

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Tavanic e nomes associados (ver Anexo I)

Tavanic (levofloxacina) é um agente antibacteriano sintético da classe das fluoroquinolonas e é o enantiómero S(-) da substância ativa racémica, a ofloxacina. Enquanto agente antibacteriano da família das fluoroquinolonas, a levofloxacina inibe a síntese do ADN ao atuar sobre o complexo ADN/ADN girase e sobre a topoisomerase IV.

A levofloxacina possui um largo espectro antibacteriano *in vitro* que inclui organismos Gram-positivos, tais como o *Streptococcus pneumoniae*, independentemente do fenótipo de resistência, *Streptococci spp.* e *Staphylococcus aureus* suscetíveis à meticilina, as bactérias Gram-negativas de cultura difícil, tais como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Enterobacteriaceae*, tais como *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.*, e os organismos responsáveis por infecções atípicas, tais como as *Legionella*, *Mycoplasma* e *Chlamydophila*. Por conseguinte, a levofloxacina é um agente ativo contra uma gama diversificada de agentes patogénicos comuns, causadores de sinusite, exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC), pneumonia adquirida na comunidade (PAC), infecções do trato urinário (ITU) e infecções da pele e tecidos moles (IPTM).

Atualmente, a levofloxacina está indicada em adultos no tratamento de infecções do trato respiratório (ITR), IPTM, ITU complicadas e não complicadas e prostatite bacteriana crónica (PBC). A levofloxacina está também indicada em algumas indicações atípicas, como urosepsis, infecções digestivas e hepatobiliares, tratamento curativo do antraz e pneumonia adquirida no hospital (PAH). Neste procedimento de harmonização, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) advogou a favor das indicações ITR (restritas), IPTM, ITU complicadas e não complicadas, prostatite bacteriana crónica e tratamento do antraz.

A nível mundial, a levofloxacina foi aprovada pela primeira vez em 1993, no Japão, que foi seguido pelos Estados Unidos em 1996. Na UE, a aprovação da levofloxacina foi concedida pela primeira vez no Reino Unido (RU), em 1997, a que se seguiram outros onze Estados-Membros (EM): Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Países baixos e Portugal, por meio do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), com o RU como EM de referência. O Tavanic foi também aprovado por meio de procedimento nacional em treze outros EM: Bulgária, Chipre, Eslováquia, Eslovénia, Estónia, França, Grécia, Hungria, Lituânia, Malta, Polónia, República Checa e Suécia.

O Tavanic está disponível na forma de comprimidos revestidos por película (250 mg e 500 mg) e solução para perfusão (5 mg/ml em apresentações de 250 mg/50 ml e 500 mg/100 ml). Em alguns EM, foi aprovada uma posologia de 750 mg como comprimido revestido por película e como solução para perfusão 750 mg/150 ml. Esta posologia e apresentação estavam ligadas à indicação para PAH, não tendo sido reivindicada pelo titular da AIM neste procedimento de harmonização. O titular da AIM retirou voluntariamente a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para os comprimidos revestidos por película de 750 mg e alterou os termos das AIM relativas à solução de perfusão por forma a remover a apresentação de 150 ml durante este procedimento de consulta. Assim, o resultado deste procedimento de consulta não inclui qualquer avaliação de levofloxacina 750 mg.

Devido à combinação das AIM concedidas por meio de PRM e de procedimentos nacionais, foram identificadas algumas informações divergentes na Informação do Medicamento (IM) relativamente ao Tavanic. Assim, o Tavanic foi incluído na lista de medicamentos para harmonização da IM, estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento (e dos nomes associados) acima mencionado, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre as IM autorizadas a nível nacional e assim harmonizar as IM divergentes em toda a União Europeia.

A harmonização do RCM teve em linha de conta todas as orientações terapêuticas e regulamentares relevantes existentes na UE. A proposta apresentada pelo titular da AIM refletiu as mais recentes informações científicas, incluindo Informação de Segurança Central (harmonização das secções do RCM relativas à segurança: 4.3 a 4.9) acordada em abril de 2011 em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS (Relatório Periódico de Segurança), recentes revisões de segurança das fluoroquinolonas e novos dados a nível mundial relativos à segurança das fluoroquinolonas.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Infecções do trato respiratório (ITR)

A levofloxacina está aprovada nas três indicações ITR mais frequentes: sinusite aguda bacteriana (SAB), exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC) e pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Os agentes patogénicos mais importantes nestas indicações são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* com a adição de bactérias intracelulares/atípicas para PAC. A pneumonia adquirida no hospital (PAH) é também uma ITR para a qual a levofloxacina foi aprovada em dois EM e relativamente à qual o titular da AIM não pretende assegurar a sua manutenção, conforme resumido abaixo.

Sinusite aguda bacteriana (SAB)

Esta indicação está aprovada para os comprimidos de levofloxacina em todos os EM supraidentificados, através de um procedimento nacional ou de um procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), excetuando um EM.

Todos os RCM obtidos por PRM indicam “Sinusite aguda bacteriana” na secção relativa às indicações, especificando também “(adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infecções do trato respiratório)”. Três estudos essenciais apoiaram esta indicação, concedida na UE desde 1997. As principais objeções que impediram a concessão desta indicação num EM foram os critérios radiológicos para a corroboração do diagnóstico clínico da sinusite, o qual não se encontrava claramente definido num dos estudos.

Desde essa altura, o titular da AIM realizou cinco estudos adicionais. Na prática clínica, os antibióticos prescritos com mais frequência no tratamento da sinusite são os beta-lactâmicos (amoxicilina com ou sem ácido clavulânico e cefalosporinas orais de segunda e terceira gerações), macrólidos e fluoroquinolonas antipneumocócicas. Contudo, devido a um aumento do nível de resistência do *S. pneumoniae*, o papel desempenhado pelos macrólidos sofreu uma diminuição drástica em muitos países. As atuais orientações de tratamento recomendam habitualmente as fluoroquinolonas antipneumocócicas para a SAB grave, para os casos com ausência de resposta ao tratamento anterior ou para as infecções que envolvem pneumococos resistentes.

Com base nos dados atualmente disponíveis, considerando as atuais orientações de tratamento e tendo também em conta a presente redação do RCM de outras fluoroquinolonas relativamente a esta indicação, o titular da AIM propôs a seguinte redação restrita:

Sinusite aguda bacteriana (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infecções do trato respiratório) em casos graves com risco de complicações (como sinusite frontal, esfenoidal, etmoidal ou pansinusite), ou no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infeciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e/ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infecioso prévio.

Uma consideração geral a ser tida em conta prende-se com o facto de, regra geral, a SAB ser uma infecção que não é grave e que está associada a taxas de cura espontânea elevadas (90%). Devido a estas taxas de cura espontânea elevadas neste tipo de infecção, os dados que demonstram a

superioridade relativamente ao placebo ou agentes de comparação nos casos mais graves de SAB são considerados um pré-requisito para compensar os riscos extensivos e para manter os benefícios e os riscos equilibrados apenas nas situações onde, por algum motivo, não é possível utilizar os beta-lactâmicos, a doxiciclina ou os macrólidos ou estes não geraram qualquer resposta. Na medida em que não foram realizados estudos controlados por placebo, os estudos supramencionados não permitem ultrapassar este problema. O Comité notou que, no caso de outro agente da classe das fluoroquinolonas, um estudo controlado por placebo não conseguiu demonstrar a superioridade sobre o placebo em termos de resposta clínica.

Por conseguinte, com base nos dados de eficácia fornecidos pelo titular da AIM para a SAB, nas considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas e no perfil de risco extensivo da levofloxacina, concordou-se que a redação relativa à indicação da SAB deve estar em conformidade com a redação acordada para outras fluoroquinolonas.

O titular da AIM concordou que Tavanic comprimidos revestidos por película só está indicado no tratamento da SAB em adultos quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.

Exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC)

Esta indicação foi aprovada para os comprimidos de levofloxacina em todos os EM supraidentificados por meio de procedimento nacional ou PRM. Existiam três estudos essenciais que suportavam esta indicação. Entretanto, foram disponibilizados nove estudos adicionais (e uma nova análise de dados decorrentes dos estudos de registo). A levofloxacina foi estudada em estudos controlados da EABC de grandes dimensões com um agente de comparação ativo, embora não tenha sido realizado qualquer estudo controlado por placebo. Apesar de não ser considerada o medicamento de eleição no tratamento da EABC, a levofloxacina é recomendada como uma das alternativas possíveis para o tratamento no caso de exacerbações frequentes e no caso da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave. Os beta-lactâmicos, os macrólidos e as fluoroquinolonas são os antibióticos utilizados com mais frequência no tratamento da EABC. As fluoroquinolonas mostram-se particularmente úteis nos casos graves devido à cobertura dos organismos Gram-negativos bem como dos mais frequentes *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

A orientação da Sociedade Respiratória Europeia (ERS, 2005) propõe a levofloxacina como antibiótico alternativo no tratamento hospitalar e na comunidade da EABC sem fatores de risco para *P. aeruginosa*. Neste caso, “alternativo” é definido como: a ser utilizada no caso de hipersensibilidade a um medicamento preferencial ou no caso de prevalência disseminada de resistência clinicamente relevante na população a tratar.

A Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) aprova a “Norma orientadora para o tratamento das infeções do trato respiratório inferior em adultos” que estabelece as quinolonas como tratamento de segunda opção no caso da resistência pneumocócica clinicamente relevante à amoxicilina e às tetraciclinas ou ainda no caso de intolerância significativa.

Com base nos dados atualmente disponíveis, considerando as atuais orientações de tratamento e tendo também em conta a presente redação do RCM de outras fluoroquinolonas relativamente a esta indicação, o titular da AIM propôs a seguinte redação restrita:

Exacerbações bacterianas agudas da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infeções do trato respiratório) em doentes com DPOC subjacente grave e/ou outros fatores de risco, ou no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infeciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e /ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infecioso prévio.

A redação harmonizada proposta relativa às indicações foi considerada como refletindo melhor as atuais recomendações de tratamento europeias em termos globais. Contudo, considerando que a EABC pode ser uma infecção menos grave, com uma taxa de resolução espontânea relativamente à qual as bactérias só são detetadas em 50% de todas as exacerbações e para melhor refletir as

atuais orientações de tratamento, o titular da AIM acordou a seguinte redação, a ser harmonizada a nível da UE:

Tavanic comprimidos revestidos por película só está indicado no tratamento da EABC em adultos quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções.

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Esta indicação foi aprovada em todos os EM com base em quatro estudos essenciais. A indicação PAC está aprovada para as formulações de comprimidos e IV da levofloxacina. Desde a concessão desta indicação na UE, foram disponibilizados vinte e dois estudos adicionais, incluindo 4 ensaios recentes da levofloxacina utilizada como agente de comparação *versus* tigeciclina (2 estudos), doxiciclina (um estudo) e nemonoxacina (um estudo). Globalmente, a levofloxacina demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto qualquer outro tratamento recomendado como opção de primeira linha - por exemplo, ceftriaxona intravenosa e/ou cefuroxima axetil oral mais macrólidos e também amoxicilina/ácido clavulânico.

A antibioterapia é indicada e, regra geral, é iniciada de forma empírica, cobrindo os organismos típicos, com ou sem organismos atípicos. Subsequentemente, a antibioterapia pode ser mudada à luz dos resultados da cultura e da resposta clínica. Os doentes com PAC que estejam moderada a gravemente doentes são, habitualmente, hospitalizados. Os beta-lactâmicos, os macrólidos e as fluoroquinolonas antipneumococicas são os antibióticos utilizados com maior frequência no tratamento da PAC, como monoterapia ou em associação, dependendo dos riscos para o doente e da gravidade.

As orientações para a PAC são mais complexas do que as que se aplicam a outras infecções respiratórias, dado que tomam em linha de conta diversos fatores, incluindo idade e/ou comorbilidades, gravidade da doença e tratamento em ambulatório ou em internamento. Nas orientações europeias, a levofloxacina é recomendada como um antibiótico alternativo, com a possibilidade de utilização como agente de primeira linha em países com um nível elevado de resistência clinicamente relevante aos fármacos de primeira linha.

Para definir de forma mais concisa o papel desempenhado pela levofloxacina nesta indicação, o titular da AIM propôs inicialmente a seguinte redação harmonizada para os comprimidos e a solução IV:

Pneumonia adquirida na comunidade em doentes com fatores de risco adicionais ou que necessitam de internamento ou, no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infeciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e/ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infecioso prévio.

Esta proposta relativa a uma indicação restrita está em conformidade com as atuais orientações de tratamento na UE no sentido de não recomendar globalmente as fluoroquinolonas enquanto opção de tratamento de primeira linha. O titular da AIM concordou que a redação harmonizada relativa à levofloxacina deve estar também em conformidade com a redação para outras fluoroquinolonas. Por conseguinte, acordou-se refletir nos RCM referentes aos comprimidos e à solução IV que o Tavanic está indicado no tratamento da PAC em adultos apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções.

Infecções da pele e tecidos moles (IPTM)

Esta indicação foi aprovada em todos os EM, tanto para os comprimidos como para a solução IV, exceto num EM. Esta indicação não foi aprovada num EM devido ao facto de os estudos essenciais (cinco estudos) não utilizarem um agente de comparação convencional e considerando ainda que, no caso das IPTM não complicadas, a utilização das fluoroquinolonas não é considerada adequada

e, no caso das IPTM complicadas, os resultados não se apresentaram claramente a favor da levofloxacina.

Notou-se que as fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina, não são reconhecidas como o tratamento de referência para os estafilococos e os estreptococos. O padrão de referência para estes agentes patogénicos continua a ser a penicilina (excetuando o MRSA - *staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Contudo, a maioria dos isolados de MRSA é resistente à levofloxacina. Tomando estas considerações em linha de conta, e o facto de o número limitado de orientações atualmente disponíveis recomendar o uso das fluoroquinolonas apenas em patologias específicas e complicadas como, por exemplo, infeções polimicrobianas envolvendo organismos Gram-negativos, o titular da AIM concordou em alterar a proposta inicial para (*"Infeções da pele e tecidos moles quando os agentes antibacterianos normalmente recomendados são considerados inadequados no tratamento desta infeção"*), de modo a refletir a prática corrente de que a levofloxacina só deve ser indicada para as IPTM complicadas como uma alternativa (ou seja, tratamento de segunda linha) quando os agentes antibacterianos recomendados são considerados inadequados no tratamento desta infeção.

Além disso, a secção relativa a advertências do RCM refere-se agora à co-resistência do MRSA às fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina.

Infecções do trato urinário (ITU)

Infecções complicadas do trato urinário (ITUc), incluindo pielonefrite (PN)

As ITU complicadas (ITUc), incluindo pielonefrite (PN), foram apresentadas e aprovadas em todos os EM da UE, exceto um, no qual apenas foi aprovada a indicação para *pielonefrite aguda (PNA)*.

Com base na revisão de todos os dados atualmente disponíveis, o titular da AIM propôs harmonizar a redação no sentido de levofloxacina comprimidos e solução IV ser recomendada na PN e infeções complicadas do trato urinário, tendo em conta as diretrizes oficiais relativamente ao uso adequado dos agentes antibacterianos. Foi ainda acordado ser necessário considerar as orientações europeias segundo as quais as quinolonas só são recomendadas como terapêutica de primeira linha se a taxa de resistência da *E. coli* (responsável por 70 a 80% de todas as ITU causadas por organismos Gram-negativos) for inferior a 10%. Por conseguinte, foi incluída na secção 4.4 do RCM uma advertência específica relativa ao padrão de resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas.

Infecções não complicadas do trato urinário (ITUnc)

A indicação relativa às ITU não complicadas foi aprovada para os comprimidos de 250 mg de levofloxacina em todos os EM, exceto três. O estudo essencial foi o estudo LOFBO-UTI-060: Um estudo multicêntrico, em dupla ocultação e aleatorizado para comparar a segurança e eficácia da levofloxacina oral com a segurança e eficácia de Floxin (ofloxacina) no tratamento das infeções não complicadas do trato urinário em mulheres.

Este estudo incluiu apenas doentes com cistite aguda e pielonefrite não complicada, sendo que mesmo estas podem ser abrangidas pela classificação de "ITU não complicada". Na medida em que a ITUnc é definida como a presença de episódios de cistite aguda e pielonefrite aguda, o titular da AIM propôs harmonizar esta indicação para "cistite não complicada" por forma a refletir melhor a população de doentes incluída no estudo. Foi acordada uma referência cruzada à secção relativa às advertências no que se refere aos padrões de resistência.

Prostatite bacteriana crónica

A prostatite bacteriana crónica (ou "prostatite") constitui uma indicação aprovada para a levofloxacina em todos os EM, exceto dois. O estudo essencial foi o CAPSS-101, um estudo de registo de grandes dimensões que demonstrou que a levofloxacina é equivalente à ciprofloxacina na prostatite bacteriana crónica bem documentada. Esses dados foram, desde essa altura, complementados por dois estudos publicados.

Esta indicação está aprovada para as formulações de comprimidos e IV da levofloxacina. A redação

harmonizada do RCM acordada para a indicação de prostatite foi: "Prostatite bacteriana crónica".

Antraz por inalação

Esta indicação só foi aprovada num único EM, tanto no caso dos comprimidos (relativamente à profilaxia pós-exposição e tratamento curativo do antraz), como no caso da solução IV (relativamente ao tratamento curativo) desde 2001, de acordo com as recomendações nacionais. O titular da AIM forneceu todos os dados disponíveis para esta indicação, nomeadamente dados *in vitro*, dados não clínicos, dados farmacocinéticos e dados publicados pelo organismo CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) dos EUA e propôs uma indicação harmonizada. Na medida em que o antraz é potencialmente fatal, sobretudo quando a inalação é a via de infecção, acordou-se a seguinte redação harmonizada relativamente a:

Comprimido – Antraz por inalação: profilaxia pós-exposição e tratamento curativo
Solução IV - Antraz por inalação: tratamento curativo

Além disso, acordou-se incluir precauções de utilização no caso de tratamento do antraz na secção 4.4, no sentido de incluir referência para consulta de documentos de consenso nacionais e/ou internacionais.

As indicações terapêuticas harmonizadas para Tavanic, comprimidos revestidos por película 250 mg e 500 mg e solução para perfusão 5 mg/ml que foram acordadas são:

Tavanic, comprimidos revestidos por película, 250 mg e 500 mg

Tavanic está indicado em adultos no tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1):

- *Sinusite aguda bacteriana*
- *Exacerbações agudas da bronquite crónica*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Infeções complicadas da pele e tecidos moles*

No caso das infecções supramencionadas, Tavanic deve ser utilizado apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções.

- *Pielonefrite e infeções complicadas do trato urinário (ver secção 4.4)*
- *Prostatite bacteriana crónica*
- *Cistite não complicada (ver secção 4.4)*
- *Antraz por inalação: profilaxia pós-exposição e tratamento curativo (ver secção 4.4)*

Tavanic pode também ser utilizado para completar um regime terapêutico em doentes que exibiram melhorias durante o tratamento inicial com levofloxacina intravenosa.

As diretrizes oficiais quanto à utilização correta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Tavanic, solução para perfusão, 5 mg/ml

Tavanic solução para perfusão está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1):

- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Infeções complicadas da pele e tecidos moles*

No caso das infecções supramencionadas, Tavanic deve ser utilizado apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infecções.

- *Pielonefrite e infeções complicadas do trato urinário (ver secção 4.4)*
- *Prostatite bacteriana crónica*
- *Antraz por inalação: profilaxia pós-exposição e tratamento curativo (ver secção 4.4).*

As diretrizes oficiais quanto à utilização correta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

No caso da maioria das indicações aprovadas, a posologia estava globalmente harmonizada praticamente em todos os EM, tendo o titular da AIM proposto as seguintes recomendações posológicas:

- SAB (apenas comprimidos): 500 mg uma vez por dia durante 10 - 14 dias de tratamento;
- EABC (apenas comprimidos): 250 - 500 mg uma vez por dia durante 7 - 10 dias;
- PAC (comprimidos e solução IV): 500 mg uma ou duas vezes por dia durante 7 - 14 dias;
- PN e ITUC (comprimidos e solução IV): 250 - 500 mg uma vez por dia durante 7-10 dias;
- Cistite não complicada (apenas comprimidos): 250 mg uma vez por dia durante 3 dias;
- Prostatite bacteriana crónica (comprimidos e solução IV): 500 mg durante 28 dias;
- IPTMc (comprimidos): 250 mg uma vez por dia ou 500 mg uma ou duas vezes por dia durante 7 a 14 dias;
- IPTMc (solução IV): 500 mg duas vezes por dia;

Não foram detetadas outras discrepâncias nesta secção relativamente às populações especiais: insuficiência renal e/ou idosos.

A dosagem mais baixa harmonizada proposta para EABC e IPTMc de 250 mg foi adicionalmente discutida à luz do perfil farmacocinético/farmacodinâmico da levofloxacina, da natureza da infecção e do agente bacteriano mais provavelmente causador. Neste ponto, note-se que a dosagem de 500 mg administrada uma vez por dia por via oral permite atingir uma concentração plasmática de pico (Cmax) de 5 a 6 mg/l e uma relação Cmax/CIM de 10-12 e uma AUC de cerca de 50 mg.h/l, correspondente a uma relação AUC/CIM de 50-100. Estas concentrações proporcionam uma atividade bactericida suficiente em estirpes bacterianas com um nível de sensibilidade até 0,5-1 mg/l. Tal é adequado na maioria das doenças infeciosas (respiratórias e cutâneas) enumeradas nas indicações da levofloxacina. A relação Cmax/CIM de 10 e uma relação AUC/CIM de 100 são recomendadas na literatura para representar uma atividade bactericida rápida. Por conseguinte, a dose recomendada para EABC e IPTMc foi alterada em conformidade, ou seja, a dose de 250 mg uma vez por dia é eliminada.

Foi acordada uma alteração adicional relativamente à duração do tratamento para a pielonefrite e ITUC, de modo a ficarem em conformidade com as orientações de 2010 da Associação Europeia de Urologia (EAU) relativamente às recomendações para a duração do tratamento com levofloxacina: 7-10 dias no caso da pielonefrite não complicada aguda e 7-14 dias (solução IV seguida por possível mudança para via oral) nos casos graves (orientações de 2010 da EAU).

Secção 4.3 – Contraindicações

As discrepâncias nesta secção diziam respeito à utilização durante a gravidez e nos doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (divergência num EM). Concordou-se em manter nesta secção a utilização durante a gravidez. Quanto à contraindicação em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), concordou-se em manter esta contraindicação relativa na secção referente às advertências do RCM, na medida em que foi aprovada em todos os EM, exceto um.

Além disso, esta secção do RCM foi atualizada de modo a refletir o perfil de segurança central (CSP - *Core Safety Profile*) acordado em abril de 2011 em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existem diferenças entre os Estados-Membros relativamente aos parágrafos individuais nesta secção.

Foi tido em conta o perfil de segurança central aprovado em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS finalizado a 1 de abril de 2011. São apresentadas de seguida as principais diferenças nesta secção aceites pelo CHMP.

A advertência relativa à pneumonia pneumocócica foi eliminada dado ter sido considerada coberta pelas informações incluídas na secção 4.1 de que a levofloxacina só deve ser considerada um tratamento alternativo em tais casos. Além disso, foram eliminadas as informações sobre o tratamento de associação que poderá ser necessário no caso de infeções nosocomiais por *P. aeruginosa*, dado ser considerado inadequado inclui-las nesta secção. Além disso, a redação é enganadora dado que implica que o tratamento padrão é a monoterapia.

Foi adicionada uma advertência relativa à necessidade de se obter um diagnóstico adequado de SAB e EABC antes da utilização da levofloxacina. Conforme previamente mencionado, a resistência da *E. coli* à fluoroquinolona e a necessidade de os prescritores terem em conta a prevalência local de resistência foram incluídas nesta secção.

A precaução relativa à utilização na inalação do antraz foi transferida da secção 5.1 para esta secção para advertir os prescritores relativamente à necessidade de obterem diretrizes adicionais nesta situação.

A advertência relativa à tendinite e rutura de tendões foi alterada para indicar que o risco de tendinite e rutura de tendões é maior nos doentes a receberem doses diárias de 1000 mg. Esta alteração baseia-se numa análise recentemente apresentada que mostra que os idosos são mais vulneráveis à lesão do tendão se receberem diariamente 1000 mg em comparação com 750 mg, estudos epidemiológicos, risco adicional em doentes com insuficiência renal sem ajuste de dose e, tendo em conta a plausibilidade biológica da citotoxicidade dependente da dose das fluoroquinolonas, estes achados sugerem que as dosagens de 1000 mg por dia constituem um fator de risco adicional para lesões no tendão.

A advertência relativa à exacerbação da miastenia gravis incluída no CSP foi revista com base na revisão da segurança cumulativa apresentada pelo titular da AIM durante este procedimento de consulta. Esta revisão veio mostrar uma possível associação dentro da classe das fluoroquinolonas, mais especificamente a utilização da levofloxacina e a exacerbação da miastenia gravis, apesar de a taxa de notificação deste acontecimento continuar a ser extremamente baixa.

A advertência harmonizada proposta relativa à deficiência de G-6-PD foi fundamentada por uma revisão fornecida pelo titular da AIM relativamente a todos os casos de G6PD, não se tendo obtido novas informações de segurança. Recomenda-se a monitorização dos casos de anemia hemolítica nestes doentes.

O titular da AIM propôs uma advertência relativa às reações bolhosas graves devido à gravidade destas reações e considerando que as erupções bolhosas já se encontravam incluídas na secção 4.8 do RCM.

A advertência harmonizada relativa à disglicemia foi adicionalmente alterada à luz dos recentes casos notificados de coma hipoglicémico com fluoroquinolonas.

A advertência relativa à prevenção da fotossensibilização foi revista por forma a recomendar precaução durante o tratamento e 48 horas após a descontinuação do tratamento.

A advertência harmonizada relativa ao prolongamento do intervalo QT foi alterada em conformidade com a recomendação atualizada do grupo de trabalho de farmacovigilância do CHMP datada de 16 de abril de 2012 referente às fluoroquinolonas e ao risco de prolongamento do intervalo QT.

A advertência relativa à superinfecção foi alterada em conformidade com a redação padrão referente a este ponto incluída na IM de todos os agentes antibacterianos.

A advertência relativa às afeções hepatobiliares foi atualizada de modo a refletir as evidências atuais que sugerem a existência de uma relação causal entre a levofloxacina e a hepatotoxicidade, a qual pode ter um resultado fatal. As evidências foram fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, incluindo uma revisão cumulativa de todos os casos fatais causados por afeções hepatobiliares.

A advertência com o subtítulo “Interferência com as análises laboratoriais” foi atualizada essencialmente para incluir uma frase relativa à *M. tuberculosis*, a qual é considerada uma rotulagem de classe e está incluída na Folha de Dados Central da Empresa (CCDS - *Company Core Data Sheet*).

O titular da AIM concordou em incluir uma nova advertência relativa à potencial ocorrência de distúrbios visuais, devendo em tais casos consultar-se imediatamente um oftalmologista. Neste ponto, um estudo epidemiológico recentemente publicado revelou um risco aumentado (OR 4,5) de deslocamento da retina com as fluoroquinolonas.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

Esta secção foi adicionalmente alterada para mencionar de forma clara que o tratamento com a levofloxacina está contraindicado durante o aleitamento e para incluir informações sobre a fertilidade, também em conformidade com a *Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem*, janeiro de 2009.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para um texto harmonizado para esta secção. O CSP foi tido em conta na harmonização das reações adversas enumeradas entre os RCM nacionais do Tavanic. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reações adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização no mercado, tendo-se revisto a frequência de vários acontecimentos. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

Durante este procedimento, foram adicionadas as seguintes novas reações adversas:

- *Coma hipoglicémico*, em conformidade com a versão 4 da CCSI (*Company Core Safety Information* – Informação de Segurança Central da Empresa) para a levofloxacina, fornecida no âmbito do RPS 27.
- *Hipertensão intracraniana benigna*, em conformidade com as recentes alterações da rotulagem levadas a cabo nos EUA em abril de 2012 relativamente à levofloxacina; estes casos devem ser mantidos sob monitorização rigorosa e adicionalmente discutidos em futuros RPS.
- *Palpitação* e *taquicardia ventricular que pode resultar em paragem cardíaca* suportadas por dados de ensaios clínicos e dados pós-comercialização no mercado fornecidos pelo titular da AIM.
- *Rutura de ligamentos*, em conformidade com a revisão fornecida pelo titular da AIM na qual foi identificada uma possível relação causal em alguns casos sem explicações alternativas em combinação com a plausibilidade biológica.

Além disso, as informações sobre a hepatotoxicidade foram complementadas de modo a referirem que os casos notificados de icterícia e lesão hepática grave com a levofloxacina incluem casos com insuficiência hepática aguda *fatal*, sobretudo em doentes com doenças subjacentes graves.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP notou a proposta do titular da AIM para esta secção e concordou ainda com uma série de revisões. Em particular, foram revistas a tabela dos limites do Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) e a tabela de espécies suscetíveis. Nomeadamente, foi

removida a inclusão de *bacteroides sp.* que não *B. fragilis* devido à suscetibilidade intermédia natural à levofloxacina. As informações do EUCAST foram alinhadas com as atuais recomendações do EUCAST. Em conclusão, o CHMP adotou uma redação harmonizada para a secção 5.1.

Outras secções do RCM

Foi pedido ao titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados por meio de um procedimento nacional e sugerisse alterações apropriadas no texto onde existissem divergências e, em alguns casos, que resumisse as informações já incluídas nestas secções (por exemplo, na secção 5.2 do RCM, as informações sobre a distribuição tecidual foram resumidas).

Folheto Informativo (FI)

De acordo com todas as alterações no RCM, existem diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. Deste modo, o CHMP concordou com a redação final do FI. Considerando a extensão da harmonização do FI, concordou-se em apresentar um teste de legibilidade após a adoção deste procedimento de consulta.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo dos comprimidos revestidos por película e solução para perfusão foram apresentadas de forma satisfatória. Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento que, por sua vez, levam à conclusão de que os medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme a nível clínico.

Com base na revisão de dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adotou conjuntos de documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento referente aos comprimidos revestidos por película e à solução para perfusão de Tavanic e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas.

Nomeadamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas.

Também se adotou um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Tavanic e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos ternos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE

- O Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Tavanic e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas e à posologia e modo de administração, bem como às restantes secções dos RCM
- O Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento
- O Comité concordou com a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folhetos Informativos proposta pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Tavanic e nomes associados (ver Anexo I).