

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrace

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Tavanic a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Tavanic (levofloxacin) je syntetický antibakteriální přípravek ze třídy fluorchinolonů a jedná se o S(-) enantiomer racemické lékové substance ofloxacinu. Jakožto antibakteriální přípravek ze skupiny fluorochinolonů inhibuje levofloxacin syntézu DNA tím, že působí na komplex DNA/DNA-gyráza a na topoizomerázu IV.

Levofloxacin má široké *in vitro* antibakteriální spektrum, které zahrnuje grampozitivní organismy, jako je *Streptococcus pneumoniae* bez ohledu na fenotyp rezistence, *Staphylococcus aureus* vnímavý vůči methicilinu a *Streptococci spp.*, vybrané gramnegativní bakterie, jako jsou *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, a *Enterobacteriaceae*, jako je *Escherichia coli* a *Klebsiella spp.* a organismy zodpovědné za atypické infekce, jako jsou *Legionella*, *Mycoplasma* a *Chlamydophila*. Levofloxacin proto účinkuje proti rozmanitému spektru častých kauzálních patogenů sinusitidy, akutních exacerbací chronické bronchitidy (AECB), komunitně získané pneumonie (CAP), infekcí močového ústrojí (UTI) a infekcí kůže a měkkých tkání (SSTI).

Levofloxacin je v současnosti indikován u dospělých k léčbě infekcí respiračního traktu (RTI), SSTI, komplikovaných i nekomplikovaných UTI a chronické bakteriální prostatitidy (CBP). Levofloxacin je také indikován v několika atypických indikacích, jako jsou urosepse, infekce zažívacího traktu a hepatobiliární infekce, kurativní léčba antraxu a nozokomiální pneumonie (HAP). V rámci tohoto sjednocujícího postupu držitel rozhodnutí o registraci požadoval indikace RTI (omezené), SSTI, komplikované a nekomplikované UTI, chronická bakteriální prostatitida a léčba antraxu.

Celosvětově byl levofloxacin poprvé schválen v roce 1993 v Japonsku a následně v roce 1996 ve Spojených státech. V rámci EU byl poprvé levofloxacin schválen ve Spojeném království v roce 1997 a následně ho schválilo jedenáct členských států: Belgie, Dánsko, Finsko, Irsko, Itálie, Lucembursko, Německo, Nizozemsko, Portugalsko, Rakousko a Španělsko postupem vzájemného uznávání, přičemž referenčním státem bylo Spojené království. Přípravek Tavanic byl také schválen vnitrostátně ve třinácti dalších členských státech: Bulharsko, Česká republika, Estonsko, Francie, Kypr, Litva, Maďarsko, Malta, Polsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko a Švédsko.

Přípravek Tavanic je k dispozici ve formě potahovaných tablet (250 mg a 500 mg) a jako infuzní roztok (5 mg/ml v provedení 250 mg / 50 ml a 500 mg / 100 ml). V některých členských státech byly schváleny potahované tablety o síle 750 mg a infuzní roztok o síle 750 mg / 150 ml. Tato síla a provedení se vztahovaly k indikaci HAP, kterou držitel rozhodnutí o registraci u tohoto sjednocovacího postupu neuvádí. Držitel rozhodnutí o registraci dobrovolně stáhl rozhodnutí o registraci pro potahované tablety 750 mg a upravil znění rozhodnutí o registraci pro infuzní roztok, takže v rámci tohoto postupu přezkoumání bylo odstraněno provedení 150 ml. Výstup tohoto postupu přezkoumání proto nezahrnuje hodnocení levofloxacinu 750 mg.

Vzhledem ke kombinaci postupu vzájemného uznávání a vnitrostátně udělených rozhodnutí o registraci byly v informacích o přípravku pro přípravek Tavanic zjištěny určité rozdílné informace. Přípravek Tavanic byl proto zařazen do seznamu přípravků pro sjednocení informací o přípravku, který byl vytvořen koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Z důvodu rozdílných vnitrostátních rozhodnutí přijatých členskými státy, která se týkala registrace výše zmíněného přípravku (a přípravků souvisejících názvů), Evropská komise vyrozuměla výbor CHMP / sekretariát EMA o oficiálním přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, za účelem vyřešení rozdílností mezi vnitrostátně schválenými informacemi o přípravku a tedy sjednocení rozdílných informací o přípravku v rámci Evropské unie.

V rámci sjednocení souhrnu údajů o přípravku byly zváženy veškeré významné terapeutické a regulační pokyny v rámci EU. Návrh předložený držitelem rozhodnutí o registraci odráží nejnovější vědecké informace včetně Základních informací o bezpečnosti (sjednocení bodů souhrnu údajů o přípravku, které se týkají bezpečnosti: 4.3 až 4.9) odsouhlasených v dubnu 2011 jako výsledek sdílení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti léku, nejnovějších přehledů o bezpečnosti fluorochinolonů a nových světových údajů o bezpečnosti fluorochinolonů.

Dále jsou shrnuty hlavní body probírané při sjednocování různých bodů souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Infekce respiračního ústrojí (RTI)

Levofloxacin je schválen ve třech nejčastějších indikacích ze skupiny RTI: akutní bakteriální sinusitida (ABS), akutní exacerbace chronické bronchitidy (AECB) a komunitně získaná pneumonie (CAP). Nejdůležitějšími patogeny jsou kromě intracelulárních/atypických bakterií u CAP bakterie *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Nozokomiální pneumonie (HAP) je také infekcí respiračního ústrojí, u které byl levofloxacin schválen ve dvou členských státech a u které držitel rozhodnutí o registraci neusiluje o její udržení dle shrnutí níže.

Akutní bakteriální sinusitida (ABS)

Tato indikace byla schválena pro tablety levofloxacinu ve všech výše uvedených členských státech vnitrostátními postupy nebo postupem vzájemného uznávání s výjimkou jednoho členského státu.

Všechny souhrny údajů o přípravku dle postupu vzájemného uznávání zahrnují v sekci indikací „akutní bakteriální sinusitidu“ a také specifikaci „(adekvátně diagnostikovaná dle vnitrostátních a/nebo místních pokynů týkajících se léčby infekcí respiračního ústrojí)“. Tuto indikaci registrovanou v EU od roku 1997 podporují tři stěžejní studie. Hlavními námitkami proti registraci této indikace v jednom členském státě byla radiologická kritéria pro potvrzení klinické diagnózy sinusitidy, která v jedné ze studií nebyla jasně definována.

Držitel rozhodnutí o registraci od té doby provedl pět dalších studií. V klinické praxi jsou nejčastěji předepisovanými antibiotiky u sinusitidy betalaktamy (amoxicilin s kyselinou klavulanovou nebo bez ní, perorální cefalosporiny druhé či třetí generace), makrolidy a antipneumokokové fluorochinolony. Role makrolidů nicméně v mnoha zemích dramaticky ztratila na významu z důvodu zvýšené úrovně rezistence *S. pneumoniae*. Současné léčebné pokyny obvykle doporučují antipneumokokové fluorochinolony u závažné ABS nebo tam, kde předchozí infekce selhala, nebo u infekcí, kterých se účastní rezistentní pneumokoky.

Na základě v současnosti dostupných údajů, při zvážení současných léčebných pokynů a také vzhledem ke znění v aktuálních souhrnech údajů o přípravku u jiných přípravků ze skupiny fluorochinolonů s ohledem na tuto indikaci držitel rozhodnutí o registraci navrhuje následující omezené znění:

Akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovaná dle národních a/nebo místních pokynů týkajících se léčby infekcí respiračního ústrojí) v závažných případech s rizikem komplikací (např. frontální, sfenoidální, etmoidální sinusitida nebo pansinusitida) nebo v případě známé či očekávané bakteriální rezistence na běžně užívané třídy protiinfekčních přípravků (podle anamnézy pacientů nebo národních a/nebo místních údajů týkajících se rezistence) nebo pokud předchozí protiinfekční léčba selhala.

K obecnému zvážení zůstává, že ABS není obecně závažná infekce a je spojena s vysokou mírou spontánního uzdravení (90 %). Vzhledem k vysoké míře spontánního uzdravení u tohoto typu infekce jsou považovány údaje prokazující nadřazenost nad placebem nebo komparátorovým léčivem u závažnějších ABS za předpoklad vyvážení rozsáhlých rizik a pro udržení rovnováhy přínosů a rizik pouze v situacích, kdy betalaktamy, doxycyklin nebo makrolidy nemohou být použity nebo selhaly. Výše zmíněné studie neumožňují tento problém překonat, jelikož nebyly provedeny studie kontrolované placebem. Výbor vzal v úvahu, že u jiného přípravku ze skupiny fluorochinolonů nebyla v placebem kontrolované studii prokázána nadřazenost, co se týče klinické odpovědi.

Na základě údajů o účinnosti poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci pro ABS, zvážení farmakokinetických/farmakodynamických údajů a rozsáhlého rizikového profilu levofloxacinu bylo proto odsouhlaseno, že znění u indikace ABS by mělo být v souladu se zněním odsouhlaseným u jiných přípravků ze skupiny fluorochinolonů.

Držitel rozhodnutí o registraci souhlasí, aby přípravek Tavanic potahované tablety byl indikován k léčbě ABS u dospělých pouze tehdy, jestliže není vhodné použít jiné antibakteriální přípravky, které jsou běžně doporučeny k počáteční léčbě těchto infekcí.

Akutní exacerbace chronické bronchitidy (AECB)

Tato indikace byla schválena pro tablety levofloxacinu ve všech výše uvedených členských státech vnitrostátními postupy nebo prostřednictvím postupu vzájemného uznávání. Tuto indikaci podporují tři stěžejní studie. K dispozici je devět dalších studií (a jedna nová opětovná analýza údajů z registračních studií). Levofloxacin byl studován ve velkých kontrolovaných studiích zabývajících se AECB s aktivním

komparátorem, ale nebyla provedena studie kontrovaná placebem. Ačkoli levofloxacin není považován za léčivo volby pro léčbu AECB, je doporučen jako jedna z možných alternativ pro léčbu v případě častých exacerbací a v případě závažné chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Nejčastěji používanými antibiotiky v léčbě AECB jsou betalaktamy, makrolidy a fluorochinolony. Fluorochinolony jsou zvláště užitečné u těžkých případech z důvodu krytí gramnegativních organismů i častějších *H. influenzae* a *S. pneumoniae*.

Pokyn Evropské společnosti pro respirační onemocnění (ERS, 2005) navrhuje levofloxacin jako alternativní antibiotikum jak u nemocniční, tak komunitní léčby AECB bez rizikových faktorů *P. aeruginosa*. V tomto případě je „alternativa“ definována jako: použití v případě přecitlivělosti na preferované léčivo nebo značné prevalence klinicky významné rezistence u léčené populace.

Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčních chorob (ESCMID) navrhuje „Pokyn pro léčbu infekci dolních cest dýchacích u dospělých“, v rámci nichž jsou chinolony považovány za léčbu druhé volby v případě klinicky významné rezistence pneumokoků na amoxicilin a tetracykliny nebo v případě závažnější intolerance.

Na základě v současnosti dostupných údajů, při zvážení současných léčebných pokynů a také vzhledem ke znění v souhrnu údajů o přípravku u jiných přípravků ze skupiny fluorochinolonů s ohledem na tuto indikaci držitel rozhodnutí o registraci navrhuje následující omezené znění:

Akutní bakteriální exacerbace chronické bronchitidy (adekvátně diagnostikované podle národních a/nebo lokálních pokynů pro léčbu infekcí respiračního traktu) u pacientů se závažným základním onemocněním CHOPN a/nebo dalšími rizikovými faktory nebo v případě známé či očekávané bakteriální rezistence vůči běžně užívaným třídám protiinfekčních přípravků (podle anamnézy pacientů nebo národních a/nebo místních údajů týkajících se rezistence), nebo jestliže předchází protiinfekční léčba selhala.

Má se za to, že navrhované sjednocené znění indikace lépe odráží současná celková evropská doporučení týkající se léčby. Vzhledem k tomu, že AECB může být méně závažnou infekcí s vysokou mírou spontánního ústupu, u které jsou bakterie nalezeny pouze u 50 % všech exacerbací, a pro lepší zohlednění současných pokynů týkající se léčby bylo držitelem odsouhlaseno ke sjednocení následující znění v rámci EU:

Přípravek Tavanic potahované tablety je indikován k léčbě AECB u dospělých pouze tehdy, jestliže není vhodné použít jiné antibakteriální přípravky, které jsou běžně doporučovány k počáteční léčbě těchto infekcí.

Komunitně získaná pneumonie (CAP)

Tato indikace byla schválena ve všech členských státech na základě čtyř stěžejních studií. Indikace CAP je schválena jak u tablet, tak u i.v. lékové formy levofloxacinu. Od schválení registrace této indikace v EU je k dispozici dvacet dva dalších studií, včetně 4 nových studií používajících levofloxacin jako komparátor oproti tigecyklinu (2 studie), docycyklinu (jedna studie) a nemonoxacinu (jedna studie). Bylo prokázáno, že levofloxacin je minimálně stejně účinný jako jiná léčba doporučená jako možnost první volby, např. intravenózní ceftriaxon a/nebo perorální cefuroxim-axetil s makrolidy a také amoxicilin / kyselina klavulanová.

Antibiotická terapie je indikována a obvykle zahajována empiricky, přičemž pokrývá typické organismy i s atypickými organismy či bez nich. Antibiotická terapie může být následně změněna na základě výsledků kultivace a klinické odpovědi. Pacienti s CAP, jejichž onemocnění je střední až závažné, jsou obvykle hospitalizováni. Nejčastěji užívanými antibiotiky pro léčbu CAP jsou betalaktamy, makrolidy a antipneumokokové fluorochinolony, v monoterapii nebo v kombinaci, v závislosti na rizicích u pacienta a závažnosti onemocnění.

Pokyny pro léčbu CAP jsou komplexnější než u jiných respiračních infekcí, jelikož zohledňují několik kritérií, jako je věk a/nebo komorbidita, závažnost onemocnění a léčba ambulantních nebo hospitalizovaných pacientů. V rámci evropských pokynů je levofloxacin doporučen jako alternativní antibiotikum s možným použitím jako přípravek první linie v zemích s vysokou úrovní klinicky významné rezistence na léčiva první linie.

Pro výstižnější definici role levofloxacinu v této indikaci držitel rozhodnutí o registraci navrhl následující sjednocené znění pro tablety a i.v. roztok:

Komunitně získaná pneumonie u pacientů s dalšími rizikovými faktory nebo u pacientů vyžadujících hospitalizaci nebo v případě známé či očekávané bakteriální rezistence vůči běžně používaným třídám protiinfekčních přípravků (podle anamnézy pacientů nebo národních a/nebo místních údajů týkajících se rezistence), nebo jestliže předchozí protiinfekční léčba selhala.

Tento návrh omezení indikace je v souladu se současnými pokyny EU ohledně léčby, které celkově nedoporučují fluorochinolony jako terapeutickou možnost první linie. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil, že sjednocené znění u levofloxacinu by mělo být v souladu se zněním u dalších fluorochinolonů. Bylo proto odsouhlaseno, že souhrny údajů o přípravku jak u tablet, tak u i.v. formy budou zohledňovat, že přípravek Tavanic je indikován u dospělých k léčbě CAP pouze tehdy, jestliže není vhodné použít jiné antibakteriální přípravky, které jsou běžně doporučovány k počáteční léčbě těchto infekcí.

Infekce kůže a měkkých tkání (SSTI)

Tato indikace byla schválena ve všech členských státech jak u tablet, tak u i.v. lékové formy s výjimkou jednoho členského státu. Tato indikace nebyla v jednom členském státu schválena vzhledem ke skutečnosti, že stěžejní studie (pět studií) nepoužívaly konvenční komparátor, a také vzhledem k tomu, že použití fluorochinolonů není u nekomplikované SSTI považováno za vhodné a u komplikovaných SSTI výsledky nehovořily jasně ve prospěch levofloxacinu.

Bylo zaznamenáno, že fluorochinolony, včetně levofloxacinu, nejsou považovány za referenční léčbu u stafylokoků a streptokoků. Zlatým standardem u těchto patogenů zůstává penicilín (s výjimkou MRSA - methicilin-rezistentního staphylococcus aureus). Většina MRSA izolátů je nicméně rezistentní vůči levofloxacinu. Vzhledem k těmto obavám a vzhledem k tomu, že pouze omezené množství dostupných pokynů v současnosti doporučuje fluorochinolony u specifických a komplikovaných onemocnění, např. polymikrobiálních infekcí s účastí gramnegativních organismů, držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasil změnit výchozí návrh na („*Infekce kůže a měkkých tkání, u kterých nejsou běžně doporučené antibakteriální přípravky považovány za vhodné k léčbě*“) za účelem zohlednění současné praxe, v rámci níž by levofloxacin měl být *indikován pouze u komplikované SSTI jako alternativa (tj. léčba druhé linie), jestliže jsou doporučované antibakteriální přípravky považovány za nevhodné k léčbě.*

Kromě toho bod upozornění v souhrnech údajů o přípravku nyní uvádí souběžný výskyt rezistence fluorochinolonů včetně levofloxacinu vůči MRSA.

Infekce močového ústrojí (UTI)

Komplikované infekce močového ústrojí (cUTI) včetně pyelonefritid (PN)

Komplikované UTI (cUTI), včetně pyelonefritidy (PN), byly předloženy a schváleny ve všech členských státech kromě jednoho, ve kterém byla schválena pouze indikace *akutní pyelonefritida (APN)*.

Na základě přezkoumání veškerých v současnosti dostupných údajů držitel rozhodnutí o registraci navrhuje sjednotit znění u tablet a i.v. roztoku levofloxacinu tak, aby tyto byly doporučeny u PN a komplikovaných infekcí močového traktu při zohlednění oficiálních pokynů o vhodném použití antibakteriálních léčivých přípravků. Dále bylo odsouhlaseno zohlednění evropských pokynů, v rámci nichž jsou chinolony doporučeny jako terapie první linie pouze tehdy, jestliže je úroveň rezistence u *E. coli* (zodpovědné za 70-80 % všech UTI způsobených gramnegativními bakteriemi) nižší než 10 %. Do bodu 4.4 v souhrnu údajů o přípravku bylo proto zařazeno specifické upozornění týkající se vzorců rezistence fluorochinolonů vůči *E. coli*.

Nekomplikované infekce močového ústrojí (uUTI)

Indikace nekomplikovaných UTI byla schválena u levofloxacinu ve formě 250 mg tablet ve všech členských státech kromě tří. Stěžejní studií byla studie LOFBO-UTI-060: Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná studie pro srovnání bezpečnosti a účinnosti perorálního levofloxacinu a Floxinu (ofloxacinu) v léčbě nekomplikovaných infekcí močového ústrojí u žen.

Tato studie zahrnovala pouze pacientky s akutní cystitidou a nekomplikovanou pyelonefritidou, které mohou být zařazeny do klasifikace „nekomplikovaná UTI“. Jelikož uUTI je definována jako přítomnost příhod akutní cystitidy a akutní pyelonefritidy, držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednotit indikaci na „nekomplikovanou cystitidu“ pro lepší zohlednění populace pacientek zahrnutých do studie. Byl odsouhlasen zkřížený odkaz do bodů upozornění s ohledem na vzorce rezistence.

Chronická bakteriální prostatitida

Chronická bakteriální prostatitida (neboli „prostatitida“) je schválenou indikací pro levofloxacin ve všech členských státech s výjimkou dvou. Stěžejní studií byla CAPSS-101, velká registrační studie, která prokázala ekvivalenci levofloxacinu vůči ciprofloxacinu u dobře dokumentované chronické bakteriální prostatitidy a tyto údaje byly od té doby doplněny dalšími dvěma publikovanými studiemi.

Tato indikace je schválena jak u tablet, tak u i.v. lékové formy levofloxacinu. Sjednocené znění souhrnu údajů o přípravku odsouhlasené pro indikaci prostatitidy bylo: „Chronická bakteriální prostatitida“.

Inhalační antrax

Tato indikace byla schválena v souladu s národními doporučeními od roku 2001 pouze v jednom členském státě jak u tablet (pro postexpoziční profylaxi a kurativní léčbu antraxu), tak i.v. roztoku (pro kurativní léčbu). Držitel rozhodnutí o registraci poskytl všechny dostupné údaje jmenovitě pro tuto indikaci, údaje z *in vitro* studií, neklinické údaje, údaje z farmakokinetických studií a údaje publikované americkými středisky pro kontrolu a prevenci nemocí a navrhl sjednocení indikace. Jelikož antrax je život ohrožující infekce, zvláště je-li cestou infekce vdechnutí, bylo odsouhlaseno následující sjednocené znění pro:

Tablety – *inhalační antrax: postexpoziční profylaxe a kurativní léčba*
i.v. roztok – *inhalační antrax: kurativní léčba*

Navíc bylo odsouhlaseno, že do bodu 4.4 budou zařazena upozornění pro použití v případě léčby antraxu tak, aby obsahovala odkaz na národní a/nebo mezinárodní konsenzuální dokumenty.

Odsouhlaseny byly následující sjednocené terapeutické indikace přípravku Tavanic, potahované tablety 250 mg a 500 mg a infuzní roztok 5 mg/ml:

Přípravek Tavanic, potahované tablety, 250 mg a 500 mg

Přípravek Tavanic je indikován u dospělých k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- *akutní bakteriální sinusitida*
- *akutní exacerbace chronické bronchitidy*
- *komunitně získaná pneumonie*
- *komplikované infekce kůže a měkkých tkání*

U výše zmíněných infekcí by měl být přípravek Tavanic používán, pouze jestliže není použítí antibakteriálních přípravků, které jsou běžně doporučovány k počáteční léčbě těchto infekcí, považováno za vhodné.

- *pyelonefritida a komplikované infekce močového ústrojí (viz bod 4.4)*
- *chronická bakteriální prostatitida*
- *nekomplikovaná cystitida (viz bod 4.4)*
- *inhalační antrax: postexpoziční profylaxe a kurativní léčba (viz bod 4.4)*

Přípravek Tavanic se může také používat k dokončení průběhu terapie u pacientů, u kterých bylo prokázáno zlepšení během počáteční léčby intravenózním levofloxacinem.

V úvahu by se měly vzít oficiální pokyny týkající se vhodného použití antibakteriálních přípravků.

Přípravek Tavanic, infuzní roztok, 5 mg/ml

Přípravek Tavanic infuzní roztok je indikován u dospělých k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- *komunitně získaná pneumonie*
- *komplikované infekce kůže a měkkých tkání*

U výše zmíněných infekcí by měl být přípravek Tavanic používán, pouze jestliže použití antibakteriálních přípravků, které jsou běžně doporučovány k počáteční léčbě těchto infekcí, není považováno za vhodné.

- *pyelonefritida a komplikované infekce močového ústrojí (viz bod 4.4)*
- *chronická bakteriální prostatitida*

- *inhalační antrax: postexpoziční profylaxe a kurativní léčba (viz bod 4.4)*

V úvahu by se měly vzít oficiální pokyny týkající se vhodného použití antibakteriálních přípravků.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Protože u většiny schválených indikací bylo dávkování celkově sjednoceno prakticky ve všech členských státech, držitel rozhodnutí o registraci navrhuje následující doporučení týkající se dávkování:

- ABS (pouze tablety): 500 mg jednou denně po dobu 10–14 dní léčby,
- AECB (pouze tablety): 250–500 mg jednou denně po dobu 7–10 dní,
- CAP (tablety a i.v. roztok): 500 mg jednou nebo dvakrát denně po dobu 7–14 dní,
- PN a cUTI (tablety a i.v. roztok): 250–500 mg jednou denně po dobu 7–10 dní,
- nekomplikovaná cystitida (pouze tablety): 250 mg jednou denně po dobu 3 dní,
- chronická bakteriální prostatitida (tableta a i.v. roztok): 500 mg po dobu 28 dní,
- cSSTI (tablety): 250 mg jednou denně nebo 500 mg jednou nebo dvakrát denně po dobu 7 až 14 dní,
- cSSTI (i.v. roztok): 500 mg dvakrát denně.

V tomto bodě nebyly zjištěny žádné další rozdílnosti s ohledem na zvláštní kategorie osob: narušené funkce ledvin a/nebo vyšší věk.

Navrhované sjednocené nižší dávkování u AECB a cSSTI ve výši 250 mg bylo dále diskutováno vzhledem ke farmakokinetickému/farmakodynamickému profilu levofloxacinu, povaze infekce a nejpravděpodobnějšímu kauzálnímu bakteriálnímu agens. V této souvislosti bylo zaznamenáno, že dávka 500 mg podávaná jednou denně perorální cestou umožňuje dosáhnout vrcholné plazmatické koncentrace (C_{max}) ve výši 5 až 6 mg/l a poměru C_{max}/MIC ve výši 10–12 a AUC přibližně ve výši 50 mg.h/l, což odpovídá poměru AUC/MIC ve výši 50–100. Tyto koncentrace zajišťují dostatečnou baktericidní aktivitu u bakteriálních kmenů s úrovní senzitivity až 0,5–1 mg/l. To je adekvátní u většiny infekčních chorob (respiračních a kožních) uvedených v indikacích levofloxacinu. Poměr C_{myx}/MIX ve výši 10 a poměr AUC/MIC ve výši 100 jsou dle literatury doporučené hodnoty, které odpovídají rychlé baktericidní aktivitě. Doporučená dávka u AECB i cSSTI byla tedy podle toho pozměněna, tj. 250 mg jednou denně bylo odstraněno.

Další změna byla odsouhlasena s ohledem na trvání léčby u pyelonefritidy a cUTI, aby toto bylo v souladu s doporučeními dle pokynů Evropské urologické asociace (EAU) z roku 2010 pro trvání léčby levofloxacinem v délce 7–10 dní u akutní nekomplikované pyelonefritidy a 7–14 dní (i.v. s následným možným přechodem na perorální formu) u závažných případů (EAU pokyny 2010).

Bod 4.3 – Kontraindikace

Rozdílnosti v tomto bodě se týkaly použití během těhotenství a u pacientů s deficiencí glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) (rozdílnost u jednoho členského státu). Bylo odsouhlaseno, že použití během těhotenství zůstane zachováno v tomto bodě. S ohledem na kontraindikaci u pacientů s deficiencí glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) bylo odsouhlaseno, že tato relativní kontraindikace bude i nadále zařazena do sekce upozornění souhrnu údajů o přípravku, protože byla schválena ve všech členských státech kromě jednoho.

Tento bod souhrnu údajů o přípravku byl navíc aktualizován, aby zohledňoval základní bezpečnostní profil odsouhlasený v dubnu 2011 jako výsledek postupu sdílení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V tomto bodě existují rozdíly mezi členskými státy týkající se jednotlivých odstavců.

V úvahu byl vzat základní bezpečnostní profil schválený jako výsledek postupu sdílení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti dokončený dne 1. dubna 2011. Hlavní rozdíly v tomto bodě přijaté výběrem CHMP jsou uvedeny níže.

Upozornění týkající se pneumokokové pneumonie bylo odstraněno, protože výbor má za to, že je pokryto informacemi zařazenými do bodu 4.1, které říkají, že levofloxacin by měl být v těchto případech považován pouze za alternativní léčbu. Informace o kombinované léčbě, která může být nutná v případě nozokomiálních infekcí způsobených *P. aeruginosa*, byly navíc odstraněny, protože jejich zařazení do

tohoto bodu není považováno za vhodné. Znění je navíc matoucí, jelikož naznačuje, že standardní léčbou je monoterapie.

Bylo přidáno varování týkající se nutnosti stanovit před použitím levofloxacinu adekvátně diagnózu ABS a AECSB. Jak je zmíněno výše, do tohoto bodu byla zařazena rezistence *E. coli* vůči fluorochinolonům a nutnost, aby předepisující lékaři zvažili místní prevalenci rezistence.

Opatrnost při použití při inhalaci antraxu bylo přesunuto z bodu 5.1 do tohoto bodu s cílem upozornit předepisující lékaře na nutnost vyhledání dalších pokynů v této situaci.

Upozornění týkající se tendinitidy a šlachové ruptury byla pozměněno, aby konstatovalo, že riziko tendinitidy a šlachové ruptury je zvýšeno u pacientů, kteří dostávají denní dávku 1 000 mg. Tato změna je založena na nově předložené analýze, která ukazuje, že starší jedinci jsou náchylnější k poranění šlach, jestliže denně dostávají 1 000 mg oproti 750 mg, na epidemiologických studiích, na dalším riziku u pacientů s poškozením ledvin bez úpravy dávky a zohledňuje biologickou možnost dávkově závislé cytotoxicity fluorochinolonů, přičemž tyto nálezy ukazují, že dávkování 1 000 mg denně je dalším rizikovým faktorem poranění šlach.

Upozornění na exacerbace myasthenia gravis zahrnuté do základního bezpečnostního profilu bylo revidováno na základě kumulativního přehledu bezpečnosti předloženého držitelem rozhodnutí o registraci během tohoto postupu přezkoumání. Tento přehled ukázal na možnou souvislost mezi třídou fluorochinolonů, specificky použitím levofloxacinu, a exacerbací myasthenia gravis, ačkoli úroveň hlášení této příhody zůstává extrémně nízká.

Navrhované sjednocené upozornění týkající se G-6-PD deficiencie bylo podpořeno přehledem veškerých případů G6PD, který poskytl držitel rozhodnutí o registraci, a nebyly nalezeny žádné nové informace týkající se bezpečnosti. U těchto pacientů je doporučeno monitorování případů z důvodu hemolytické anémie.

Držitel navrhl upozornění týkající se závažných bulózních reakcí z důvodu závažnosti těchto reakcí a vzhledem k tomu, že bulózní erupce již byly zařazeny v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

Sjednocené znění u dysglykemie bylo dále pozměněno ve světle nových hlášených případů hypoglykemického kómatu u přípravků z rodiny fluorochinolonů.

Upozornění týkající se prevence fotosenzitizace bylo revidováno, aby dále nabádalo k opatrnosti během léčby a 48 hodin po jejím ukončení.

Sjednocené varování týkající se prodloužení QT intervalu bylo pozměněno v souladu s aktualizovaným doporučením pracovní skupiny pro farmakovigilanci výboru CHMP s datem 16. dubna 2012 s ohledem na fluorochinolony a riziko prodloužení QT intervalu.

Upozornění týkající superinfekce bylo pozměněno v souladu se standardním zněním v tomto bodě zařazeným do informací o přípravku u všech antibakteriálních přípravků.

Upozornění týkající se hepatobiliárních poruch bylo aktualizováno, aby zohledňovalo současné důkazy ukazující na kauzální vztah mezi levofloxacinem a hepatotoxicitou, který může vést k fatálním výsledkům. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl důkazy včetně kumulativního přehledu všech fatálních případů z důvodu hepatobiliárních poruch.

Varování pod podtitulkem „Interference s laboratorními testy“ bylo aktualizováno, aby zahrnovalo zejména větu týkající se *M. tuberculosis*, která je považována za označující třídu a která je zahrnuta ve firemních základních údajích o přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasil zařazení nového varování týkajícího se případného výskytu poruch vidění a informace, že v takových případech by měl být okamžitě konzultován oftalmolog. V tomto ohledu odhalila nedávno publikovaná epidemiologická studie zvýšené riziko (OR 4.5) odchlípení sítnice u fluorochinolonů.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Tento bod byl dále pozměněn, aby jasně zmiňoval, že léčba levofloxacinem je kontraindikována během kojení, a také aby zahrnoval informace o fertilitě v souladu s *Pokyny CHMP pro hodnocení rizika léčivých přípravků pro lidskou reprodukci a kojení: Z údajů týkajících se označení na obalu, leden 2009*.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Výbor CHMP zaznamenal návrh držitele rozhodnutí o registraci pro sjednocený text v tomto bodě. Při sjednocování uvedených nežádoucích reakcí mezi vnitrostátně schválenými souhrnnými údaji o přípravku pro přípravek Tavanic byl zvažován základní bezpečnostní profil. Obecný text týkající se klasifikace frekvencí a nežádoucích reakcí získaných v rámci zkušeností z období po udělení registrace byl zpřehledněn a byla revidována frekvence počtu příhod. Metoda a statistický přístup společně s poskytnutými údaji byly přezkoumány a výbor CHMP považuje odhadovanou frekvenci za vhodnou.

Během tohoto výkonu byly přidány následující nežádoucí reakce:

- *hypoglykemické kóma* v souladu s CCSI verzí 4 pro levofloxacin předloženou jako část pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti 27,
- *benigní intrakraniální hypertenze* v souladu s nedávnými změnami označení na obalu provedenými u levofloxacinu v dubnu 2012 v USA; tyto případy je nutné pečlivě monitorovat a dále se jimi zabývat v budoucích pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti,
- „*palpitace*“ a „*komorová tachykardie, která může mít za následek srdeční zástavu*“, které jsou podporovány údaji z klinických studií a údaji z období po registraci, které předložil držitel rozhodnutí o registraci,
- *ruptura vazy* v souladu s přehledem, který poskytl držitel rozhodnutí o registraci, ve kterém byl v některých případech zjištěn případný kauzální vztah bez alternativního vysvětlení v kombinaci s biologickou možností.

Informace o hepatotoxicitě byly navíc doplněny tak, aby u levofloxacinu uváděly hlášené případy žloutenky a závažného poškození jater, včetně případů *fatálních* akutního jaterního selhání, primárně u pacientů se závažnými základními onemocněními.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP vzal v úvahu návrh držitele rozhodnutí o registraci pro tento bod a dále odsouhlasil počet revizí. Zvláště byla revidována tabulka důležitých bodů Evropské komise zabývající se testováním antimikrobiální vnímavosti (EUCAST) a tabulka vnímavých druhů. Konkrétně byly vyřazeny bakterie *Bacteroides sp.* s výjimkou *B. fragilis* z důvodu přirozené nižší vnímavosti vůči levofloxacinu. Informace EUCAST byly sjednoceny se současnými doporučeními EUCAST. Závěrem lze říci, že výbor CHMP přijal v bodě 5.1 sjednocené znění.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby vyhodnotil veškeré další body vnitrostátně schválených souhrnů údajů o přípravku a aby navrhl příslušné změny v textu tam, kde se objevují rozdílnosti, a aby v některých případech shrnul informace již zahrnuté v těchto bodech (např. v bodě 5.2 souhrnu údajů o přípravku byly shrnuty informace o tkáňové distribuci).

Příbalová informace

Po veškerých změnách v souhrnu údajů o přípravku následovalo několik odpovídajících změn příbalové informace. Finální příbalová informace byla odsouhlasena výborem CHMP. Vzhledem k rozsahu sjednocení příbalové informace bylo odsouhlaseno předložení testu srozumitelnosti po provedení tohoto postupu přezkoumání žádosti.

KVALITA – MODUL 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh sjednocení modulu kvalita. Informace o vývoji, výrobě a kontrole potahovaných tablet a infuzního roztoku byly předloženy uspokojivým způsobem. Výsledky provedených testů prokazují uspokojivou konzistenci a jednotnost důležitých charakteristik kvality přípravku a vedly dále k závěru, že přípravky by měly mít klinicky uspokojivý a rovnoměrný výkon.

Na základě přezkoumání údajů výbor CHMP přijal sjednocený modul 3.

Zdůvodnění změny registrace

Závěrem lze říci, že na základě hodnocení návrhu držitele rozhodnutí o registraci a po diskuzích v rámci výboru výbor při zvážení farmaceutických forem přijal sjednocené sady dokumentů týkajících se informací o přípravku pro potahované tablety a infuzní roztok přípravku Tavanic a přípravků souvisejících názvů. Zvláště byly sjednoceny indikace a s nimi související doporučení týkající se dávkování.

Byl také přijat sjednocený modul 3. Na základě výše zmíněných skutečností výbor CHMP považuje poměr přínosů a rizik přípravku Tavanic a přípravků souvisejících názvů za příznivý a je toho názoru, že sjednocené dokumenty informací o přípravku mohou být schváleny.

Vzhledem k tomu že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku Tavanic a přípravků souvisejících názvů týkající se terapeutických indikací a bodu dávkování a metody podání i zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci z existujících klinických studií, údaje z farmakovigilančních studií a publikované literatury odůvodňující navrhované sjednocení informací o přípravku,
- výbor odsouhlasil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci,

výbor CHMP doporučil změnu registrace přípravku Tavanic a přípravků souvisejících názvů, pro které je v příloze III (viz příloha I) uveden souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace.