

Приложение II

Научни заключения и основания за промени в условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Tavanic и свързани с него имена (вж. приложение I)

Tavanic (левофлоксацин (*levofloxacin*)) представлява синтетично противобактериално средство от класа на флуорохинолоните и се явява S(-) енантиомера на рацемичното лекарство вещество офлоксацин. Като флуорохинолоново противобактериално средство левофлоксацин инхибира синтеза на ДНК, като въздейства върху комплекса ДНК/ДНК-гираза и топоизомераза IV.

Левофлоксацин има широк *in vitro* противобактериален спектър, който включва грам-положителни организми, например *Streptococcus pneumoniae*, независимо от фенотипа резистентност, чувствителни към метицилин *Staphylococcus aureus* и *Streptococci spp.*, чувствителни грам-отрицателни бактерии, като *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, и *Enterobacteriaceae*, като *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*, както и организми, причиняващи атипични инфекции, например *Legionella*, *Mycoplasma* и *Chlamydia*. Следователно левофлоксацин е активен срещу разнообразни, често срещани причинители на синусит, остър пристъп на хроничен бронхит (АЕСВ), пневмония, придобита в обществото (САР), инфекции на пикочните пътища (UTI) и на кожата и меките тъкани (SSTI).

Понастоящем левофлоксацин е показан при възрастни за лечение на инфекции на дихателните пътища (RTI), SSTI, усложнени и неусложнени UTI, както и хроничен бактериален простатит (СВР). Има и някои атипични показания като уросепсис, храносмилателни и хепато-билиарни инфекции, лечение на антракс и вътреболнична пневмония (НАР). При тази процедура по хармонизация ПРУ заявява показания (ограничени) при RTI, SSTI, усложнени и неусложнени UTI, хроничен бактериален простатит и лечение на антракс.

В световен мащаб левофлоксацин е разрешен за употреба за пръв път в Япония през 1993 г., последвана от САЩ през 1996 г. В ЕС е разрешен за употреба първо в Обединеното кралство (ОК) през 1997 г., следват единадесет други държави-членки: Австрия, Белгия, Дания, Финландия, Германия, Ирландия, Италия, Люксембург, Нидерландия, Португалия и Испания чрез процедура по взаимно признаване (ПВП), като Обединеното кралство е референтна държава-членка. Tavanic е разрешен за употреба и по национална процедура в други тринадесет държави-членки: България, Кипър, Чешката република, Естония, Франция, Гърция, Унгария, Литва, Малта, Полша, Словакия, Словения и Швеция.

Tavanic се предлага под формата на филмирани таблетки (250 mg и 500 mg) и инфузионен разтвор (5 mg/ml в опаковки от 250 mg/50 ml и 500 mg/100 ml). В някои държави-членки са разрешени за употреба и филмирани таблетки от 750 mg, както и инфузионен разтвор от 750 mg/150 ml. Това количество на активното вещество в дозова единица и лекарствена форма са свързани с показанието при НАР, което ПРУ не е заявил при тази процедура по хармонизация. ПРУ доброволно оттегля разрешението за употреба на филмираните таблетки от 750 mg и променя условията им за инфузионния разтвор, за да не бъде обхваната опаковката от 150 ml от тази процедура по сезиране. Следователно резултатите от тази процедура не включват каквато и да е оценка на левофлоксацин от 750 mg.

Заради съчетанието от процедура по взаимно признаване и национална процедура за разрешаване за употреба са установени известни разминавания в информацията за продукта (ИП) Tavanic. Затова той е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на ИП, съставен от CMD(h), в съответствие с член 30, параграф 2 от изменената Директива 2001/83/ЕО. Поради различните решения по национална процедура, взети от държавите-членки относно разрешаването за употреба на гореспоменатия продукт (и свързани с него имена), Европейската Комисия уведомява СНМР/Секретариата на ЕМА относно официално сезиране по член 30 от изменената Директива 2001/83/ЕО с цел да бъдат отстранени разминаванията и по този начин да бъдат хармонизирани в Европейския съюз одобрените по национална процедура ИП.

При хармонизацията на КХП са взети под внимание всички терапевтични и регулаторни указания в ЕС. Предложението, представено от ПРУ, отразява най-новата научна информация, включително основната информация относно безопасността (хармонизация на точките от КХП относно безопасността: 4.3 до 4.9), съгласувана през април 2011 г. в резултат на съвместната работа по ПДБ, скорошни оценки на безопасността на флуорохинолоните и новите данни в световен мащаб относно безопасността на флуорохинолоните.

По-долу са обобщени основните теми, обсъдени при хармонизацията на различните точки от КХП.

Точка 4.1. – Терапевтични показания

Инфекции на дихателните пътища (RTI)

Левофлоксацин е разрешен за употреба при трите най-чести показания RTI: остър бактериален синусит (ABS), остър пристъп на хроничен бронхит (АЕСВ) и пневмония, придобита в обществото (САР). Най-важните причинители при тези показания са *S. pneumoniae*, *H. influenzae* в съчетание с вътреклетъчни/атипични бактерии при САР. Вътреболничната пневмония (НАР) също е RTI, при която левофлоксацин е разрешен за употреба в две от държавите-членки и която ПРУ не цели да запази, както е обобщено по-долу.

Остър бактериален синусит (ABS)

Левофлоксацин на таблетки е разрешен за употреба при това показание посредством национална процедура или такава по взаимно признаване (ПВП) във всички с изключение на една държави-членки, посочени по-горе.

Всички КХП при ПВП изброяват „остър бактериален синусит“ в точката относно показанията и също посочват „(точно диагностициран според националните и/или местните указания за лечение на инфекции на дихателните пътища)“. Три основни проучвания подкрепят това показание, одобрено от ЕС от 1997 г. насам. Основните възражения, възпрепятстващи разрешаването на това показание в една от държавите-членки, са рентгенографските критерии за потвърждение на клиничната диагноза синусит, които не са ясно определени в едно от проучванията.

Оттогава насам ПРУ провежда пет допълнителни проучвания. В клиничната практика най-често предписваните антибиотици против синусит са беталактами (амоксцилин със или без клавуланова киселина, перорални цефалоспоринови от второ и трето поколение), макролиди и антипневмококови флуорохинолони. Ролята на макролидите обаче значително е намалена в много държави поради повишеното ниво на резистентност на *S. pneumoniae*. Настоящите указания за лечение обикновено препоръчват антипневмококови флуорохинолони при тежък ABS или в случаите, когато предишното лечение не е дало резултат или при инфекции, причинени от резистентни пневмококи.

Въз основа на наличните понастоящем данни, като отчита настоящите указания за лечение и взема предвид настоящата формулировка в КХП относно други флуорохинолонови продукти по отношение на това показание, ПРУ предлага следната ограничена формулировка:

„Остър бактериален синусит (точно диагностициран според националните и/или местните указания за лечение на инфекции на дихателните пътища) при тежки случаи с риск от усложнения (например фронтален, сфеноидален, етмоидален или пансинусит) или в случай на установена бактериална резистентност към често използваните класове противоинфекциозни средства или съмнения за такава (съгласно анамнезата на пациента или националните и/или регионални данни за резистентността) или когато предишно противоинфекциозно лечение не е дало резултат.“

Трябва да се вземе под внимание, че ABS като цяло е нетежка инфекция, свързана с висока честота на спонтанно оздравяване (90%). Поради тази висока честота при този вид инфекция данните, демонстриращи по-висока ефикасност спрямо плацебо или сравнителни средства при тежки случаи на ABS, се приемат като предпоставка за превишаване на сериозните рискове и запазване на баланса между ползите и рисковете само в случаите, когато беталактамите, доксициклина или макролидите не могат да бъдат използвани или не са дали резултат. Гореспоменатите проучвания не позволяват да бъде преодолян този проблем, тъй като не са извършвани контролирани с плацебо изпитвания. Комитетът отбелязва, че при друго флуорохинолоново средство извършеното контролирано с плацебо проучване не успява да демонстрира по-високата му ефикасност спрямо плацебо по отношение на клиничното повлияване.

Следователно въз основа на данните относно ефикасността, предоставени от ПРУ за ABS, фармакокинетичните/фармакодинамичните съображения и сериозния рисков профил на левофлоксацин е съгласувано формулировката за показания за ABS да съответства на тази, одобрена за други флуорохинолонови средства.

ПРУ приема, че Tavanic филмирани таблетки е показан за лечението на ABS при възрастни само когато се счита за неподходящо да се използват противобактериалните средства, препоръчвани често за първоначално лечение на такива инфекции.

Остър пристъп на хроничен бронхит (АЕСВ)

Това показание е одобрено за левофлоксацин таблетки във всички горепосочени държави-членки посредством национална процедура или ПВП. В подкрепа на това показание има три основни проучвания. Налични са още девет допълнителни проучвания (и един повторен анализ на данните от проучванията за разрешаване за употреба). Левофлоксацин е проучен в големи изпитвания при АЕСВ, контролирани с активно сравнително средство, но не е извършвано проучване, контролирано с плацебо. Въпреки че не се смята за лекарство, предпочитано при лечение на АЕСВ, левофлоксацин се препоръчва като една от възможните алтернативи в случай на чести пристъпи и при тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Беталактамите, макролидите и флуорохинолоните са най-често употребяваните антибиотици при лечение на АЕСВ. Флуорохинолоните са особено полезни в тежки случаи заради тяхното покритие срещу грам-отрицателни организми, както и по-разпространените *H. influenzae* и *S. pneumoniae*.

Указанията на Европейското дружество по респираторни заболявания (ERS, 2005) предлагат левофлоксацин като алтернативен антибиотик както за болнично, така и за извънболнично лечение на АЕСВ без рискови фактори за *P. aeruginosa*. В този случай „алтернативен“ се определя като следното: да се използва в случай на свръхчувствителност към предпочитано лекарство или широко разпространение на клинично значима резистентност в лекуваната популация.

Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести (ESCMID) одобрява „Указание за лечение на инфекции на долните дихателни пътища при възрастни“ (*Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections*), което посочва хинолоните като втори избор в случай на клинично значима пневмококова резистентност срещу амоксицилин и тетрациклини или сериозна непоносимост.

Въз основа на наличните понастоящем данни, като отчита настоящите указания за лечение и взема предвид настоящата формулировка в КХП относно други флуорохинолонови продукти по отношение на това показание, ПРУ предлага следната ограничена формулировка:

„Остри бактериални пристъпи на хроничен бронхит (точно диагностициран според националните и/или местните указания за лечение на инфекции на дихателните пътища) при пациенти с тежка основна ХОББ и/или други рискови фактори, или в случай на установена бактериална резистентност към често използваните класове на противоифекциозни средства или съмнения за такава (съгласно анамнезата на пациента или националните и/или регионални данни за резистентността) или когато предишно противоифекциозно лечение не е дало резултат.“

Счита се, че предложената хармонизирана формулировка на показанието по-добре отразява настоящите общоевропейски препоръки за лечение. Като се вземе предвид обаче, че АЕСВ може да бъде не толкова тежка инфекция с висока честота на спонтанно отшумяване, при която бактерии се откриват само в 50% от всички пристъпи, и с цел по-добро отразяване на настоящите указания за лечение, ПРУ приема следната формулировка да бъде хармонизирана в ЕС:

„Tavanic филмирани таблетки е показан за лечението на АЕСВ при възрастни само когато се счита за неподходящо да се използват противобактериалните средства, препоръчвани често за първоначално лечение на такива инфекции.“

Пневмония, придобита в обществото (САР)

Това показание е одобрено във всички държави-членки въз основа на четири основни проучвания. То е одобрено както за таблетната, така и за интравенозната форма на левофлоксацин. От одобряването на това показание в ЕС насам са налични още двадесет и две допълнителни проучвания, включително 4 скоросни изпитвания на левофлоксацин,

използван като сравнително средство спрямо тигециклин (2 проучвания), доциклин (едно проучване) и немоноксацин (едно проучване). Като цяло, левофлоксацин е не по-малко ефективен от останалите средства, препоръчвани като възможности от първа линия, например интравенозен цефтриаксон и/или перорален цефуроксим аксетил в комбинация с макролиди, както и амоксицилин/клавуланова киселина.

Антибиотичната терапия е показана и обикновено се започва емпирично, като покрива типични организми със или без атипични организми. Впоследствие антибиотичната терапия може да бъде променена в светлината на антибиотикограмата и клиничното повлияване. Пациенти със средна до тежка CAP обикновено се хоспитализират. Беталактамите, макролидите и антипневмококовите флуорохинолони са най-често употребяваните антибиотици при лечение на CAP, като монотерапия или в комбинация в зависимост от рисковете за пациента и тежестта на заболяването.

Указанията за лечение на CAP са по-сложни от тези за други дихателни инфекции, тъй като взимат под внимание няколко критерия, като възраст и/или съпътстващи заболявания, тежест на заболяването и болнично или извънболнично лечение. В европейските указания левофлоксацин се препоръчва като алтернативен антибиотик с възможност за употреба като средство от първа линия в държави с високо ниво на клинично значима резистентност към лекарствата от първа линия.

С цел по-сбито определяне на ролята на левофлоксацин при това показание, ПРУ първоначално предлага следната хармонизирана формулировка за таблетките и интравенозния разтвор:

„Пневмония, придобита в обществото, при пациенти с допълнителни рискови фактори или нуждаещи се от хоспитализация, в случай на установена бактериална резистентност към често използваните класове противоифекциозни средства или съмнения за такава (съгласно анамнезата на пациента или националните и/или регионални данни за резистентността) или когато предишно противоифекциозно лечение не е дало резултат.“

Това предложение за ограничено показание съответства на настоящите указания на ЕС за лечение, които като цяло не препоръчват флуорохинолоните като възможности за лечение от първа линия. ПРУ приема, че хармонизираната формулировка за левофлоксацин трябва да съответства и на тази за останалите флуорохинолони. Следователно е взето решение да бъде отразено в КХП както за таблетната, така и интравенозната форма, че Tavanic е показан за лечение на CAP при възрастни само когато се счита за неподходящо да се използват противобактериалните средства, препоръчвани често за първоначално лечение на такива инфекции.

Инфекции на кожата и меките тъкани (SSTI)

Това показание е одобрено както за таблетната, така и интравенозната форма във всички с изключение на една държави-членки. Не е одобрено в една държава-членка, тъй като при основните проучвания (пет на брой) не е използвано конвенционално сравнително средство, като се има предвид и че при неусложнени SSTI употребата на флуорохинолони не се смята за правилна, а при усложнени резултатите не са изцяло в полза на левофлоксацин.

Отбелязва се, че флуорохинолоните, включително левофлоксацин, не са признати като референтно лечение на стафилококи и стрептококи. Златният стандарт за тези причинители остава пеницилинът (с изключение на резистентни към метицилин *Staphylococcus aureus* (MRSA)). Повечето изолати на MRSA обаче са резистентни към левофлоксацин. Като взима предвид тези съображения, както и ограничения брой налични указания, които понастоящем препоръчват флуорохинолоните само в специфични и усложнени условия, например полимикробни инфекции, причинени от грам-отрицателни организми, ПРУ приема да промени първоначалното предложение („Инфекции на кожата и меките тъкани, когато често препоръчваните противобактериални средства се считат за неподходящи за лечение на тази инфекция“) с цел да отрази настоящата практика, че левофлоксацин трябва да бъде показан само при усложнени SSTI като алтернатива (т.е. лечение от втора линия), когато препоръчваните противобактериални средства се считат за неподходящи за лечение на тази инфекция.

Освен това точката с предупреждения от КХП вече се отнася до корезистентността на MRSA към флуорохинолоните, включително левофлоксацин.

Инфекции на пикочните пътища (UTI)

Усложнени инфекции на пикочните пътища (сUTI), включително пиелонефрит (PN)

Заявления за усложнени UTI (сUTI), включително пиелонефрит (PN), са одобрени във всички с изключение на една държави-членки, където е прието само показанието остър пиелонефрит (APN).

Въз основа на обзора на всички налични понастоящем данни ПРУ предлага да се хармонизира формулировката за левофлоксацин таблетки и интравенозен разтвор, така че да се препоръчват при PN и усложнени инфекции на пикочните пътища, като се обърне по-специално внимание на официалните указания за правилната употреба на противобактериални средства. Допълнително е съгласувано, че трябва да се отчетат европейските указания, според които хинолоните се препоръчват само като терапия от първа линия, ако честотата на резистентност за *E. coli* (на които се падат 70–80% от всички UTI, причинени от грам-отрицателни организми) е под 10%. Затова в точка 4.4 от КХП е включено конкретно предупреждение относно модела на резистентност на *E. coli* към флуорохинолоните.

Неусложнени инфекции на пикочните пътища (uUTI)

Показанието неусложнени UTI е одобрено за таблетките левофлоксацин от 250 mg във всички с изключение на три държави-членки. Основното проучване е LOFBO-UTI-060: Многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано проучване за сравняване на безопасността и ефикасността на перорален левофлоксацин с тези на Floxin (офлоксацин) при лечението на неусложнени инфекции на пикочните пътища при жени.

Това проучване включва само пациентки с остър цистит, но не и неусложнен пиелонефрит, макар че той би могъл да бъде класифициран като „неусложнена UTI“. Тъй като uUTI се определя като наличие на пристъпи на остър цистит и остър пиелонефрит, ПРУ предлага да се хармонизира това показание за „неусложнен цистит“ с цел по-добро отразяване на популацията пациентки, включена в проучването. Съгласувана е препратка към точките с предупреждения относно моделите на резистентност.

Хроничен бактериален простатит

Хроничният бактериален простатит (или само „простатит“) е одобрено показание на левофлоксацин във всички с изключение на две държави-членки. Основното проучване е CAPSS-101 – голямо проучване за разрешаване за употреба, което демонстрира, че левофлоксацин е еквивалентен на ципрофлоксацин при добре документиран хроничен бактериален простатит и тези данни се подкрепят от две публикувани проучвания.

Това показание е одобрено както за таблетната, така и за интравенозната форма на левофлоксацин. Хармонизираната формулировка в КХП, одобрена за показанието простатит, е: „Хроничен бактериален простатит“.

Инхалационен антракс

Това показание е одобрено само в една държава-членка както за таблетките (за постекспозиционна профилактика и лечение на антракс), така и интравенозния разтвор (за лечение) от 2001 г. насам в съответствие с националните препоръки. ПРУ предоставя всички данни, налични за това показание, а именно *in vitro*, неклинични, фармакокинетични данни и данни, публикувани от Центровете за контрол и профилактика на заболяванията (CDC) на САЩ, и предлага хармонизирано показание. Тъй като антраксът е животозастрашаващ, особено когато пътят на инфекция е инхалационен, е съгласувана следната хармонизирана формулировка за:

таблетките – *Инхалационен антракс: постекспозиционна профилактика и лечение*
интравенозния разтвор – *Инхалационен антракс: лечение*

Освен това е съгласувано в точка 4.4 да бъдат включени предупреждения относно употребата в случай на лечение на антракс, които да препращат за справка към национални и/или международни консенсусни документи.

Съгласуваните хармонизирани терапевтични показания на Tavanic филмирани таблетки от 250 mg и 500 mg и инфузионен разтвор от 5 mg/ml са:

Tavanic филмирани таблетки от 250 mg и 500 mg

Tavanic е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4. и 5.1):

- остър бактериален синусит;
- остри пристъпи на хроничен бронхит;
- пневмония, придобита в обществото;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;

При гореспоменатите инфекции Tavanic трябва се прилага само когато се счита за неподходящо да се използват противобактериалните средства, препоръчвани често за първоначално лечение на такива инфекции.

- пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4);
- хроничен бактериален простатит;
- неусложнен цистит (вж. точка 4.4);
- инхалационен антракс: постекспозиционна профилактика и лечение (вж. точка 4.4).

Tavanic може да се употребява и за завършване на курс на лечение при пациенти, които са показали подобрене по време на първоначалното лечение с интравенозен левофлоксацин.

Трябва да се обърне специално внимание на официалните указания за правилната употреба на противобактериални средства.

Tavanic инфузионен разтвор 5 mg/ml

Tavanic инфузионен разтвор е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4. и 5.1):

- пневмония, придобита в обществото;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;

При гореспоменатите инфекции Tavanic трябва се прилага само когато се счита за неподходящо да се използват противобактериалните средства, препоръчвани често за първоначално лечение на такива инфекции.

- пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4);
- хроничен бактериален простатит;
- инхалационен антракс: постекспозиционна профилактика и лечение (вж. точка 4.4).

Трябва да се обърне специално внимание на официалните указания за правилната употреба на противобактериални средства.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

При повечето одобрени показания като цяло дозировката е хармонизирана на практика във всички държави-членки. ПРУ предлага следните препоръки за дозиране.

- ABS (само за таблетките): 500 mg веднъж дневно за лечение с продължителност 10–14 дни;
- АЕСВ (само за таблетките): 250–500 mg веднъж дневно в продължение на 7–10 дни;
- САР (за таблетките и интравенозния разтвор): 500 mg веднъж или два пъти дневно в продължение на 7–14 дни;
- РN и сUTI (за таблетките и интравенозния разтвор): 250–500 mg веднъж дневно в продължение на 7–10 дни;
- Неусложнен цистит (само за таблетките): 250 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни;
- Хроничен бактериален простатит (за таблетките и интравенозния разтвор): 500 mg в продължение на 28 дни;

- cSSTI (за таблетките): 250 mg веднъж дневно или 500 mg веднъж или два пъти дневно в продължение на 7 до 14 дни;
- cSSTI (за интравенозния разтвор): 500 mg два пъти дневно;

Не са забелязани други несъответствия в тази точка по отношение на особените популации: нарушена бъбречна функция и/или хора в старческа възраст.

Предложената хармонизирана по-ниска дозировка за AECB и cSSTI от 250 mg е допълнително обсъдена в светлината на фармакокинетичния/фармакодинамичния профил на левофлоксацин, естеството на инфекцията и най-вероятния бактериален причинител. В този смисъл се отбелязва, че дозировката от 500 mg веднъж дневно, прилагана перорално, позволява да се достигне пикова плазмена концентрация (C_{max}) от 5 до 6 mg/l и съотношение C_{max}/MIC от 10–12 и AUC от приблизително 50 mg.h/l, отговарящо на съотношение AUC/MIC от 50–100. Тези концентрации осигуряват достатъчно бактерицидно действие върху бактериалните щамове с ниво на чувствителност до 0,5–1 mg/l. То е достатъчно за повечето инфекциозни заболявания (дихателни и кожни), посочени в показанията на левофлоксацин. Литературата указва, че съотношение C_{max}/MIC от 10 и AUC/MIC от 100 представляват бързо бактерицидно действие. Следователно препоръчителните дозировки при AECB и cSSTI са съответно коригирани, т.е. 250 mg веднъж дневно е заличено.

Съгласувано е допълнително изменение продължителността на лечение при пиелонефрит и cUTI да бъде в съответствие с указанията на Европейската асоциация по урология (EAU) от 2010 г., препоръчващи лечението с левофлоксацин да е с продължителност от 7–10 дни при остър неусложнен пиелонефрит и 7–14 дни (интравенозно, последвано от евентуално прехвърляне на перорална терапия) при тежки случаи (указания на EAU от 2010 г.).

Точка 4.3 – Противопоказания

Несъответствията в тази точка се отнасят до употребата по време на бременност и при пациенти с недостатъчност на глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназа (G6PD) (разминаване в една държава-членка). Съгласувано е употребата по време на бременност да бъде запазена в тази точка. По отношение на противопоказанието при пациенти с недостатъчност на глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназа (G6PD) е решено то да се запази в точката с предупреждения от КХП, както е одобрено във всички с изключение на една държава-членки.

Освен това тази точка от КХП е актуализирана, за да отразява основния профил на безопасност, одобрен през април 2011 г. в резултат на процедурата за съвместна работа по ПДБ.

Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В тази точка съществуват разлики между държавите-членки по отношение на отделните абзаци. Взет е под внимание основният профил на безопасност (CSP), одобрен в резултат на процедурата за съвместна работа по ПДБ, завършила на 1 април 2011 г. Основните различия в тази точка, приети от CHMP, са изброени по-долу.

Предупреждението за пневмококова пневмония е заличено, тъй като се счита, че то е отразено от информацията, включена в точка 4.1, а именно, че левофлоксацин трябва да бъде разглеждан само като алтернативно лечение в тези случаи. Освен това информацията относно комбинираното лечение, което може да се наложи в случай на вътреболнични инфекции, дължащи се на *P. aeruginosa*, е заличена, тъй като е сметено за неуместно включването □ в тази точка. Също така формулировката е заблуждаваща, тъй като предполага, че монотерапията е стандартното лечение.

Включено е предупреждение за нуждата от точно диагностициране на ABS и AECB преди употребата на левофлоксацин. Както е споменато по-горе, в тази точка са включени резистентността на *E. coli* към флуорохинолон и необходимостта предписващите да взимат под внимание локалното разпространение на резистентността.

Предпазна мярка за употреба при инхалационен антракс е преместена от точка 5.1 в тази с цел да предупреди предписващите относно нуждата при това положение да потърсят допълнителни указания.

Предупреждението за тендинит и скъсване на сухожилия е изменено, за да посочи, че рискът от тендинит и скъсване нараства при пациенти, приемащи дневни дози от 1000 mg. Това изменение се основава на наскоро подаден анализ, който демонстрира, че хората в старческа възраст са по-уязвими спрямо увреждане на сухожилие, ако приемат 1000 mg в сравнение със 750 mg, на епидемиологични проучвания, на допълнителния риск при пациенти с нарушена бъбречна функция без корекция на дозата, както и на биологичната правдоподобност на дозозависимата цитотоксичност на флуорохинолоните. Всички тези находки указват, че дозировки от 1 000 mg на ден са допълнителен рисков фактор за увреждане на сухожилията.

Предупреждението за обостряне на миастения гравис, включено в CSP, е преработено въз основа на обзорна оценка на безопасността, представена от ПРУ по време на тази процедура по сезиране. Тази оценка показва възможна връзка между класа на флуорохинолоните, по-специално употребата на левофлоксацин, и обострянето на миастения гравис, макар че честотата на съобщаване на такива събития остава изключително ниска.

Предложеното хармонизирано предупреждение за недостатъчност на G-6-PD е подкрепено от обзор на всички случаи на G6PD, предоставен от ПРУ, в който не се установява нова информация относно безопасността. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на случаите на хемолитична анемия.

ПРУ предлага включването на предупреждение за тежки булозни реакции заради тяхната сериозност предвид факта, че булозни обриви са вече включени в точка 4.8 от КХП.

Хармонизираното предупреждение за дисгликемия е допълнително изменено в светлината на наскоро съобщените случаи на хипогликемична кома при флуорохинолонови средства.

Предупреждението за предотвратяване на фотосенсибилизация е преработено с цел допълнителни препоръки за предпазни мерки по време на лечението и 48 часа след края му.

Хармонизираното предупреждение за удължаване на интервала QT е изменено в светлината на актуализираните препоръки на Работната група по лекарствена безопасност към CHMP от 16 април 2012 г. относно флуорохинолоните и риска от удължаване на интервала QT.

Предупреждението за суперинфекция е изменено съгласно стандартната формулировка по тази точка, включена в PI на всички противобактериални средства.

Предупреждението за хепато-билиарни нарушения е актуализирано, за да отрази настоящите доказателства, предполагащи причинно-следствена връзка между левофлоксацин и хепатотоксичността, което може да доведе до летален изход. ПРУ предоставя доказателства, включително обзор на всички случаи с летален край поради хепато-билиарни нарушения.

Предупреждението в подраздел „Отражение върху лабораторни изследвания“ е актуализирано главно, за да включи изречение относно *M. tuberculosis*, което се счита за означение на класа и е включено в основните фирмени данни (CCDS).

ПРУ приема да бъде включено ново предупреждение за възможната поява на нарушения на зрението и че в такива случаи е нужно да бъде потърсен незабавно офталмолог. В това отношение наскоро публикувано епидемиологично проучване разкрива засилен риск (OR 4.5) от отлепяне на ретината вследствие на употребата на флуорохинолони.

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

Тази точка е допълнително изменена с цел ясно да се посочи, че лечението с левофлоксацин е противопоказано по време на кърмене и да се включи информацията относно фертилитета съгласно „Указание за оценка на риска на лекарствени продукти върху възпроизводството и кърменето при човека: От данни до етикетиране“, януари 2009 г. (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling*) на CHMP.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

CHMP отбелязва предложението на ПРУ за хармонизиран текст в тази точка. При хармонизирането на списъка с нежелани лекарствени реакции между националните КХП на Tavanic е взет предвид CSP. Изяснен е общият текст относно класификация на честотата и нежеланите лекарствени

реакции, съобщени след пускането на пазара, а честотата на редица събития – преработена. Разгледани са методът и статистическият подход, заедно с предоставените данни, като CHMP приема изчислената честота за точна.

По време на тази процедура са добавени следните нови нежелани лекарствени реакции:

- *Хипогликемична кома* – в съответствие с версия 4 на ОФИБ за левофлоксацин, предоставена като част от ПДБ 27;
- *Доброкачествена вътречерепна хипертония* в съответствие със скорешните промени по означенията върху опаковките, извършени в САЩ през април 2012 г., касаещи левофлоксацин. Тези случаи трябва да бъдат надлежно следени и допълнително обсъдени в бъдещи ПДБ.
- *„Сърцебиене“ и „камерна тахикардия, която може да причини спиране на сърцето“* – подкрепено от предоставени от ПРУ данни от клинични изпитвания и такива, получени след пускането на пазара;
- *Разкъсване на лигаменти* – в съответствие с обзора, предоставен от ПРУ, в който се посочва възможна причинно-следствена връзка в някои случаи без наличието на алтернативни обяснения в комбинация с биологична правдоподобност.

Освен това информацията относно хепатотоксичността е допълнена, за да отрази, че съобщените случаи на жълтеница и тежко чернодробно увреждане при левофлоксацин включват случаи на *летална* остра бъбречна недостатъчност, предимно при пациенти с тежки основни заболявания.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

CHMP отбелязва предложението на ПРУ за тази точка и допълнително съгласува редица редакции. По-конкретно, преработени са таблицата с параметрите на Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) и тази за чувствителните видове. В частност е премахнато включването на *Bacteroides sp.*, различни от *B. fragilis*, поради естествената средна чувствителност към левофлоксацин. Информацията от EUCAST отговаря на настоящите му препоръки. В заключение CHMP приема хармонизирана формулировка за точка 5.1.

Други точки от КХП

ПРУ е помолен да оцени всички останали точки от одобрените по национални процедури КХП и да предложи подходящи промени в текста, където съществуват разминавания, и в някои случаи да обобщи вече включената в тези точки информация (например в точка 5.2 от КХП е обобщена информацията относно разпределението в тъканите).

Листовка

Вследствие на промените в КХП са необходими няколко съответни промени и в листовката. Окончателната формулировка на листовката е съгласувана от CHMP. Предвид степента на хармонизация на листовката е взето решение след одобрението по тази процедура по сезиране да бъде проверена четимостта □.

КАЧЕСТВО – МОДУЛ 3

ПРУ предлага хармонизация на модул „Качество“. Информацията относно разработването, производството и контрола върху филмираните таблетки и инфузионния разтвор е представена по задоволителен начин. Резултатите от проведените изследвания показват удовлетворителна последователност и еднородност на важните качествени характеристики на продуктите, а те на свой ред водят до заключението, че продуктите трябва да действат удовлетворително и сходно в клинични условия.

Въз основа на обзор на данните CHMP одобрява хармонизиран модул 3.

Основания за промени в условията на разрешенията за употреба

В заключение, въз основа на оценката на предложенията и отговорите от страна на ПРУ и след обсъжданията в рамките на Комитета, CHMP одобрява хармонизиран набор документи с информация за продукта за филмираните таблетки и инфузионния разтвор за Tavanic и свързани с него имена, като взема предвид лекарствените форми. По-специално са хармонизирани показанията и свързаните с тях препоръки за дозировка.

Одобрен е и хармонизиран модул 3. Въз основа на гореизложеното CHMP счита, че съотношението риск/полза на Tavanic и свързани с него имена е благоприятно, а хармонизираните документи с информация за продукта са годни за одобрение.

Като се има предвид, че

- Комитетът взема под внимание процедурата по сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взема под внимание установените разминавания при Tavanic и свързани с него имена в точките относно терапевтичните показания, дозировката и начин на приложение, както и останалите точки от КХП;
- Комитетът разглежда предоставените от ПРУ данни от съществуващи клинични проучвания, данните относно лекарствената безопасност и публикуваната литература, обосноваваща предложената хармонизация на информацията за продукта;
- Комитетът одобрява хармонизацията на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковките и листовките, предложени от притежателите на разрешения за употреба;

CHMP препоръчва промени в условията на разрешенията за употреба на Tavanic и свързани с него имена (вж. приложение I), за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковките и листовките са изложени в приложение III.