

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Tavanic (Levofloxacin) ist ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone und ist das S(-) Enantiomer des racemischen Arzneimittelwirkstoffs Ofloxacin. Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum hemmt Levofloxacin durch Einwirkung auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV die DNS-Synthese.

Levofloxacin besitzt ein breites antibakterielles Wirkspektrum *in vitro*, das grampositive Organismen, wie *Streptococcus pneumoniae* ungeachtet dessen Resistenz-Phänotyps, Methicillinempfindliche *Staphylococcus aureus* und *Streptococci spp.*, anspruchsvolle gramnegative Bakterien, wie *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Enterobacteriaceae*, wie *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* und für atypische Infektionen verantwortliche Organismen, wie *Legionella*, *Mycoplasma* und *Chlamydophila*, umfasst. Levofloxacin ist daher gegen eine vielfältige Reihe gewöhnlicher Krankheitserreger wirksam, die Sinusitis, akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB), ambulant erworbene Pneumonie (CAP), Infektionen des Urogenitaltrakts (UTI) und Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI) verursachen können.

Levofloxacin ist gegenwärtig bei Erwachsenen für die Behandlung von Atemwegsinfektionen (RTI), SSTI, komplizierte und unkomplizierte UTI und chronische bakterielle Prostatitis (CBP) angezeigt. Darüber hinaus ist Levofloxacin auch für einige atypische Anwendungsgebiete indiziert, darunter Urosepsis, gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen, kurative Behandlung von Milzbrand und nosokomiale Pneumonie (HAP). Im Rahmen dieses Harmonisierungsverfahrens beanspruchte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Indikationen für RTI (eingeschränkt), SSTI, komplizierte und unkomplizierte UTI, chronische bakterielle Prostatitis und die Behandlung von Milzbrand.

Weltweit wurde Levofloxacin erstmals 1993 in Japan zugelassen, gefolgt von den Vereinigten Staaten 1996. In der EU wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Levofloxacin erstmals im Vereinigten Königreich (UK) 1997 erteilt und anschließend über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von elf weiteren Mitgliedstaaten: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Italien, Irland, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Portugal und Spanien, mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat. Tavanic ist darüber hinaus in dreizehn anderen Mitgliedstaaten über nationale Verfahren zugelassen: Bulgarien, Estland, Frankreich, Griechenland, Litauen, Malta, Polen, Schweden, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn und Zypern.

Tavanic ist als Filmtablette (250 mg und 500 mg) und als Infusionslösung (5 mg/ml in Darreichungsformen von 250 mg/50 ml und 500 mg/100 ml) erhältlich. In einigen Mitgliedstaaten wurde es als 750 mg starke Filmtablette und als Infusionslösung 750 mg/150 ml zugelassen. Diese Stärke und Darreichungsform wurde mit dem Anwendungsgebiet HAP verbunden, das der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen dieses Harmonisierungsverfahrens nicht beanspruchte. Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens zog der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Genehmigung für das Inverkehrbringen der 750 mg-Filmtabletten freiwillig zurück und änderte die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Infusionslösungen, um die 150 ml-Darreichungsform zu entfernen. Daher umfasst das Ergebnis dieses Befassungsverfahrens keine Bewertung von Levofloxacin 750 mg.

Aufgrund der Kombination von Genehmigungen, die über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden und Genehmigungen, die auf nationaler Ebene erteilt wurden, ließen sich einige abweichende Angaben in den Produktinformationen zu Tavanic feststellen. Tavanic wurde daher gemäß Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG in das von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel erstellte Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Produktinformationen vorgesehen ist. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen von Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung des oben genannten Arzneimittels (und der zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission den CHMP/das EMA-Sekretariat über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen zu beheben und so die divergierenden Produktinformationen in der Europäischen Union zu harmonisieren.

Bei der Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden alle relevanten therapeutischen und regulatorischen Leitlinien der EU berücksichtigt. In dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Vorschlag wurden die neuesten wissenschaftlichen Informationen einschließlich der grundlegenden Sicherheitsinformationen (Core Safety Information) (Harmonisierung der Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Sicherheit: 4.3 bis 4.9), die im April 2011 als Ergebnis des PSUR Worksharing-Verfahrens vereinbart wurden, neueste Sicherheitsprüfungen von Fluorchinolonen sowie neue weltweit ermittelte Daten zur Sicherheit von Fluorchinolonen berücksichtigt.

Nachfolgend sind die Hauptpunkte zusammengefasst, über die für die Harmonisierung der einzelnen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels diskutiert wurde.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Atemwegsinfektionen (RTI)

Levofloxacin ist für die drei häufigsten RTI-Indikationen zugelassen: akute bakterielle Sinusitis (ABS), akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB) und ambulant erworbene Pneumonie (CAP). Die in diesen Indikationen bedeutendsten Erreger sind *S. pneumoniae* und *H. influenzae* und im Fall der CAP zusätzlich auch intrazelluläre/atypische Bakterien. Die nosokomiale Pneumonie (HAP) ist ebenfalls eine RTI, für die Levofloxacin in zwei Mitgliedstaaten zugelassen wurde und deren Aufrechterhaltung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht fortsetzt, wie dies nachfolgend zusammengefasst ist.

Akute bakterielle Sinusitis (ABS)

Diese Indikation ist für Levofloxacin-Tabletten mit Ausnahme von einem in allen der oben angeführten Mitgliedstaaten über nationale Verfahren oder Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen.

In allen über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels ist in dem Abschnitt Anwendungsgebiete „akute bakterielle Sinusitis“ angeführt und auch spezifiziert „(angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert)“. Drei zentrale Studien untermauerten diese Indikation, die seit 1997 in der EU zugelassen ist. Die Haupteinwände, die die Genehmigung dieser Indikation in einem Mitgliedstaat verhinderten, bezogen sich auf die Röntgenkriterien zur Bestätigung der klinischen Diagnose von Sinusitis, die in einer der Studien nicht eindeutig festgelegt waren.

Seitdem sind vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fünf Zusatzstudien durchgeführt worden. In der klinischen Praxis sind die am häufigsten gegen Sinusitis verschriebenen Antibiotika Betalaktame (Amoxicillin, mit oder ohne Clavulansäure, orale Cephalosporine der zweiten und dritten Generation), Makrolide und gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone. Allerdings haben die Makrolide aufgrund der erhöhten Resistenz von *S. pneumoniae* in vielen Ländern drastisch an Bedeutung verloren. In aktuellen Behandlungsleitlinien werden bei schwerer ABS oder in Fällen, in denen eine vorangegangene Behandlung erfolglos war oder bei Infektionen, an denen resistente Pneumokokken beteiligt sind, gewöhnlich gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone empfohlen.

Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gültigen Behandlungsleitlinien und des derzeitigen Wortlauts der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Fluorchinolon-Arzneimittel bezüglich dieser Indikation schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachstehenden eingeschränkten Wortlaut vor:

Akute bakterielle Sinusitis (angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert) in schweren Fällen, in denen ein Risiko für Komplikationen besteht (wie Sinusitis frontalis, Sinusitis sphenoidalis, Sinusitis ethmoidalis oder Pansinusitis), im Fall einer bekannten oder vermuteten Bakterienresistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Antiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder lokalen Resistenzdaten) oder falls eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.

Generell muss berücksichtigt werden, dass ABS gewöhnlich eine nicht schwere Infektion ist, die mit hohen Spontanheilungsraten (90 %) assoziiert ist. Aufgrund der hohen Spontanheilungsraten bei dieser Infektionsart werden die Daten, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo oder Vergleichspräparaten bei schwereren ABS zeigen, ausschließlich in Fällen, in denen Betalaktame,

Doxycycline oder Makrolide aus irgendeinem Grund nicht angewendet werden können oder keinen Erfolg zeigten, als eine Grundvoraussetzung dafür betrachtet, dass die umfangreichen Risiken überwogen werden und der Nutzen und die Risiken ausgeglichen werden. Mit den oben erwähnten Studien lässt sich das Problem nicht bewältigen, da keine placebokontrollierten Studien durchgeführt wurden. Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass in einer placebokontrollierten Studie für ein anderes Fluorchinolon-Antibiotikum im Hinblick auf das klinische Ansprechen keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte.

Auf der Grundlage der Wirksamkeitsdaten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für ABS vorgelegt wurden, der Erwägungen zur Pharmakinetik/Pharmakodynamik und des umfangreichen Risikoprofils von Levofloxacin wurde die Übereinstimmung des Wortlauts für die Indikation ABS mit dem für die anderen Fluorchinolon-Antibiotika akzeptierten Wortlaut vereinbart.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte zu, dass die Tavanic Filmtabletten für die Behandlung von ABS bei Erwachsenen nur angezeigt sind, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

Akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB)

Diese Indikation wurde für Levofloxacin-Tabletten in allen oben erwähnten Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene oder über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen. Es liegen drei zentrale Studien vor, die diese Indikation stützen. Es standen auch neun Zusatzstudien (und eine erneute Analyse der Daten aus den Zulassungsstudien) zur Verfügung. Levofloxacin wurde in umfangreichen kontrollierten AECB-Studien mit einem wirksamen Vergleichspräparat untersucht, jedoch wurde keine placebokontrollierte Studie durchgeführt. Obwohl Levofloxacin für die Behandlung von AECB nicht als Arzneimittel der Wahl gilt, wird es bei häufig auftretenden Exazerbationen und bei schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) als eine der möglichen therapeutischen Alternativen empfohlen. Betalaktame, Makrolide und Fluorchinolone sind die Antibiotika, die für die Behandlung von AECB überwiegend eingesetzt werden. Da Fluorchinolone sowohl gramnegative Organismen als auch die häufiger auftretenden *H. influenzae* und *S. pneumoniae* abdecken, sind sie insbesondere in schweren Fällen nützlich.

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS, 2005) wird Levofloxacin als ein alternatives Antibiotikum sowohl für die stationäre als auch ambulante Behandlung von AECB ohne Risikofaktoren für *P. aeruginosa* vorgeschlagen. In diesem Fall ist „alternativ“ definiert als: anzuwenden im Fall einer Überempfindlichkeit gegenüber einem bevorzugten Arzneimittel oder einer weit verbreiteten Prävalenz von klinisch relevanter Resistenz in der unter Behandlung stehenden Patientengruppe.

Die Europäische Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) befürwortet die „Leitlinie für die Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bei Erwachsenen“, in der Chinolone als Zweitlinienbehandlung im Fall einer klinisch relevanten Resistenz von Pneumokokken gegenüber Amoxicillin und Tetracyclinen oder einer bedeutenden Unverträglichkeit festgelegt sind.

Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gültigen Behandlungsleitlinien und des derzeitigen Wortlauts der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Fluorchinolon-Arzneimittel bezüglich dieser Indikation schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachstehenden eingeschränkten Wortlaut vor:

Akute bakterielle Exazerbationen chronischer Bronchitis (angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert) bei Patienten mit schwerer zugrundeliegender COPD und/oder anderen Risikofaktoren oder im Fall einer bekannten oder vermuteten bakteriellen Resistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Antiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder regionalen Resistenzdaten) oder falls eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.

Man ist der Ansicht, dass der vorgeschlagene harmonisierte Wortlaut für die Indikation die europaweit aktuellen Behandlungsempfehlungen besser widerspiegelt. Unter Berücksichtigung, dass AECB eine weniger schwere Infektion mit einer hohen Resolutionsrate sein kann, bei der Bakterien in nur 50 % aller Exazerbationen nachweisbar sind, und um die aktuellen Behandlungsleitlinien besser widerzuspiegeln, stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dem nachfolgenden Wortlaut für eine Harmonisierung in der EU zu:

Tavanic Filmtabletten sind für die Behandlung von AECB bei Erwachsenen nur angezeigt, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Diese Indikation wurde auf der Grundlage von vier zentralen Studien in allen Mitgliedstaaten zugelassen. Die Indikation CAP ist sowohl für Levofloxacin-Tabletten als auch für die intravenöse Formulierung von Levofloxacin zugelassen. Seit Genehmigung dieser Indikation in der EU sind 22 Zusatzstudien zur Verfügung gestellt worden, darunter 4 neuere Studien, in denen Levofloxacin als Vergleichspräparat versus Tigecyclin (2 Studien), Docycyclin (eine Studie) und Nemonoxacin (eine Studie) eingesetzt wurde. Insgesamt zeigte sich Levofloxacin zumindest ebenso wirksam wie andere, als Erstlinienbehandlungsoptionen empfohlene Behandlungen, wie beispielsweise intravenöses Ceftriaxon und/oder orales Cefuroxim Axetil plus Makrolide und Amoxicillin/Clavulansäure.

Eine Antibiotika-Therapie, die typische Organismen mit oder ohne atypische Organismen abdeckt, ist angezeigt und wird gewöhnlich empirisch eingeleitet. Eine Antibiotika-Therapie kann abhängig von Kulturergebnissen und klinischem Ansprechen im Nachhinein verändert werden. Patienten mit CAP in mäßigem bis schwerem Krankheitszustand werden gewöhnlich stationär behandelt. Betalaktame, Makrolide und gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone sind die Antibiotika, die für die Behandlung von CAP überwiegend eingesetzt werden, je nach Patientenrisiko und Schwere als Einzeltherapie oder kombiniert.

Die Leitlinien für CAP sind komplizierter als die für andere Infektionen der Atemwege, da sie mehrere Kriterien, wie Alter und/oder Begleiterkrankungen, Schwere der Krankheit und Behandlung innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses berücksichtigen. In den Europäischen Leitlinien wird Levofloxacin als ein alternatives Antibiotikum empfohlen, wobei die Möglichkeit eingeräumt wird, es in Ländern mit einem hohen Vorkommen von klinisch relevanter Resistenz gegenüber den Arzneimitteln der Erstlinienbehandlung als Erstlinien-Mittel einzusetzen.

Um die Bedeutung von Levofloxacin für diese Indikation präziser zu beschreiben schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich folgenden harmonisierten Wortlaut für die Tabletten und die intravenöse Lösung vor:

Ambulant erworbene Pneumonie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Patienten, für die ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist, oder im Fall einer bekannten oder vermuteten bakteriellen Resistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Antiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder regionalen Resistenzdaten) oder wenn eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.

Dieser Vorschlag für eine eingeschränkte Indikation steht im Einklang mit den aktuellen EU-Behandlungsleitlinien, Fluorchinolone nicht allgemein als Erstlinienbehandlungsoption zu empfehlen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte zu, dass der harmonisierte Wortlaut für Levofloxacin auch mit dem Wortlaut für andere Fluorchinolone übereinstimmen sollte. Daher wurde vereinbart, in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sowohl der Tabletten als auch der intravenösen Darreichungsform zu erwähnen, dass Tavanic für die Behandlung von CAP bei Erwachsenen nur angezeigt ist, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI)

Diese Indikation wurde mit Ausnahme von einem in allen Mitgliedstaaten sowohl für die Tabletten als auch die intravenöse Formulierung zugelassen. In einem Mitgliedstaat wurde diese Indikation aufgrund der Tatsache, dass in den zentralen Studien (fünf Studien) kein konventionelles Vergleichspräparat eingesetzt wurde, und in Anbetracht dessen, dass für unkomplizierte SSTI die Anwendung von Fluorchinolonen als unangemessen erachtet wird und die Ergebnisse bei komplizierten SSTI nicht eindeutig zugunsten Levofloxacin ausfielen, nicht zugelassen.

Es sei angemerkt, dass Fluorchinolone einschließlich Levofloxacin nicht als Referenzbehandlung bei Staphylokokken und Streptokokken anerkannt sind. Der Maßstab für die Behandlung gegen diese Erreger (mit Ausnahme von MRSA - Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*) bleibt nach wie vor Penicillin. Allerdings sind die meisten MRSA-Isolate gegenüber Levofloxacin resistent. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen und dass in der begrenzten Anzahl von verfügbaren Leitlinien

derzeit Fluorchinolone ausschließlich für spezifische und komplizierte Leiden, wie polymikrobielle Infektionen, an denen gramnegative Organismen beteiligt sind, empfohlen werden, stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einer Änderung des anfänglichen Vorschlags (*„Infektionen der Haut und Weichteile, wenn gewöhnlich empfohlene Antibiotika für die Behandlung dieser Infektion als unangemessen erachtet werden“*) zu, um die derzeitige Praxis zu berücksichtigen, nach der Levofloxacin bei komplizierten SSTI nur dann als Alternative (d. h. als Zweitlinienbehandlung) angezeigt sein sollte, wenn empfohlene Antibiotika für die Behandlung dieser Infektion als unangemessen erachtet werden.

Darüber hinaus wird in dem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Warnhinweise jetzt die Co-Resistenz von MRSA gegenüber Fluorchinolonen einschließlich Levofloxacin erwähnt.

Infektionen des Urogenitaltrakts (UTI)

Komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (cUTI) einschließlich Pyelonephritis (PN)

Die Indikation komplizierte UTI (cUTI) einschließlich Pyelonephritis (PN) wurde in allen EU-Mitgliedstaaten eingereicht und genehmigt, außer in einem EU-Mitgliedstaat, in dem nur die Indikation *akute Pyelonephritis* (APN) zugelassen wurde.

Auf der Grundlage der Überprüfung aller derzeit verfügbaren Daten schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, den Wortlaut bezüglich der Empfehlung von Levofloxacin-Tabletten und intravenöse Lösung bei PN und komplizierten Infektionen des Urogenitaltrakts unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlung über die angemessene Anwendung von Antibiotika zu harmonisieren. Des Weiteren wurde vereinbart, die europäischen Leitlinien zu berücksichtigen, nach denen Chinolone nur dann als Erstlinienbehandlung empfohlen werden, wenn die Resistenzrate für *E. coli* (verantwortlich für 70-80 % aller durch gramnegative Organismen verursachten UTI) unter 10 % liegt. Deshalb ist ein spezieller Warnhinweis bezüglich des Resistenzmusters von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten.

Unkomplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (uUTI)

Die Indikation unkomplizierte UTI wurde mit Ausnahme von drei Mitgliedstaaten in allen Mitgliedstaaten für Levofloxacin 250 mg Tabletten zugelassen. Die zentrale Studie war die Studie LOFBO-UTI-060: Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Levofloxacin mit der von Floxin (ofloxacin) bei der Behandlung unkomplizierter Infektionen des Urogenitaltraktes bei Frauen verglichen wurde.

Diese Studie umfasste nur Patientinnen mit akuter Zystitis und keine Patientinnen mit unkomplizierter Pyelonephritis, obwohl diese in der Klassifikation der „unkomplizierten UTI“ inbegriffen sein könnten. Da uUTI als ein Auftreten von Episoden akuter Zystitis und akuter Pyelonephritis definiert ist, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, diese Indikation für „unkomplizierte Zystitis“ zu harmonisieren, um die von der Studie umfassten Patientengruppe besser widerzuspiegeln. Es wurde ein Querverweis auf die Abschnitte über die Warnhinweise bezüglich der Resistenzmuster vereinbart.

Chronische bakterielle Prostatitis

Chronische bakterielle Prostatitis (oder „Prostatitis“) ist eine in allen mit Ausnahme von zwei Mitgliedstaaten zugelassene Indikation für Levofloxacin. Die zentrale Studie war CAPSS-101, eine große Zulassungsstudie, die bei ausreichend nachgewiesener chronischer bakterieller Prostatitis die Gleichwertigkeit von Levofloxacin gegenüber Ciprofloxacin aufzeigte, wobei diese Daten seitdem von zwei veröffentlichten Studien ergänzt wurden.

Die Indikation ist sowohl für Levofloxacin-Tabletten als auch für die intravenöse Formulierung von Levofloxacin zugelassen. Für die Indikation Prostatitis in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde folgender harmonisierter Wortlaut vereinbart: „Chronische bakterielle Prostatitis“.

Lungenmilzbrand

Diese Indikation ist für die Tabletten (für die postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung von Milzbrand) und die intravenöse Lösung (für die kurative Behandlung) in nur einem Mitgliedstaat seit 2001 gemäß nationalen Empfehlungen zugelassen. Der Inhaber der Genehmigung

für das Inverkehrbringen legte alle zu dieser Indikation verfügbaren Daten, nämlich *in vitro*-Daten, nicht klinische Daten, pharmakokinetische Daten sowie von den US-Zentren für Kontrolle und Prävention von Krankheiten (CDC) veröffentlichte Daten, vor und schlug eine harmonisierte Indikation vor. Da Milzbrand lebensbedrohlich ist, insbesondere wenn die Infektion über Einatmung erfolgt, wurde folgender harmonisierter Wortlaut vereinbart:

für Tabletten – *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung*
für intravenöse Lösung - *Lungenmilzbrand: kurative Behandlung*

Darüber hinaus wurde vereinbart, für den Fall der Behandlung von Milzbrand in Abschnitt 4.4 Warnhinweise für die Anwendung einzufügen, mit denen die Empfehlung gegeben werden soll, nationale und/oder internationale Konsensdokumente zu Rate zu ziehen.

Die harmonisierten Anwendungsgebiete für Tavanic Filmtabletten 250 mg und 500 mg sowie Infusionslösung 5 mg/ml, die vereinbart wurden, sind folgende:

Tavanic, Filmtabletten, 250 mg und 500 mg

Tavanic ist bei Erwachsenen für die Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- *Akute bakterielle Sinusitis*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*

Bei den oben angeführten Infektionen sollte Tavanic nur dann angewendet werden, wenn die Anwendung von anderen, gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als unangemessen erachtet wird.

- *Pyelonephritis und komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Chronische bakterielle Prostatitis*
- *Unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)*

Tavanic kann auch zur Vervollständigung einer Behandlungsserie bei Patienten angewendet werden, die während einer anfänglichen Behandlung mit intravenösem Levofloxacin Besserung zeigten.

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

Tavanic, Infusionslösung, 5 mg/ml

Tavanic Infusionslösung ist bei Erwachsenen für die Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*

Bei den oben angeführten Infektionen sollte Tavanic nur dann angewendet werden, wenn die Anwendung von anderen, gewöhnlich für die anfängliche Behandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als unangemessen erachtet wird.

- *Pyelonephritis und komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Chronische bakterielle Prostatitis*
- *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).*

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Für die Mehrzahl der zugelassenen Indikationen war die Dosierung in allen Mitgliedstaaten praktisch vollständig harmonisiert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug folgende Dosisempfehlungen vor:

- ABS (ausschließlich Tabletten): 500 mg einmal täglich über 10-14 Behandlungstage;
- AECEB (ausschließlich Tabletten): 250 – 500 mg einmal täglich über 7-10 Tage;
- CAP (Tabletten und intravenöse Lösung): 500 mg ein oder zwei Mal täglich über 7-14 Tage;
- PN und cUTI (Tabletten und intravenöse Lösung): 250 – 500 mg einmal täglich über 7-10 Tage;
- Unkomplizierte Zystitis (ausschließlich Tabletten): 250 mg einmal täglich über 3 Tage;
- Chronische bakterielle Prostatitis (Tabletten und intravenöse Lösung): 500 mg über 28 Tage;
- cSSTI (Tabletten): 250 mg einmal täglich oder 500 mg ein oder zwei Mal täglich über 7 bis 14 Tage;
- cSSTI (intravenöse Lösung): 500 mg zweimal täglich;

In diesem Abschnitt fanden sich keine weiteren Unstimmigkeiten im Hinblick auf spezielle Patientengruppen: eingeschränkte Nierenfunktion und/oder ältere Patienten.

Die vorgeschlagene harmonisierte niedrigere Dosis von 250 mg für AECEB und cSSTI wurde in Anbetracht des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils von Levofloxacin, der Art der Infektion und des wahrscheinlichsten Krankheitserregers weiter diskutiert. In diesem Zusammenhang wird angemerkt, dass durch die einmal täglich oral zu verabreichende 500 mg Dosis eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 5 bis 6 mg/l und ein C_{max}/MHK -Quotient von 10-12 sowie eine AUC von ca. 50 mgh/l, entsprechend einem AUC/MHK-Quotienten von 50-100 erreicht werden kann. Diese Konzentrationen bieten eine ausreichende bakterizide Wirkung gegen Bakterienstämme mit einem Empfindlichkeitsniveau von bis zu 0,5-1 mg/l. Dies ist für die Mehrzahl der Infektionskrankheiten (Atemwege und Haut), die unter den Indikationen von Levofloxacin angeführt sind, ausreichend. Ein C_{max}/MHK -Quotient von 10 und ein AUC/MHK-Quotient von 100 werden in der Literatur für eine schnelle bakterizide Wirkung empfohlen. Daher wurde die empfohlene Dosis für AECEB und cSSTI entsprechend geändert, d. h., die einmal tägliche 250 mg-Dosis wurde gestrichen.

Es wurde eine weitere Änderung vereinbart bezüglich der Behandlungsdauer bei Pyelonephritis und cUTI zwecks Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) aus dem Jahr 2010 über eine Behandlungsdauer mit Levofloxacin von 7-10 Tagen bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis und eine Behandlungsdauer von 7-14 Tagen (intravenös gefolgt von einer möglichen Umstellung auf eine orale Behandlung) für schwere Fälle (EAU-Leitlinien 2010).

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Die Abweichungen in diesem Abschnitt betrafen die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel (Abweichung in einem Mitgliedstaat). Es wurde vereinbart, die Anwendung während der Schwangerschaft in diesem Abschnitt beizubehalten. Bezüglich der Gegenanzeige für Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel wurde vereinbart, die betreffende Gegenanzeige in dem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über Warnhinweise beizubehalten, da sie mit Ausnahme von einem in allen anderen Mitgliedstaaten genehmigt wurde.

Darüber hinaus wurde dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels überarbeitet, um das grundlegende Sicherheitsprofil (core safety profile) zu berücksichtigen, das im April 2011 als Ergebnis des PSUR Worksharing-Verfahrens vereinbart wurde.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zwischen den Mitgliedstaaten bestehen Unterschiede bezüglich der einzelnen Paragraphen dieses Abschnitts.

Es wurde das grundlegende Sicherheitsprofil (Core Safety Profile, CSP), das als Ergebnis des am 1. April 2011 abgeschlossenen PSUR Worksharing-Verfahrens genehmigt wurde, berücksichtigt. Die wesentlichen Unterschiede, die der CHMP in diesem Abschnitt akzeptierte, sind nachfolgend angeführt.

Der Warnhinweis bezüglich der Pneumokokkenpneumonie wurde gestrichen, da man der Ansicht war, dass er durch die in Abschnitt 4.1 enthaltene Information darüber, dass Levofloxacin in

solchen Fällen nur als alternative Behandlung erachtet werden sollte, abgedeckt wird. Darüber hinaus wurde die Information bezüglich der kombinierten Behandlung, die im Fall von nosokomialen, durch *P. aeruginosa* verursachten Infektionen unter Umständen erforderlich ist, gestrichen, da die Aufnahme dieser Information in den betreffenden Abschnitt als unangemessen erachtet wurde. Des Weiteren führt dieser Wortlaut zu Missverständnissen, da er impliziert, dass die Standardbehandlung eine Monotherapie ist.

Es wurde ein Warnhinweis hinsichtlich der Notwendigkeit einer angemessenen Diagnose von ABS und AECB vor der Anwendung von Levofloxacin hinzugefügt. Wie oben erwähnt, wurden die Hinweise bezüglich der Resistenz von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen und der Notwendigkeit, dass die verschreibenden Ärzte die lokale Prävalenz von Resistenzen berücksichtigen, in diesen Abschnitt eingefügt.

Der Warnhinweis für die Anwendung bei Lungenmilzbrand wurde aus Abschnitt 5.1 gestrichen und in diesen Abschnitt eingefügt, um verschreibende Ärzte auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen, in diesem Fall weiterführende Empfehlungen zu Rate zu ziehen.

Der Warnhinweis bezüglich Tendinitis und Sehnenruptur wurde geändert, um anzugeben, dass das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur bei Patienten, die tägliche Dosen von 1000 mg erhalten, erhöht ist. Diese Änderung basiert auf einer kürzlich vorgelegten Untersuchung, die zeigt, dass ältere Patienten bei einer Einnahme von 1000 mg anfälliger für Sehnenverletzungen als bei einer Einnahme von 750 mg sind, sowie auf epidemiologischen Studien und dem zusätzlichen Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung. Berücksichtigt man die biologische Plausibilität der dosisabhängigen Zytotoxizität von Fluorchinolonen, deuten diese Untersuchungsergebnisse darauf hin, dass tägliche Dosen von 1000 mg einen zusätzlichen Risikofaktor für Sehnenverletzungen darstellen.

Der im grundlegenden Sicherheitsprofil enthaltene Warnhinweis bezüglich der Exazerbation von Myasthenia gravis wurde auf der Grundlage der kumulativen Sicherheitsprüfung überprüft, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen dieses Befassungsverfahrens vorgelegt wurde. Diese Prüfung zeigte einen möglichen Zusammenhang innerhalb der Fluorchinolon-Gruppe, insbesondere zwischen der Anwendung von Levofloxacin und der Exazerbation von Myasthenia gravis, obwohl die Zahl der Berichte über dieses Ereignis nach wie vor äußerst gering ist.

Der vorgeschlagene harmonisierte Warnhinweis bezüglich eines G6PD-Mangels wurde durch eine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Untersuchung aller G6PD-Fälle gestützt, aus der keine neuen Sicherheitsinformationen hervorgingen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Fälle von hämolytischer Anämie empfohlen.

Ein Warnhinweis bezüglich bullöser Reaktionen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der Ernsthaftigkeit dieser Reaktionen und unter Berücksichtigung dessen, dass bullöse Ausschläge bereits im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind, vorgeschlagen.

Der harmonisierte Warnhinweis bezüglich Dysglykämie wurde angesichts der kürzlich berichteten Fälle von Hypoglykämiekoma im Zusammenhang mit Fluorquinolon-Antibiotika zusätzlich geändert.

Der Warnhinweis bezüglich der Vorbeugung einer Photosensibilisierung wurde überarbeitet, um zusätzlich zu Vorsicht während der Behandlung und 48 Stunden nach Beendigung der Behandlung zu raten.

Der harmonisierte Warnhinweis bezüglich der QT-Intervallverlängerung wurde gemäß der aktualisierten Empfehlung der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des CHMP zu Fluorchinolonen und dem Risiko einer QT-Intervallverlängerung vom 16. April 2012 geändert.

Der Warnhinweis bezüglich der Superinfektion wurde entsprechend dem Standardwortlaut zu diesem Punkt, der in den Produktinformationen aller Antibiotika enthalten ist, geändert.

Der Warnhinweis bezüglich hepatobiliärer Störungen wurde zur Berücksichtigung des derzeit vorliegenden Beweismaterials aktualisiert, das auf einen Kausalzusammenhang zwischen Levofloxacin und einer Hepatotoxizität hindeutet, die zu einem tödlichen Ausgang führen kann. Das Beweismaterial wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellt und umfasst eine kumulative Prüfung aller tödlichen Fälle durch hepatobiliäre Störungen.

Der Warnhinweis unter der Unterüberschrift „Interaktionen mit Laboruntersuchungen“ wurde in erster Linie geändert, um den Satz über *M. tuberculosis* einzufügen, der für diese Gruppe als

bezeichnend gilt und der in dem Stammdatenblatt des Unternehmens (Company Core Data Sheet, CCDS) enthalten ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Einfügung eines neuen Warnhinweises bezüglich eines möglichen Auftretens von Sehstörungen mit der Empfehlung, in solchen Fällen unverzüglich einen Augenarzt zu konsultieren, zu. Diesbezüglich zeigte eine kürzlich veröffentlichte epidemiologische Studie im Zusammenhang mit Fluorchinolonen ein erhöhtes Risiko (OR 4.5) für eine Retinaablösung auf.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieser Abschnitt wurde zusätzlich geändert, um deutlich zu erwähnen, dass eine Behandlung mit Levofloxacin während der Stillzeit nicht angezeigt ist, und um Informationen zur Fertilität einzufügen, die auch mit der CHMP-Leitlinie zur Bewertung des Risikos der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit: Von den Daten zur Etikettierung, Januar 2009 (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, January 2009*) in Einklang stehen.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen über einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt zur Kenntnis. Bei der Harmonisierung der in den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Tavanic angeführten Nebenwirkungen wurde das grundlegende Sicherheitsprofil berücksichtigt. Es erfolgte eine Klarstellung des allgemeinen Texts über die Klassifizierung der Häufigkeiten und der Nebenwirkungen, die aus der Erfahrung nach der Markteinführung hervorgingen, und es wurde die Häufigkeit einer Reihe von Ereignissen überprüft. Der CHMP prüfte die Methode und den statistischen Ansatz zusammen mit den vorgelegten Daten und hielt die geschätzte Häufigkeit für angemessen.

Im Rahmen dieses Verfahrens wurden die folgenden neuen Nebenwirkungen hinzugefügt:

- *Hypoglykämiekoma*, im Einklang mit der CCSI-Version 4 für Levofloxacin, die als Teil des PSUR 27 eingereicht wurde.
- *Benigne intrakranielle Hypertonie*, im Einklang mit den neuesten Änderungen der Etikettierung, die für Levofloxacin im April 2012 in den USA vorgenommen wurden. Diese Fälle sollten eng überwacht werden und in zukünftigen PSUR weiter diskutiert werden.
- „*Palpitation*“ und „*ventrikuläre Tachykardie, die zu Herzstillstand führen kann*“, gestützt durch Daten aus klinischen Prüfungen und nach der Zulassung erhobenen Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden.
- *Sehnenriss*, im Einklang mit einer Prüfung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellt wurde und in der in einigen Fällen ein möglicher Zusammenhang nachgewiesen wurde, für den in Kombination mit der biologischen Plausibilität keine alternativen Erklärungen vorlagen.

Darüber hinaus wurde die Information bezüglich der Hepatotoxizität um die Angabe von berichteten Fällen von Ikterus und schweren Leberschäden im Zusammenhang mit Levofloxacin, einschließlich Fällen von *tödlichen* akuten Leberschäden, die in erster Linie bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftraten, ergänzt.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu diesem Abschnitt zur Kenntnis und bewilligte ferner eine Reihe von Überarbeitungen. Im Einzelnen wurde die Tabelle mit den Breakpoints des Europäischen Ausschusses für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) und die Tabelle mit den empfindlichen Spezies überarbeitet. Konkret wurde die Angabe *Bacteroides* sp. außer *B. fragilis* aufgrund der natürlichen intermediären Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin gestrichen. Die EUCAST-Information wurde an die aktuellen EUCAST-Empfehlungen angepasst. Abschließend nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 5.1 an.

Sonstige Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde ersucht, alle anderen Abschnitte der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des

Arzneimittels zu überprüfen. Er schlug für die vorliegenden Abweichungen angemessene Textänderungen vor und fasste in einigen Fällen die Informationen zusammen, die bereits in diesen Abschnitten enthalten waren (es wurde beispielsweise die Informationen in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Verteilung im Gewebe zusammengefasst).

Packungsbeilage (PL)

Infolge der Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ergaben sich einige entsprechende Änderungen in der Packungsbeilage. Der endgültige Wortlaut für die Packungsbeilage wurde vom CHMP akzeptiert. Angesichts des Umfangs der Harmonisierung der Packungsbeilage wurde die Vorlage einer Verständlichkeitsprüfung nach Annahme dieses Befassungsverfahrens vereinbart.

QUALITÄT – MODUL 3

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag für die Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Informationen über die Entwicklung, Herstellung und Kontrolle der Filmtabletten und der Infusionslösung wurden in zufriedenstellender Art und Weise dargestellt. Die Ergebnisse der durchgeführten Tests weisen auf eine zufriedenstellende Kohärenz und Einheitlichkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Produkts hin. Diese wiederum lassen auf zufriedenstellende und einheitliche Ergebnisse der Erzeugnisse in der klinischen Praxis schließen.

Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP harmonisierte Texte für die Produktinformationen der Filmtabletten und der Infusionslösung von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen unter Berücksichtigung der Darreichungsformen. Im Einzelnen wurden die Indikationen und die entsprechenden Dosisempfehlungen harmonisiert.

Es wurde zudem ein harmonisiertes Modul 3 verabschiedet. Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen für genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss hat die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung und Art der Anwendung sowie den übrigen Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus den vorliegenden klinischen Studien, die Pharmakovigilanz-Daten

und die veröffentlichte Literatur, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformationen rechtfertigen, geprüft.

- Der Ausschuss hat die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurde, angenommen –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III für Tavanic und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.