

II priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros teisių sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Bendra Tavanic ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo santrauka

Tavanic (levofloksacinas) yra sintetinis fluorochinolonų grupės antibakterinis preparatas ir raceminės vaistinės medžiagos ofloksacino S (-) enantiomeras. Kaip antibakterinis fluorochinolonų preparatas, levofloksacinas slopina DNR sintezę darydamas poveikį DNR / DNR-girazės kompleksui ir topoizomerazei IV.

Levofloksacinas turi platų antibakterinio veikimo *in vitro* spektrą, apimantį gramteigiamus mikroorganizmus, pvz., *Streptococcus pneumoniae*, nežiūrint į atsparumo fenotipą, meticilinui jautrius *Staphylococcus aureus* ir *Streptococcus spp.*, išrankias gramneigiamas bakterijas, pvz., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ir *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijas, pvz., *Escherichia coli* ir *Klebsiella spp.*, ir netipines infekcijas sukeliančius mikroorganizmus, pvz., *Legionella*, *Mycoplasma* ir *Chlamydochila*. Todėl levofloksacinas veikia prieš įvairius paplitusius sinusitą, staigų lėtinio bronchito paūmėjimą, bendruomenėje įgytą pneumoniją, šlapimtakių infekcijas bei odos ir minkštųjų audinių infekcijas sukeliančius patogenus.

Šiuo metu levofloksacinas skirtas kvėpavimo takų, odos ir minkštųjų audinių, sunkioms ir nesunkioms šlapimtakių infekcijoms ir lėtiniam bakteriniam prostatitui gydyti suaugusiesiems. Levofloksacinas taip pat skiriamas gydymui pagal kelias netipines indikacijas, kaip antai urosepsis, virškinimo trakto ir kepenų, tulžies pūslės ir latakų infekcijos, juodligė ir hospitalinė plaučių pneumonija. Rinkodaros teisės turėtojas siekė, kad per šią preparato informacinių dokumentų derinimo procedūrą būtų patvirtintos šios indikacijos: kvėpavimo takų infekcijų (apribota indikacija), odos ir minkštųjų audinių, sunkių ir nesunkių šlapimtakių infekcijų, lėtinio bakterinio prostatito ir juodligės gydymas.

Pasaulyje levofloksacinas pirmą kartą patvirtintas 1993 m. Japonijoje, vėliau 1996 m. – Jungtinėse Amerikos Valstijose. ES levofloksacinas pirmą kartą patvirtintas 1997 m. Jungtinėje Karalystėje, vėliau, taikydamos savitarpio pripažinimo procedūrą, tai padarė dar vienuolika valstybių narių: Austrija, Belgija, Danija, Suomija, Vokietija, Airija, Italija, Liuksemburgas, Nyderlandai, Portugalija ir Ispanija, o Jungtinė Karalystė buvo referencinė valstybė narė. Tavanic taip pat patvirtintas nacionaliniu lygmeniu trylikoje kitų valstybių narių: Bulgarijoje, Kipre, Čekijoje, Estijoje, Prancūzijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Lietuvoje, Maltoje, Lenkijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje ir Švedijoje.

Tavanic tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės (250 mg ir 500 mg) ir kaip infuzinis tirpalas (5 mg/ml tiekiant po 250 mg/50 ml ir 500 mg/100 ml). Kai kuriose valstybėse narėse vaistas patvirtintas kaip 750 mg stiprumo plėvele dengtos tabletės ir 750 mg/150 ml infuzinis tirpalas. Šis stiprumas ir tiekimo forma buvo susieti su hospitalinės plaučių pneumonijos indikacija, kurios patvirtinimo rinkodaros teisės turėtojas per šią preparato informacinių dokumentų derinimo procedūrą nesiekė. Per šią kreipimosi procedūrą rinkodaros teisės turėtojas savanoriškai panaikino 750 mg stiprumo plėvele dengtų tablečių rinkodaros teisę ir pakeitė infuzinio tirpalo rinkodaros teisių sąlygas – pašalino 150 ml tiekimo formą. Todėl šios kreipimosi procedūros rezultatai neapima 750 mg stiprumo levofloksacino vertinimo.

Kadangi dalis rinkodaros teisių suteiktos pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, o dalis – pagal nacionalines procedūras, nustatyta Tavanic preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos informacijos skirtumų. Todėl Tavanic įtrauktas į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalį sudarytą preparatų, kurių informacinius dokumentus reikia suderinti, sąrašą. Dėl skirtingų valstybių narių nacionalinių sprendimų, priimtų dėl pirmiau minėto preparato (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros teisės suteikimo, Europos Komisija, siekdama panaikinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų skirtumus ir taip suderinti skirtingus šio preparato informacinius dokumentus visoje Europos Sąjungoje, CHMP ir EMA sekretariatui pranešė apie oficialų kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį.

Derinant preparato charakteristikų santraukas atsižvelgta į visas susijusias ES gydymo ir reglamentavimo gaires. Rinkodaros teisės turėtojo pateiktame pasiūlyme atsispindėjo naujausia mokslinė informacija, įskaitant pagrindinę saugumo informaciją (preparato charakteristikų santraukos skyrių apie saugumą – nuo 4.3. iki 4.9. – suderinimas), patvirtintą 2011 m. balandžio mėn. remiantis pagal darbo pasidalijimo procedūrą atlikto periodiškai atnaujinamų saugumo

protokolų vertinimo ir neseniai atliktų fluorochinolonų saugumo peržiūrų rezultatais bei naujais pasauliniais saugumo duomenimis.

Toliau apibendrinami pagrindiniai aspektai, aptarti siekiant suderinti skirtingus preparato charakteristikų santraukų skyrius.

4.1. skyrius. Terapinės indikacijos

Kvėpavimo takų infekcijos

Levofloksaciną patvirtintas pagal tris dažniausias kvėpavimo takų infekcijų indikacijas: ūmų bakterinį sinusitą, staigų lėtinio bronchito paūmėjimą ir bendruomenėje įgytą pneumoniją. Svarbiausi šių indikacijų patogenai yra *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, o bendruomenėje įgytos pneumonijos atveju – ir ląstelės vidaus ir (arba) netipinės bakterijos. Hospitalinė pneumonija taip pat yra kvėpavimo takų infekcija, kuriai gydyti levofloksaciną patvirtintas dviejose valstybėse narėse, tačiau rinkodaros teisės turėtojas nesiekia išlaikyti šios indikacijos, o tos, kurias jis siekia išlaikyti, apibendrintos toliau.

Ūmus bakterinis sinusitas

Ši indikacija, taikant nacionalinę arba savitarpio pripažinimo procedūrą, patvirtinta levofloksacino tabletėms visose pirmiau nurodytose valstybėse narėse, išskyrus vieną.

Visose taikant savitarpio pripažinimo procedūrą patvirtintose preparato charakteristikų santraukose „ūmus bakterinis sinusitas“ įtrauktas į indikacijų skyrių, taip pat patikslinama: „(tinkamai diagnozuotas laikantis nacionalinių ir (arba) vietos kvėpavimo takų infekcijų gydymo gairių)“. Ši ES 1997 m. patvirtinta indikacija pagrįsta trijų pagrindinių tyrimų rezultatais. Pagrindinė priežastis, dėl kurios vienoje valstybėje narėje nepatvirtinta ši indikacija, buvo ta, kad viename iš tyrimų rentgeno tyrimo kriterijai klinicinei sinusito diagnozei patvirtinti nebuvo aiškiai apibrėžti.

Nuo to laiko rinkodaros teisės turėtojas atliko penkis papildomus tyrimus. Klinikinėje praktikoje dažniausiai nuo sinusito išrašomi antibiotikai yra betalaktamai (amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba be jos, geriamieji antros ar trečios kartos cefalosporinai), makrolidai ir antipneumokokiniai fluorochinolonai. Tačiau makrolidų vaidmuo daugelyje šalių smarkiai sumažėjo dėl padidėjusio *S. pneumoniae* atsparumo. Šiuo metu galiojančiose gydymo gairėse antipneumokokiniai fluorochinolonai paprastai rekomenduojami sunkiam ūmiam bakteriniam sinusitui gydyti, taip pat jeigu ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas, arba atsparių pneumokokų sukeltoms infekcijoms gydyti.

Remdamasis šiuo metu turimais duomenimis ir atsižvelgdamas į šiuo metu galiojančias gydymo gaires bei dabartinę preparato charakteristikų santraukos formuluotę, susijusią su kitais pagal šią indikaciją vartojamais fluorochinolonų preparatais, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tokią formuluotę su apribojimu:

Ūmiam bakteriniam sinusitui (tinkamai diagnozuotam laikantis nacionalinių ir (arba) vietos kvėpavimo takų infekcijų gydymo gairių) gydyti sunkiais atvejais, kai yra komplikacijų (pvz., kaktinio, pleištakaulinio, akytkaulinio sinusito ar pansinusito) rizika, arba jeigu žinomas ar įtariamas bakterijų atsparumas paprastai vartojamų grupių priešinfekciniams preparatams (pagal pacientų ligos istoriją ar nacionalinius ir (arba) regioninius atsparumo duomenis), arba jeigu ankstesnis priešinfekcinis gydymas buvo neveiksmingas.

Apskritai reikėtų atsižvelgti į tai, kad ūmus bakterinis sinusitas paprastai yra nesunki, dažnai savaime praeinanti (90 %) infekcija. Kadangi nuo šios rūšies infekcijos dažnai pasveikstama savaime, manoma, jog tam, kad nauda viršytų didelę keliamą riziką, o tais atvejais, kai dėl kokios nors priežasties negalima vartoti betalaktamų, doksiciklino ar makrolidų arba gydymas jais buvo neveiksmingas, būtų tik išlaikyta naudos ir rizikos pusiausvyra, būtinai reikalingi duomenys, kuriais įrodoma, kad Tavanic yra veiksmingesnis už placebo arba lyginamuosius vaistus gydant didesnio sunkumo ūmų bakterinį sinusitą. Remiantis pirmiau minėtais tyrimais to įrodyti negalima, nes jokių placebo kontroliuojamų tyrimų neatlikta. Komitetas atkreipė dėmesį, kad kito fluorochinolono preparato tyrime, kuris buvo kontroliuojamas placebo, nepavyko įrodyti, kad tas preparatas klinikinio atsako požiūriu buvo veiksmingesnis už placebo.

Todėl, remiantis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais veiksmingumo gydant ūmų bakterinį sinusitą duomenimis, levofloksacino farmakokinetiniais ir farmakodinaminiais ypatumais ir didelės jo

keliomos rizikos charakteristikomis, nuspręsta, kad ūmaus bakterinio sinusito indikacijos formuluotė turėtų atitikti formuluotę, kurią sutarta taikyti kitiems fluorochinolonų preparatams.

Rinkodaros teisės turėtojas sutiko, kad Tavanic plėvele dengtos tabletės būtų skirtos ūmiam bakteriniam sinusitui gydyti suaugusiesiems tik tuo atveju, jeigu manoma, kad netinka vartoti šių infekcijų pradiniam gydymui paprastai rekomenduojamus antibakterinius preparatus.

Staigus lėtinio bronchito paūmėjimas

Ši indikacija levofloksacino tabletėms patvirtinta visose pirmiau nurodytose valstybėse narėse taikant nacionalines arba savitarpio pripažinimo procedūras. Šiai indikacijai pagrįsti remtasi trijų pagrindinių tyrimų rezultatais. Taip pat atlikti devyni papildomi tyrimai (ir viena pakartotinė registracijos tyrimų duomenų analizė). Levofloksacinas tirtas atliekant didelės apimties kontroliuojamus staigus lėtinio bronchito paūmėjimo tyrimus, kuriuose vartotas aktyvus lyginamasis vaistas, tačiau neatlikta nė vieno placebo kontroliuojamo tyrimo. Nors levofloksacinas nelaikomas pirmojo pasirinkimo vaistu gydant staigų lėtinio bronchito paūmėjimą, jis rekomenduojamas kaip viena iš galimų gydymo alternatyvų tais atvejais, kai dažnai pasireiškia bronchito paūmėjimai, taip pat sergant sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga. Betalaktamai, makrolidai ir fluorochinolonai yra dažniausiai staigiam lėtinio bronchito paūmėjimui gydyti vartojami antibiotikai. Fluorochinolonai ypač naudingi sunkiais atvejais, nes veikia ne tik labiau paplitusius *H. influenzae* ir *S. Pneumoniae*, bet ir gramneigiamus mikroorganizmus.

Europos respiratologų draugijos gairėse (ERS, 2005) levofloksacinas siūlomas kaip alternatyvus antibiotikas gydant staigų lėtinio bronchito paūmėjimą be *P. aeruginosa* infekcijos rizikos ligoninėje arba bendruomenėje. Šiuo atveju žodis „alternatyvus“ apibrėžiamas taip: skirtas vartoti esant padidėjusiam jautrumui pirmojo pasirinkimo vaistui arba kai gydymoje populiacijoje yra plačiai paplitęs kliniškai reikšmingas atsparumas šiam vaistui.

Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugija yra paskelbusi Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų infekcijų valdymo gaires, kuriose chinolonai nustatyti kaip antrojo pasirinkimo vaistas esant kliniškai reikšmingam pneumokokų atsparumui amoksicilinui ir tetraciklinams arba padidėjusiam jų netoleravimui.

Remdamasis šiuo metu turimais duomenimis ir atsižvelgdamas į šiuo metu galiojančias gydymo gaires bei dabartinę preparato charakteristikų santraukos formuluotę, susijusią su kitais pagal šią indikaciją vartojamais fluorochinolonų preparatais, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tokią formuluotę su apribojimu:

Staigiam lėtinio bronchito paūmėjimui (tinkamai diagnozuotam laikantis nacionalinių ir (arba) vietos kvėpavimo takų infekcijų gydymo gairių) gydyti pacientams, jau sergantiems sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga ir (arba) turintiems kitų rizikos veiksnių, arba jeigu žinomas ar įtariamas bakterijų atsparumas paprastai vartojamų grupių priešinfekciniams preparatams (pagal pacientų ligos istoriją ar nacionalinius ir (arba) regioninius atsparumo duomenis), arba jeigu ankstesnis priešinfekcinis gydymas buvo neveiksmingas.

Manyta, kad siūloma suderinta indikacijos formuluotė geriau atspindi dabartines bendras Europos gydymo rekomendacijas. Tačiau atsižvelgdamas į tai, kad staigus lėtinio bronchito paūmėjimas gali būti ir ne tokia sunki infekcija, nuo kurios dažnai pasveikstama savaime, ir kad jam paūmėjus bakterijų aptinkama tik 50 % atvejų, taip pat siekdamas geriau atsižvelgti į šiuo metu galiojančias gydymo gaires, rinkodaros teisės turėtojas nusprendė, kad ES turi būti taikoma ši suderinta formuluotė:

Tavanic plėvele dengtos tabletės skirtos staigiam lėtinio bronchito paūmėjimui gydyti suaugusiesiems tik tuo atveju, jeigu manoma, kad netinka vartoti šių infekcijų pradiniam gydymui paprastai rekomenduojamus antibakterinius preparatus.

Bendruomenėje įgyta pneumonija

Ši indikacija patvirtinta visose valstybėse narėse remiantis keturių svarbių tyrimų rezultatais. Bendruomenėje įgytos pneumonijos indikacija patvirtinta tabletėms ir intraveninei levofloksacino formulei. Nuo to laiko, kai ES patvirtinta ši indikacija, atlikti dvidešimt du papildomi tyrimai, įskaitant keturis neseniai atliktus tyrimus, kurių metu levofloksacinas vartotas kaip lyginamasis vaistas tiriant tigecikliną (du tyrimai), doksicikliną (vienas tyrimas) ir nemonoksaciną (vienas tyrimas). Apskritai nustatyta, kad levofloksacinas yra bent jau ne mažiau veiksmingas nei kiti preparatai, rekomenduoti kaip pirmosios eilės vaistai, pvz., intraveninis ceftriaksonas ir (arba)

geriamas cefuroksimo aksetilis, skiriamas kartu su makrolidais, taip pat amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba be jos.

Skiriamas gydymas antibiotikais, kuris paprastai pradedamas empiriškai ir apima tipinius mikroorganizmus kartu su netipiniais arba be jų. Vėliau gydymas antibiotikais gali būti pakeistas atsižvelgiant į kultūros tyrimų rezultatus ir klinikinį atsaką. Pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia bendruomenėje įgyta pneumonija, paprastai guldomi į ligoninę. Betalaktamai, makrolidai ir antipneumokokiniai fluorochinolonai yra antibiotikai, kurie, atsižvelgiant į pacientui kylančią riziką ir ligos sunkumą, dažniausiai vartojami bendruomenėje įgytai pneumonijai gydyti atskirai arba derinant kelis iš jų.

Bendruomenėje įgytos pneumonijos gydymo gairės yra sudėtingesnės nei kitoms kvėpavimo takų infekcijoms skirtos gairės, nes jose atsižvelgiama į keletą kriterijų, pvz., amžių ir (arba) kitus turimus sveikatos sutrikimus, ligos sunkumą ir jos gydymą ambulatoriškai arba ligoninėje. Europos gairėse levofloksacinas rekomenduojamas kaip alternatyvus antibiotikas, kurį galima vartoti kaip pirmosios eilės vaistą šalyse, kuriose labai paplitęs kliniškai reikšmingas atsparumas pirmosios eilės vaistams.

Siekdamas glausčiau apibūdinti levofloksacino vaidmenį pagal šią indikaciją, rinkodaros teisės turėtojas iš pradžių pasiūlė tokią suderintą tablečių ir intraveninio tirpalo vartojimo formuluootę:

Bendruomenėje įgytai pneumonijai gydyti pacientams, kuriems būdingi papildomi rizikos veiksniai arba kuriuos reikia hospitalizuoti, arba jeigu žinomas ar įtariamas bakterijų atsparumas paprastai vartojamų grupių priešinfekciniams preparatams (pagal pacientų ligos istoriją ar nacionalinius ir (arba) regioninius atsparumo duomenis), arba jeigu ankstesnis priešinfekcinis gydymas buvo neveiksmingas.

Šis apribotos indikacijos pasiūlymas atitinka šiuo metu galiojančias ES gydymo gaires, kuriose nurodoma apskritai nerekomenduoti fluorochinolonų kaip pirmosios eilės vaistų. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko, kad suderinta levofloksacino vartojimo formuluoūtė taip pat turėtų atitikti kitiems fluorochinolonams taikomą formuluoūtę. Todėl sutarta ir tablečių, ir intraveninio tirpalo preparato charakteristikų santraukose nurodyti, kad Tavanic skirtas bendruomenėje įgytai pneumonijai gydyti suaugusiems tik tuo atveju, jeigu manoma, kad netinka vartoti šių infekcijų pradiniam gydymui paprastai rekomenduojamus antibakterinius preparatus.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos

Ši indikacija tabletėms ir intraveninei formulei patvirtinta visose valstybėse narėse, išskyrus vieną. Ši indikacija vienoje valstybėje narėje nepatvirtinta dėl to, kad atliekant pagrindinius tyrimus (penkis tyrimus) nevartotas įprastas lyginamasis vaistas, taip pat atsižvelgiant į nuostatą, kad gydant nesunkias odos ir minkštųjų audinių infekcijas netinka vartoti fluorochinolonus, ir į tai, kad iš sunkių odos ir minkštųjų audinių infekcijų gydymo rezultatų nebuvo aiškiai matyti, kad šiuo tikslu geriausia vartoti levofloksaciną.

Pabrėžiama, kad fluorochinolonai, įskaitant levofloksaciną, nėra pripažįstami referenciniais vaistais nuo stafilokokų ir streptokokų. Pats populiariausias vaistas naikinant šiuos patogenus (išskyrus MRSA (meticilinui atsparų auksinį stafilokoką) tebėra penicilinas. Tačiau dauguma MRSA izoliatų yra atsparūs levofloksacinui. Atsižvelgdama į šiuos veiksnius ir į tai, kad nedaugelyje tyrimų gairių fluorochinolonus šiuo metu rekomenduojama vartoti tik specialiais sunkiais atvejais, pvz., gydant polimikrobines infekcijas, tarp kurių sukėlėjų yra ir gramneigiami mikroorganizmai, rinkodaros teisės turėtojas sutiko iš pradžių siūlytą indikaciją („*Odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti, jeigu manoma, kad šiai infekcijai gydyti netinka paprastai rekomenduojami antibakteriniai preparatai*“) pakeisti taip, kad joje atsispindėtų dabartinė praktika, pagal kurią levofloksacinas turi būti skiriamas tik sunkioms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti kaip alternatyvus (t. y. antrosios eilės) vaistas, jeigu manoma, kad šiai infekcijai gydyti netinka paprastai rekomenduojami antibakteriniai preparatai.

Taip pat preparato charakteristikų santraukos įspėjimų skyriuje dabar nurodomas MRSA susietasis atsparumas fluorochinolonams, įskaitant levofloksaciną.

Šlapimtakių infekcijos

Sunkių šlapimtakių infekcijos, įskaitant pielonefritą

Sunkių šlapimtakių infekcijų, įskaitant pielonefritą, indikacija pateikta ir patvirtinta visose ES valstybėse narėse, išskyrus vieną, kurioje patvirtinta tik viena – *ūmaus pielonefrito* – indikacija.

Remdamasis visų šiuo metu turimų duomenų peržiūros rezultatais, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderinti levofloksacino tablečių ir intraveninio tirpalo indikacijos formuluoję taip, kad juos būtų rekomenduojama vartoti pielonefritui ir sunkioms šlapimtakių infekcijoms gydyti atsižvelgiant į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas. Taip pat sutarta, kad reikėtų atsižvelgti į Europos gaires, kuriose chinolonai rekomenduojami kaip pirmosios eilės vaistai, jeigu *E. coli* (sukeliančių 70–80 % visų šlapimtakių infekcijų, kurias sukelia gramneigiami mikroorganizmai) atsparumas jiems yra mažesnis nei 10 %. Todėl į preparato charakteristikų santraukos 4.4. skyrių įtraukiamas įspėjimas dėl *E. coli* atsparumo fluorochinolonams tendencijų.

Nesunkių šlapimtakių infekcijos

Nesunkių šlapimtakių infekcijų indikacija patvirtinta 250 mg levofloksacino tabletėms visose valstybėse narėse, išskyrus tris. Pagrindinis tyrimas buvo tyrimas LOFBO-UTI-060 – daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos tyrimas, kurio metu geriamojo levofloksacino saugumas ir veiksmingumas lygintas su Floxin (ofloksacino) saugumu ir veiksmingumu gydant nesunkias moterų šlapimtakių infekcijas.

Šiame tyrime dalyvavo tik pacientai, sergantys ūmiu cistitu, bet ne nesunkių pielonefritu, nors šią infekciją taip pat būtų galima priskirti „nesunkių šlapimtakių infekcijų“ kategorijai. Kadangi nesunkios šlapimtakių infekcijos apibrėžiamos kaip ūmaus cistito ir ūmaus pielonefrito epizodai, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė suderinti šią indikaciją įtraukiant į ją „nesunkų cistitą“, kad būtų geriau atsižvelgta į tyrime dalyvavusių pacientų populiaciją. Nuspręsta įtraukti kryžminę nuorodą į įspėjimų skyrių dėl atsparumo tendencijų.

Lėtinis bakterinis prostatitas

Lėtinis bakterinis prostatitas (arba „prostatitas“) yra patvirtinta levofloksacino indikacija visose valstybėse narėse, išskyrus dvi. Pagrindinis tyrimas buvo tyrimas CAPSS-101 – didelės apimties registracijos tyrimas, per kurį nustatyta, kad levofloksacinas yra lygiavertis ciprofloksacinui gydant tinkamai dokumentuotą lėtinį bakterinį prostatitą ir nuo tada šie duomenys papildyti dviejų paskelbtų tyrimų rezultatais.

Ši indikacija patvirtinta ir levofloksacino tabletėms, ir intraveninei formulei. Preparato charakteristikų santraukoje nuspręsta pateikti tokią suderintą prostatito indikacijos formuluoję: „Lėtinis bakterinis prostatitas“.

Per orą plintanti juodligė

2001 m. ši indikacija pagal nacionalines rekomendacijas patvirtinta ir tabletėms (profilaktikai patyrus juodligės poveikį ir jos gydymui), ir intraveniniam tirpalui (gydymui) tik vienoje valstybėje narėje. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė visus apie šią indikaciją turimus duomenis, t. y. tyrimų *in vitro*, neklinikinius, farmakokinetikos ir JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centrų paskelbtus duomenis, ir pasiūlė suderintą indikaciją. Kadangi juodligė kelia grėsmę gyvybei, ypač kai užsikrečiama per orą, nuspręsta taikyti šią suderintą formuluoję:

tabletės – *profilaktikai patyrus per orą plintančios juodligės poveikį ir jos gydymui*;
intraveninis tirpalas – *per orą plintančios juodligės gydymui*.

Be to, į 4.4. skyrių sutarta įtraukti atsargumo priemones, kurias reikia taikyti gydant juodligę, ir nuorodą atsižvelgti į nacionalinius ir (arba) tarptautinius bendrojo susitarimo dokumentus.

Sutarta taikyti šias suderintas Tavanic 250 ir 500 mg plėvele dengtų tablečių ir 5 mg/ml infuzinio tirpalo terapines indikacijas:

Tavanic 250 ir 500 mg plėvele dengtos tabletės

Tavanic skirtas suaugusiesiems gydyti nuo šių infekcijų (žr. 4.4. ir 5.1. skyrius):

- *ūmaus bakterinio sinusito;*

- *staigaus lėtinio bronchito paūmėjimo;*
- *ambulatorinio plaučių uždegimo;*
- *sunkių odos ir minkštųjų audinių infekcijų.*

pirmau minėtoms infekcijoms gydyti Tavanic turėtų būti vartojamas tik tuo atveju, jeigu manoma, kad netinka vartoti šių infekcijų pradiniam gydymui paprastai rekomenduojamus antibakterinius preparatus;

- *pielonefrito ir sunkių šlapimtakių infekcijų (žr. 4.4. skyrių);*
- *lėtinio bakterinio prostatito;*
- *nesunkaus cistito (žr. 4.4. skyrių);*
- *per orą plintančios juodligės: profilaktikai patyrus juodligės poveikį ir jos gydymui (žr. 4.4. skyrių).*

Tavanic taip pat gali būti vartojamas užbaigiant pacientų, kuriems pagerėjo taikant pradinį gydymą intraveniniu levofloksacinu, gydymo kursą.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

Tavanic 5 mg/ml infuzinis tirpalas

Tavanic infuzinis tirpalas skirtas suaugusiems gydyti nuo šių infekcijų (žr. 4.4. ir 5.1. skyrius):

- *bendruomenėje įgytos pneumonijos;*
- *sunkių odos ir minkštųjų audinių infekcijų;*

pirmau minėtoms infekcijoms gydyti Tavanic turėtų būti vartojamas tik tuo atveju, jeigu manoma, kad netinka vartoti šių infekcijų pradiniam gydymui paprastai rekomenduojamus antibakterinius preparatus;

- *pielonefrito ir sunkių šlapimtakių infekcijų (žr. 4.4. skyrių);*
- *lėtinio bakterinio prostatito;*
- *per orą plintančios juodligės: profilaktikai patyrus juodligės poveikį ir jos gydymui (žr. 4.4. skyrių).*

Reikėtų atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2. skyrius. Dozavimas ir vartojimo būdas

Apskritai daugumai patvirtintų indikacijų dozavimas suderintas beveik visose valstybėse narėse, rinkodaros teisės turėtojas pateikė šias dozavimo rekomendacijas:

- ūmus bakterinis sinusitas (tik tabletės): 500 mg kartą per parą 10–14 dienų;
- staigus lėtinio bronchito paūmėjimas (tik tabletės): 250–500 mg kartą per parą 7–10 dienų;
- *bendruomenėje įgyta pneumonija* (tabletės ir intraveninis tirpalas): 500 mg kartą ar du kartus per parą 7–14 dienų;
- pielonefritas ir sunkios šlapimtakių infekcijos (tabletės ir intraveninis tirpalas): 250–500 mg kartą per parą 7–10 dienų;
- nesunkus cistitas (tik tabletės): 250 mg kartą per parą 3 dienas;
- lėtinis bakterinis prostatitas (tabletės ir intraveninis tirpalas): 500 mg 28 dienas;
- sunkios odos ir minkštųjų audinių infekcijos (tabletės): 250 mg kartą per parą arba 500 mg kartą ar du kartus per parą 7–14 dienų;
- sunkios odos ir minkštųjų audinių infekcijos (intraveninis tirpalas): 500 mg du kartus per parą.

Kitų nesutapimų, susijusių su specialiomis pacientų populiacijomis, t.y. sergančiais inkstų funkcijos nepakankamumu ir (arba) pagyvenusiais žmonėmis, šiame skyriuje neaptikta.

Siūloma suderinta mažesnė 250 mg dozė staigiam lėtinio bronchito paūmėjimui ir sunkioms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti išsamiau aptarta atsižvelgiant į farmakokinetines ir farmakodinamines levofloksacino charakteristikas, infekcijos pobūdį ir labiausiai tikėtiną infekcijos sukėlėją. Šiuo atžvilgiu atkreipiamas dėmesys, kad kartą per dieną skiriant vieną geriamą 500 mg dozę pasiekama 5–6 mg/l didžiausia vaisto koncentracija plazmoje (C_{max}), C_{max} ir mažiausios

slopinamosios vaisto koncentracijos (MIC) santykis 10–12 ir maždaug 50 mg.h/l plotas po kreive (AUC), o tai atitinka AUC ir MIC santykį 50–100. Šios koncentracijos turi pakankamai stiprų baktericidinį poveikį bakterijų padermėms, kurių jautrumas siekia iki 0,5–1 mg/l. To pakanka gydant daugumą levofloksacino indikacijose nurodytų infekcinių (kvėpavimo takų ir odos) ligų. C_{max} ir MIC santykis 10 bei AUC ir MIC santykis 100 literatūroje rekomenduojami kaip turintys greitą baktericidinį poveikį. Todėl staigiam lėtinio bronchito paūmėjimui ir sunkioms odos ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti rekomenduojama dozė atitinkamai pakeista, t. y. panaikinta formuluotė „250 mg kartą per parą“.

Taip pat sutarta pakeisti pielonefrito ir sunkių šlapimtakių infekcijų gydymo trukmę, kad ji atitiktų Europos urologų asociacijos (EAU) 2010 m. gaires, kuriose rekomenduojama gydant nesunkų ūmų pielonefritą levofloksaciną vartoti 7–10 dienų, o sunkiais atvejais – 7–14 dienų (po gydymo intraveniniu būdu gali būti pereita prie geriamojo preparato) (EAU 2010 m. gairės).

4.3. Kontraindikacijos

Šiame skyriuje nesutapimai buvo susiję su vaisto skyrimu nėščiosioms ir pacientams, kuriems yra gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) nepakankamumas (skirtumai rasti vienoje valstybėje narėje). Nuspręsta vartojimą nėštumo metu palikti šiame skyriuje. Kalbant apie kontraindikaciją pacientams, kuriems yra gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) nepakankamumas, nuspręsta šią sąlyginę kontraindikaciją palikti preparato charakteristikų santraukos įspėjimų skyriuje, nes ji patvirtinta visose valstybėse narėse, išskyrus vieną.

Be to, šis preparato charakteristikų santraukos skyrius atnaujintas atsižvelgiant į pagrindines saugumo charakteristikas, patvirtintas 2011 m. balandžio mėn. remiantis pagal darbo pasidalijimo procedūrą atlikto periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų vertinimo rezultatais.

4.4. skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Valstybėse narėse yra atskirų šio skyriaus pastraipų skirtumų. Apsvarstytos pagrindinės saugumo charakteristikos, patvirtintos remiantis 2011 m. balandžio 1 d. pagal darbo pasidalijimo procedūrą užbaigto periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų vertinimo rezultatais. Toliau nurodyti pagrindiniai CHMP suderinti šios skyriaus skirtumai.

Pašalintas įspėjimas dėl pneumokokinio plaučių uždegimo, nes manyta, kad apie tai informuojama 4.1. skyriuje, kuriame nurodyta, kad tokiais atvejais levofloksaciną reikėtų vartoti tik kaip alternatyvų vaistą. Taip pat pašalinta informacija apie kombinuotą gydymą, kurio gali reikėti *P. aeruginosa* sukeltos hospitalinės infekcijos atveju, nes manyta, kad netinka ją įtraukti į šį skyrių. Be to, formuluotė yra klaidinanti, nes pagal ją galima numanyti, kad standartinis gydymas yra gydymas vienu vaistu.

Įtrauktas įspėjimas, kad prieš vartojant levofloksaciną reikalinga tinkama ūmaus bakterinio sinusito ir staigaus lėtinio bronchito paūmėjimo diagnozė. Kaip minėta pirmiau, į šį skyrių įtraukta informacija apie *E. coli* atsparumą fluorochinolonams ir tai, kad vaistą skiriantiems gydytojams reikia atsižvelgti į vietinį atsparumo paplitimą.

Informacija apie atsargumo priemones gydant per orą plintančią juodligę iš 5.1. skyriaus perkelta į šį skyrių siekiant vaistą skiriančius gydytojus įspėti, kad šiuo atveju reikia atsižvelgti į išsamesnes rekomendacijas.

Pakeistas įspėjimas dėl sausgyslių uždegimo ir sausgyslių plyšimo – nurodyta, kad sausgyslių uždegimo ir sausgyslių plyšimo rizika padidėja pacientams, kuriems skiriama 1000 mg dienos dozė. Šis pakeitimas grindžiamas naujai pateikta analize, kuri rodo, kad pagyvenę žmonės dažniau patiria sausgyslių traumas, jeigu jiems skiriama 1000 mg dienos dozė, palyginti su 750 mg doze, epidemiologiniais tyrimais ir papildoma rizika pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, jeigu dozė nekoreguojama; atsižvelgiant į biologinį tikėtinumą, kad fluorochinolonams būdingas nuo dozės priklausomas citotoksiškumas, šie nustatyti faktai rodo, kad 1000 mg dienos dozė yra papildomas sausgyslių traumų rizikos veiksnys.

Remiantis per šią kreipimosi procedūrą rinkodaros teisės turėtojo pateikta suvestine saugumo duomenų apžvalga, į pagrindines saugumo charakteristikas įtrauktas įspėjimas dėl sunkiosios miastenijos paūmėjimo. Šioje apžvalgoje parodyta, kad fluorochinolonų grupės preparatų, konkrečiai – levofloksacino – vartojimas ir sunkiosios miastenijos paūmėjimas gali būti susiję, nors apie tokį nepageidaujamą reiškinį ir toliau pranešama labai retai.

Siūlomas suderintas įspėjimas dėl G6PD nepakankamumo pagrįstas rinkodaros teisės turėtojo pateikta visų G6PD atvejų apžvalga, naujos saugumo informacijos nerasta. Rekomenduota stebėti šiems pacientams pasireiškiančius hemolizinės anemijos atvejus.

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė įtraukti įspėjimą dėl sunkių pūslių reakcijų atsižvelgiant į jų sunkumą ir tai, kad informacija apie pūslius darinius jau buvo įtraukta į preparato charakteristikų santraukos 4.8. skyrių.

Remiantis neseniai gautais pranešimais apie hipoglikeminės komos atvejus vartojant fluorochinolonų preparatus, papildomai pakeistas suderintas įspėjimas dėl disglukemijos.

Taip pat siekiant rekomenduoti gydymo metu ir 48 valandas po gydymo nutraukimo taikyti atsargumo priemones, peržiūrėtas įspėjimas dėl padidėjusio jautrumo šviesai sukėlimo.

Suderintas įspėjimas dėl QT intervalo pailgėjimo pakeistas taip, kad atitiktų atnaujintą 2012 m. balandžio 16 d. CHMP farmakologinio budrumo darbo grupės rekomendaciją dėl fluorochinolonų ir QT intervalo pailgėjimo rizikos.

Įspėjimas dėl superinfekcijos pakeistas taip, kad atitiktų į visų antibakterinių preparatų informacinius dokumentus įtrauktą standartinę šio įspėjimo formuluotę.

Įspėjimas dėl kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų atnaujintas siekiant atsižvelgti į dabartinius įrodymus, kad tarp levofloksacino vartojimo ir hepatotoksiškumo yra priežastinis ryšys, kuris gali baigtis mirtimi. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė atitinkamus įrodymus, įskaitant suvestinę visų mirčių dėl kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų atvejų apžvalgą.

Įspėjimas, pateikiamas po paantrašte „Laboratorinių tyrimų trikdžiai“, iš esmės atnaujintas siekiant įtraukti sakinį apie *M. tuberculosis*, kuris laikomas taikytinu visai fluorochinolonų grupei ir yra įtrauktas į bendrovės pagrindinių duomenų lapą.

Rinkodaros teisės turėtojas nusprendė įtraukti naują įspėjimą dėl galimo regos sutrikimų pasireiškimo ir nurodyti, kad tokiais atvejais reikia nedelsiant pasitarti su akių ligų specialistu. Šiuo atžvilgiu neseniai paskelbtame epidemiologiniame tyrime atskleista, kad vartojant fluorochinolonus padidėja tinklainės atšokos rizika (OR 4.5).

4.6. skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Šis skyrius toliau pakeistas siekiant aiškiai nurodyti, kad gydymas levofloksacinu kontraindikuotinas žindymo metu, ir įtraukti informaciją apie vaisingumą, taip pat atitinkančią 2009 m. sausio mėn. CHMP gaires „Vaistinių preparatų poveikio žmonių reprodukcijai ir žindymui rizikos vertinimo gairės. Nuo duomenų iki ženklinimo“.

4.8. skyrius. Nepageidaujamas poveikis

CHMP atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą dėl šio skyriaus teksto suderinimo. Atliekant nacionalinėse Tavanic preparato charakteristikų santraukose išvardytų nepageidaujamų reakcijų derinimą, atsižvelgta į pagrindines saugumo charakteristikas. Patikslintas dažnių klasifikavimo tekstas ir nepageidaujama reakcija, apie kurią sužinota po pateikimo į rinką, taip pat peržiūrėtas kai kurių reiškinų dažnis. Kartu su pateiktais duomenimis peržiūrėtas metodas ir statistikos vertinimas; CHMP nuomone, apskaičiuotas dažnis buvo tinkamas.

Taikant šią procedūrą įtrauktos šios naujos nepageidaujamos reakcijos:

- *hipoglikeminė koma* pagal bendrovės pagrindinės saugumo informacijos apie levofloksaciną 4 versiją, kuri pateikta kartu su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu Nr. 27;
- *gerybinė kaukolės ertmės hipertenzija* pagal JAV neseniai – 2012 m. balandžio mėn. – atliktus levofloksacino ženklinimo pakeitimus; šie atvejai turėtų būti atidžiai stebimi ir toliau aptarti būsimuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose;
- nepageidaujamos reakcijos "*pernelyg smarkus širdies plakimas*" ir "*skilvelių tachikardija, kuri gali baigtis širdies sustojimu*" pagrįstos rinkodaros teisės turėtojo pateiktais klinikinių tyrimų ir po pateikimo į rinką surinktais duomenimis;
- *raiščių plyšimas* pagal rinkodaros teisės turėtojo pateiktą apžvalgą, kurioje kartu su biologiniu tikėtinumu nustatytas galimas priežastinis ryšys, kai kuriais atvejais be kitų galimų paaiškinimų.

Be to, papildyta informacija apie hepatotoksiškumą – nurodyta, kad geltos ir sunkaus kepenų pažeidimo atvejai vartojant levofloksaciną, apie kuriuos pranešta, apima ir *mirtinus* ūmaus kepenų funkcijos nepakankamumo atvejus, visų pirma pasireiškiančius pacientams, jau sergantiems sunkiomis ligomis.

5.1. skyrius. Farmakodinaminės savybės

CHMP atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą dėl šio skyriaus ir nusprendė atlikti dar kelis pakeitimus. Visų pirma peržiūrėta Europos jautrumo antimikrobiniams vaistams tyrimų komiteto (EUCAST) ribinių verčių lentelė ir jautrių rūšių lentelė. Konkrečiai dėl natūralaus vidutinio jautrumo levofloksacinui iš lentelės pašalintos *bakteroidų rūšys*, išskyrus *B. fragilis*. EUCAST informacija suderinta su dabartinėmis EUCAST rekomendacijomis. Taigi CHMP patvirtino suderintą 5.1. skyriaus teksto formuluotę.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta įvertinti visus likusius nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skyrius, ir jis pasiūlė atitinkamai pakeisti tekstą tose vietose, kuriose yra skirtumų, ir kai kuriais atvejais apibendrino į šiuos skyrius jau įtrauktą informaciją (pvz., preparato charakteristikų santraukos 5.2. skyriuje apibendrinta informacija apie preparato pasiskirstymą audiniuose).

Pakuotės lapelis

Remiantis visais preparato charakteristikų santraukos pakeitimais, padaryti keli atitinkami pakuotės lapelio pakeitimai. CHMP nustatė galutinę pakuotės lapelio teksto formuluotę. Atsižvelgiant į pakuotės lapelio derinimo mastą, sutarta, kad užbaigus šią kreipimosi procedūrą bus pateikti suprantamumo testo rezultatai.

KOKYBĖ. 3 MODULIS

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl kokybės modulio suderinimo. Informacija apie plėvele dengtų tablečių ir infuzinio tirpalo kūrimą, gamybą ir kontrolę pateikta tinkamai. Atliktų bandymų rezultatai rodo pakankamą svarbių preparato kokybės charakteristikų nuoseklumą ir pastovumą, o tai atitinkamai leidžia padaryti išvadą, kad šių preparatų poveikis klinikinėmis sąlygomis turėtų būti patenkinamas ir pastovus.

Remdamasis duomenų peržiūros rezultatais, CHMP patvirtino suderintą 3 modulį.

Rinkodaros teisių sąlygų keitimo pagrindas

Taigi remdamasis rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymo ir atsakymų vertinimu bei komiteto diskusijų rezultatais CHMP patvirtino suderintus Tavanic plėvele dengtų tablečių ir infuzinio tirpalo ir susijusių pavadinimų preparatų informacinius dokumentus, atsižvelgdamas į farmacines formas. Visų pirma suderintos indikacijos ir su jomis susijusios dozavimo rekomendacijos.

Taip pat patvirtintas suderintas 3 modulius. Remdamasis pirmiau pateiktais duomenimis, CHMP mano, kad Tavanic ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra palankus, o suderinti preparato informaciniai dokumentai tinkami patvirtinti.

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvairstė nustatytus Tavanic ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų terapinių indikacijų, dozavimo ir vartojimo būdo skyrių, taip pat likusių preparato charakteristikų santraukų skyrių skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pateiktus esamų klinikinių tyrimų duomenis, farmakologinio budrumo duomenis ir paskelbtą literatūrą, kuriais grindžiamas siūlomas preparato informacinių dokumentų suderinimas;
- komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojų siūlomam preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimui;

CHMP rekomendavo pakeisti Tavanic ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teisių sąlygas.