite batterica cronica".

Antrace inalatorio

Questa indicazione fu approvata solo in uno Stato membro sia per le compresse (per profilassi post-esposizione e trattamento curativo dell'antrace) sia per la soluzione endovenosa a partire dal 2011 secondo le raccomandazioni nazionali. Il MAH ha fornito tutti i dati disponibili per questa indicazione e cioè dati *in vitro*, dati non clinici, dati farmacocinetici e dati pubblicati dai centri degli Stati Uniti per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC) e ha proposto un'indicazione armonizzata. Poiché l'antrace è potenzialmente letale, specialmente quando la via d'infezione è l'inalazione, è stata accettata la seguente dicitura armonizzata per:

Compresse – *antrace inalatorio: profilassi post-esposizione e trattamento curativo*
Soluzione endovenosa – *antrace inalatorio: trattamento curativo*

È stato inoltre accettato di includere nel paragrafo 4.4 precauzioni di impiego nel caso di trattamento di antrace in modo da comprendere il riferimento per consultazione ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali.

Le indicazioni terapeutiche armonizzate accettate per Tavanic compresse rivestite con film 250 mg e 500 mg e per soluzione per infusione 5 mg/ml sono:

Tavanic, compresse rivestite con film, 250 mg e 500 mg

Tavanic è indicato in adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- *Sinusite batterica acuta*
- *Esacerbazioni acute di bronchite cronica*
- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli*

Per le suddette infezioni Tavanic deve essere usato solo quando si considera non appropriato l'uso di agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

- *Pielonefrite e infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4)*
- *Prostatite batterica cronica*
- *Cistite non complicata (vedere paragrafo 4.4)*
- *Antrace inalatorio: profilassi post-esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4)*

Tavanic può essere usato per completare un ciclo di terapia in pazienti che hanno dimostrato un miglioramento durante il trattamento iniziale con levofloxacina per via endovenosa.

Devono essere tenuti in considerazione gli orientamenti ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

Tavanic, soluzione per infusione, 5 mg/ml

Tavanic soluzione per infusione è indicato in adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- *Polmonite acquisita in comunità*
- *Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli*

Per le suddette infezioni Tavanic deve essere usato solo quando si considera non appropriato l'uso di agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di queste infezioni.

- *Pielonefrite e infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4)*
- *Prostatite batterica cronica*
- *Antrace inalatorio: profilassi post-esposizione e trattamento curativo (vedere paragrafo 4.4).*

Devono essere tenuti in considerazione gli orientamenti ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Per la maggior parte delle indicazioni approvate, la posologia è stata complessivamente armonizzata praticamente in tutti gli Stati membri; il MAH ha proposto le seguenti raccomandazioni per il dosaggio:

- ABS (solo compresse): 500 mg una volta al giorno per 10-14 giorni di trattamento;
- AECB (solo compresse): 250 – 500 mg una volta al giorno per 7-10 giorni;
- CAP (compresse e soluzione endovenosa): 500 mg una o due volte al giorno per 7-14 giorni;
- PN e cUTI (compresse e soluzione endovenosa): 250 – 500 mg una volta al giorno per 7-10 giorni;
- Cistite non complicata (solo compresse): 250 mg una volta al giorno per 3 giorni;
- Prostatite batterica cronica (compresse e soluzione endovenosa): 500 mg per 28 giorni;
- cSSTI (compresse): 250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno per 7-14 giorni;
- cSSTI (soluzione endovenosa): 500 mg due volte al giorno.

Non è stata rilevata alcun'altra discrepanza in questo paragrafo per quanto riguarda popolazioni speciali: compromissione della funzione renale e/o anziani.

Il dosaggio minimo armonizzato proposto per AECB e per cSSTI di 250 mg è stato ulteriormente discusso alla luce del profilo farmacocinetico/farmacodinamico di levofloxacinina, della natura dell'infezione e dell'agente batterico causativo più probabile. A tal proposito si nota che la dose da 500 mg somministrata una volta al giorno per via orale consente di raggiungere la concentrazione plasmatica di picco (plasmatic peak concentration, Cmax) di 5-6 mg/l e un rapporto Cmax/MIC (Concentrazione minima inibente, Minimum bactericidal concentration, MIC) di 10-12 e un'area sotto la curva (Area Under Curve, AUC) di circa 50 mg.h/l corrispondente a un rapporto AUC/MIC di 50-100. Queste concentrazioni assicurano sufficiente attività battericida su ceppi batterici con livelli di sensibilità fino a 0,5-1 mg/l. Questo è adeguato per la maggior parte delle malattie infettive (respiratorie e cutanee) elencate nelle indicazioni di levofloxacinina. Il rapporto Cmax/MIC di 10 e un rapporto AUC/MIC di 100 sono raccomandati in letteratura come quelli che rappresentano un'attività battericida rapida. Pertanto il dosaggio raccomandato per AECB e per cSSTI è stato emendato di conseguenza, cioè 250 mg una volta al giorno è eliminato.

È stato accettato un ulteriore emendamento per quanto riguarda la durata del trattamento per pielonefrite e per cUTI in modo che sia in linea con le linee direttive 2010 dell'Associazione europea di urologia (European Association of Urology, EAU) per una durata del trattamento con levofloxacinina di 7-10 giorni per pielonefrite acuta non complicata e di 7-14 giorni (endovena seguita da possibile passaggio a trattamento orale) per casi gravi (linee direttive EAU 2010).

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

Le discrepanze in questo paragrafo riguardavano l'uso in gravidanza e in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) (divergenza in uno Stato membro). È stato accettato di mantenere l'uso durante la gravidanza in questo paragrafo. Per quanto riguarda la controindicazione in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD), è stato accettato di tenere questa relativa controindicazione nel paragrafo avvertenze del SmPC perché è stata accettata in tutti gli Stati membri tranne uno.

Inoltre, questo paragrafo del SmPC è stato aggiornato in modo da riflettere il profilo di sicurezza principale concordato ad aprile 2011 come risultato della procedura di condivisione del lavoro del PSUR.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ci sono differenze tra gli Stati membri per quanto riguarda le singole parti di questo paragrafo. Si è tenuto in considerazione il profilo di sicurezza fondamentale (Core Safety Profile, CSP) approvato in esito alla procedura di condivisione del lavoro del PSUR finalizzata il 1º aprile 2011. Le principali differenze di questo paragrafo accettate dal CHMP sono elencate di seguito.

L'avvertenza sulla polmonite da pneumococco è stata eliminata poiché si è ritenuto che fosse coperta dalle informazioni incluse nel paragrafo 4.1 secondo cui in tali casi levofloxacinina deve essere considerata solo come trattamento alternativo. Inoltre, sono state eliminate le informazioni sul trattamento in combinazione che può essere necessario nel caso di infezioni ospedaliere provocate da *P. aeruginosa* poiché non fu considerato appropriato includerle in questo paragrafo. Inoltre, la dicitura è fuorviante perché implica che il trattamento standard sia in monoterapia.

Viene aggiunta una avvertenza sulla necessità di avere un'adeguata diagnosi di ABS e AECB prima dell'uso di levofloxacinina. Come suddetto, in questo paragrafo sono state incluse la resistenza di *E.coli* ai fluorochinoloni e la necessità che i prescrittori considerino la prevalenza locale della resistenza.

Le precauzioni di impiego in antrace inalatorio sono state spostate dal paragrafo 5.1 a questo paragrafo per avvertire i prescrittori della necessità di far riferimento a ulteriori orientamenti in questa situazione.

L'avvertenza per tendinite e rottura dei tendini è stata emendata in modo da affermare che il rischio di tendinite e rottura dei tendini aumenta in pazienti che ricevono dosi quotidiane di 1000 mg. Questo emendamento si basa su un'analisi recentemente presentata secondo cui gli anziani sono più vulnerabili a lesioni dei tendini se ricevono dosi giornaliere di 1000 mg rispetto a 750 mg, studi epidemiologici, ulteriori rischi in pazienti con compromissione renale senza aggiustamento della dose e tenendo conto della plausibilità biologica della citotossicità dose dipendente dei fluorochinoloni; questi risultati suggeriscono che dosaggi di 1000 mg al giorno sono un ulteriore fattore di rischio per lesioni ai tendini.

Le avvertenze sull'aggravamento della *myasthenia gravis* incluse nel CSP sono state riviste sulla base dell'esame cumulativo della sicurezza presentato dal MAH durante questa procedura di deferimento. Questo esame ha dimostrato la possibile associazione entro la classe di fluorochinoloni specificamente tra l'uso di levofloxacina e l'aggravamento della *myasthenia gravis* sebbene il numero di segnalazioni per questo evento resti estremamente basso.

L'avvertenza armonizzata proposta sul deficit di G-6-PD è stata supportata da un esame presentato dal MAH su tutti i casi di G6PD e non è stata trovata alcuna nuova informazione sulla sicurezza. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio dei casi di anemia emolitica.

Un'avvertenza per gravi reazioni bollose è stata proposta dal MHA a causa della gravità di queste reazioni e tenendo conto del fatto che eruzioni bollose sono state già incluse nel paragrafo 4.8 del SmPC.

L'avvertenza armonizzata sulla disglicemia è stata ulteriormente armonizzata alla luce dei casi recentemente riportati di coma ipoglicemico con agenti fluorochinolonici.

L'avvertenza sulla prevenzione della fotosensibilizzazione è stata rivista per raccomandare ulteriori precauzioni durante il trattamento e per 48 ore dopo l'interruzione del trattamento.

L'avvertenza armonizzata sul prolungamento dell'intervallo QT è stata emendata in linea con le raccomandazioni aggiornate da parte del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza del CHMP del 16 aprile 2012 con riferimento a fluorochinoloni e rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

L'avvertenza sulla superinfezione è stata emendata in linea con la dicitura standard su questo punto inclusa nelle PI per tutti gli agenti antibatterici.

L'avvertenza sui disturbi epatobiliari è stata aggiornata in modo da riflettere le evidenze correnti che suggeriscono un rapporto di causa tra levofloxacina ed epatotossicità che potrebbe avere come risultato un esito letale. L'evidenza è stata fornita dal MAH assieme a un esame cumulativo di tutti i casi letali dovuti a disturbi epatobiliari.

L'avvertenza al sottotitolo "Interferenza con test di laboratorio" è stata aggiornata principalmente in modo da includere la frase sulla *M. tuberculosis* che è considerata etichettatura della classe e che è inclusa nel documento dell'azienda che contiene tutte le informazioni relative al farmaco (Company Core Data Sheet, CCDS).

Il MAH ha accettato di includere una nuova avvertenza sul potenziale verificarsi di disturbi visivi e sul fatto che, in tali casi, debba essere immediatamente consultato un oculista. A tal proposito uno studio epidemiologico recentemente pubblicato ha rivelato un aumentato rischio (*OR* 4.5) di distacco della retina con i fluorochinoloni.

Paragrafo 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo paragrafo è stato ulteriormente emendato per indicare chiaramente che il trattamento con levofloxacina è controindicato durante l'allattamento al seno e per includere informazioni sulla fertilità anche in linea con le *linee direttive del CHMP sulla valutazione del rischio di medicinali sulla riproduzione umana e l'allattamento: dai dati all'etichettatura, gennaio 2009*.

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH per un testo armonizzato per questo paragrafo. Si è tenuto conto del CSP nell'armonizzazione delle reazioni avverse elencate tra i SmPC nazionali di Tavanic. Sono stati chiariti il testo generale della classificazione delle frequenze e delle reazioni avverse ottenute da esperienze post-immissione in commercio ed è stata rivista la frequenza di un certo numero di eventi. Sono stati rivisti il metodo e l'approccio statistico assieme ai dati forniti e il CHMP ha considerato che la frequenza stimata era appropriata.

Durante questa procedura sono state aggiunte le seguenti nuove reazioni avverse:

- *Coma ipoglicemico*, in linea con la versione 4 delle informazioni fondamentali fornite dall'impresa in materia di sicurezza (Company core safety information, CCSI) per levofloxacina presentato come parte del PSUR 27;
- *Ipertensione endocranica benigna*, in linea con le recenti modifiche all'etichettatura apportate negli Stati Uniti ad aprile 2012 per levofloxacina. Questi casi devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio ed essere ulteriormente discussi in futuri PSUR.
- *"Palpitazioni" e "tachicardia ventricolare che potrebbe provocare un arresto cardiaco"* supportate da dati di studi clinici e dati post-immissione in commercio presentati dal MAH;
- *Rottura dei legamenti*, in linea con un esame fornito dal MAH in cui è stato identificato un possibile rapporto causale in alcuni casi senza spiegazioni alternative in combinazione con plausibilità biologica.

Inoltre, le informazioni sulla hepatotoxicità sono state completate per riferire che i casi riportati di ittero e lesioni epatiche severe con levofloxacina comprendono casi di insufficienza epatica acuta *letale*, principalmente in pazienti con gravi patologie di base.

Paragrafo 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH in relazione a questo paragrafo e ha accettato un ulteriore numero di revisioni. In particolare, sono state riviste la tabella dei *breakpoint* (valori limite) del comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) e la tabella delle specie suscettibili. È stata cioè rimossa l'inclusione di *bacteroides sp.* diversi da *B. fragilis* a causa della naturale suscettibilità intermedia a levofloxacina. Le informazioni EUCAST furono allineate con le attuali raccomandazioni EUCAST. In conclusione, il CHMP ha adottato una dicitura armonizzata per il paragrafo 5.1.

Altri paragrafi del SPC

Al MAH è stato chiesto di valutare tutti gli altri paragrafi del SPC approvati a livello nazionale, di suggerire le modifiche appropriate nel testo laddove esistono divergenze e, in alcuni casi, di riassumere le informazioni già incluse in questi paragrafi (ad esempio nel paragrafo 5.2 del SmPC sono state riassunte le informazioni sulla distribuzione nei tessuti).

Foglio illustrativo

Facendo seguito a tutte le modifiche del SPC ci sono diverse modifiche corrispondenti nel foglio illustrativo. La dicitura finale del foglio illustrativo è stata accettata dal CHMP. Considerando il grado di armonizzazione del foglio illustrativo è stato accettato di presentare un test di leggibilità dopo l'adozione di questa procedura di deferimento.

QUALITÀ – MODULO 3

Il MAH ha presentato una proposta per armonizzare il Modulo qualità. Informazioni su sviluppo, fabbricazione e controllo delle compresse rivestite con film e della soluzione per infusione sono state presentate in modo soddisfacente. I risultati dei test eseguiti indicano coerenza e uniformità soddisfacenti delle importanti caratteristiche di qualità del prodotto e questo, a sua volta, fa giungere alla conclusione che i prodotti dovrebbero avere una performance soddisfacente e uniforme nell'ambito clinico.

Sulla base dell'esame dei dati, il CHMP ha adottato un Modulo 3 armonizzato.

Motivi per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

In conclusione, sulla base della valutazione della proposta e delle risposte del MAH e facendo seguito alle discussioni in seno al comitato, il CHMP ha adottato una serie armonizzata di documenti di informazioni sul prodotto per le compresse rivestite con film e per la soluzione per infusione di Tavanic e denominazioni associate, tenendo conto delle forme farmaceutiche. In particolare, sono state armonizzate le indicazioni e le raccomandazioni per la posologia ad esse associate.

È stato anche adottato un Modulo 3 armonizzato. Sulla base di quanto suddetto, il CHMP considera che il rapporto benefici/rischi di Tavanic e denominazioni associate è positivo e che i documenti delle informazioni sul prodotto possono essere approvati.

Premesso che

- il comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in considerazione le divergenze individuate per Tavanic e denominazioni associate relativamente ai paragrafi su indicazioni terapeutiche e posologia e modo di somministrazione, nonché nei rimanenti paragrafi del SmPC;
- il comitato ha esaminato i dati presentati dal MAH derivati dagli studi clinici esistenti, dai dati di farmacovigilanza e dalla letteratura pubblicata che giustificano l'armonizzazione proposta delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha accettato l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei fogli illustrativi proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi figurano nell'allegato III per Tavanic e denominazioni associate (vedere Allegato I).