

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne
for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Tavanic og relaterede navne (se bilag I)

Tavanic (levofloxacin) er et syntetisk antibiotikum af fluorquinolon-klassen og er S(-)-enantiomeren af det racemiske lægemiddelstof ofloxacin. Som andre antibiotika i fluorquinolon-klassen hæmmer levofloxacin DNA-syntesen ved indvirkning på DNA/DNA-gyrase-komplekset og topoisomerase IV.

Levofloxacin har et bredt antibakterielt spektrum in vitro, som omfatter grampositive organismer som *Streptococcus pneumoniae* uanset resistensfenotype, methicillinfølsomme *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus spp.*, kræse gramnegative bakterier som *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* og *Enterobacteriaceae* som *Escherichia coli* og *Klebsiella spp.*, samt organismer, der er årsag til atypiske infektioner, såsom *Legionella*, *Mycoplasma* og *Chlamydia*. Levofloxacin er derfor aktivt mod et bredt udsnit af almindelige patogener, der er årsag til sinusitis, akut eksacerbation af kronisk bronkitis, samfundserhvervet pneumoni, urinvejsinfektioner og infektioner i hud og underliggende væv.

Levofloxacin er på nuværende tidspunkt indiceret til voksne til behandling af luftvejsinfektioner, infektioner i hud og underliggende væv, komplicerede og ukomplicerede urinvejsinfektioner og kronisk bakteriel prostatitis. Levofloxacin er desuden indiceret til enkelte atypiske indikationer som urosepsis, infektioner i fordøjelseskanalen, hepatobiliære infektioner, kurativ behandling af miltbrand samt nosokomial pneumoni. Ved denne harmoniseringsprocedure påberåbte indehaveren af markedsføringstilladelsen sig indikationerne luftvejsinfektioner (begrænset), infektioner i hud og underliggende væv, komplicerede og ukomplicerede urinvejsinfektioner, kronisk bakteriel prostatitis og behandling af miltbrand.

På verdensbasis blev levofloxacin først godkendt i 1993 i Japan, herefter i USA i 1996. I EU blev levofloxacin først godkendt i Det Forenede Kongerige i 1997, efterfulgt af 11 andre medlemsstater: Østrig, Belgien, Danmark, Finland, Tyskland, Irland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Portugal og Spanien ved den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP) med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat. Tavanic er desuden nationalt godkendt i 13 andre medlemsstater: Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Estland, Frankrig, Grækenland, Ungarn, Litauen, Malta, Polen, Slovakiet, Slovenien og Sverige.

Tavanic findes som filmovertrukne tabletter (250 mg og 500 mg) og som infusionsvæske, opløsning (5 mg/ml med pakningsstørrelserne 250 mg/50 ml og 500 mg/100 ml). Nogle medlemsstater godkendte en 750 mg filmovertrukket tablet og en infusionsvæske, opløsning, i pakningsstørrelsen 750 mg/150 ml. Denne styrke og pakningsstørrelse var knyttet til indikationen nosokomial pneumoni, som ikke blev påberåbt af indehaveren af markedsføringstilladelsen ved denne harmoniseringsprocedure. Indehaveren af markedsføringstilladelsen trak frivilligt markedsføringsgodkendelsen for 750 mg filmovertrukne tabletter tilbage og ændrede betingelserne for markedsføringstilladelsen for infusionsvæske, opløsning, så pakningsstørrelsen 150 ml udgik ved denne henvisningsprocedure. Denne henvisningsprocedure omfatter derfor ikke en vurdering af levofloxacin, 750 mg.

I produktinformationen for Tavanic er konstateret visse divergenser, som er fremkommet ved kombinationen af den gensidige anerkendelsesprocedure og de nationalt udstedte markedsføringstilladelser. Tavanic blev derfor optaget på den liste over produkter med behov for harmonisering af produktinformationen, som blev opstillet af Koordinationsgruppen Vedrørende Gensidig Anerkendelse og Decentraliserede Godkendelsesprocedurer – human i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/82/EF, som ændret. På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående produkt (og relaterede navne), anmeldte Europa-Kommissionen en officiel henvisning til CHMP/EMA's sekretariat i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, som ændret, med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed harmonisere de divergerende produktinformationer i EU.

Ved harmoniseringen af produktresuméerne blev alle relevante terapeutiske og regulatoriske retningslinjer i EU taget i betragtning. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen afspejlede de nyeste videnskabelige oplysninger, herunder centrale sikkerhedsoplysninger (harmonisering af produktresuméets sikkerhedsafsnit: 4.3 til 4.9), der blev godkendt i april 2011 som resultat af PSUR-

arbejdsdelingen, de nyeste sikkerhedsgennemgange af fluorquinoloner og nye verdensdækkende oplysninger om sikkerheden af fluorquinoloner.

Nedenstående er en sammenfatning af de drøftede hovedpunkter vedrørende harmoniseringen af de forskellige afsnit af produktresuméet.

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

Luftvejsinfektioner

Levofloxacin er godkendt til de tre almindeligste indikationer ved luftvejsinfektioner: akut bakteriel sinusitis, akut eksacerbation af kronisk bronkitis og samfundserhvervet pneumoni. De vigtigste patogener ved disse indikationer af *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og intracellulære/atypiske bakterier ved samfundserhvervet pneumoni. Nosokomial pneumoni er ligeledes en luftvejsinfektion, som levofloxacin er godkendt til i to medlemsstater, og som indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke søger opretholdt, hvilket fremgår af nedenstående sammenfatning.

Akut bakteriel sinusitis

Denne indikation er godkendt for levofloxacin-tabletter i alle ovennævnte medlemsstater bortset fra én, enten nationalt eller via den gensidige anerkendelsesprocedure.

Alle produktresuméer baseret på den gensidige anerkendelsesprocedure nævner "akut bakteriel sinusitis" under indikationer med præcisionen: "(med passende dosering i henhold til nationale og/eller lokale retningslinjer for luftvejsinfektioner)". Denne indikation støttedes af tre hovedundersøgelser og har været godkendt i EU siden 1997. Hovedindvendingen mod godkendelse af indikationen i én medlemsstat vedrørte røntgenundersøgelseskriterierne for den kliniske diagnose sinusitis, som ikke var klart defineret i den ene af undersøgelserne.

Fem yderligere undersøgelser er siden udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen. De oftest ordinerede antibiotika mod sinusitis er β -lactamer (amoxicillin med eller uden clavulansyre, orale anden- og tredje generations cefalosporiner), makrolider og fluorquinoloner mod pneumokokker. Makrolidernes rolle er imidlertid i mange lande aftaget dramatisk på grund af det stigende resistensniveau hos *S. pneumoniae*. De gældende behandlingsretningslinjer anbefaler sædvanligvis fluorquinoloner mod pneumokokker ved svære tilfælde af akut bakteriel sinusitis, hvor tidligere behandling har slået fejl, eller hvor infektionen omfatter resistente pneumokokker.

På grundlag af de aktuelt foreliggende data og under hensyntagen til gældende behandlingsretningslinjer og ordlyden af det gældende produktresumé for andre fluorquinolon-produkter for denne indikation foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende begrænsede ordlyd:

Akut bakteriel sinusitis (baseret på en velfunderet diagnose i henhold til nationale og/eller lokale retningslinjer for behandling af luftvejssygdomme) ved svære tilfælde med risiko for komplikationer (såsom frontal-, sfenoidal-, etmoidal- eller pansinusitis), eller ved kendt eller formodet bakteriel resistens mod sædvanlige antiinfektiva (i henhold til anamnesen eller nationale og/eller regionale resistensdata) eller ved svigt af foregående antiinfektiv behandling.

Et almindeligt forhold, der må tages i betragtning, er, at akut bakteriel sinusitis sædvanligvis er en ikke svær infektion med høj spontan helbredelsesrate (90 %). På grund af den høje spontane helbredelsesrate for denne type infektion kan data, der viser superioritet over placebo eller sammenligningspræparater, kun opveje de omfattende risici i tilfælde af sværere akut bakteriel sinusitis, hvor β -lactamer, doxycyclin og makrolider uanset årsagen ikke kan anvendes eller har svigtet. Ovennævnte undersøgelser løser ikke dette problem, da der ikke er udført placebokontrollerede undersøgelser. Udvalget bemærkede, at en placebokontrolleret undersøgelse for et andet fluorquinolon ikke havde vist superioritet over placebo i klinisk respons.

På grundlag af de data, indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt vedrørende virkning ved akut bakteriel sinusitis, og ud fra farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser og den omfattende

risikoprofil af levofloxacin, blev det derfor afgjort, at indikationen akut bakteriel sinusitis får samme ordlyd som fastlagt for andre fluorquinoloner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig, at Tavanic, filmovertrukne tabletter, udelukkende er indiceret til behandling af akut bakteriel sinusitis hos voksne, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibiotika, der sædvanligvis anbefales til initial behandling af sådanne infektioner.

Akut eksacerbation af kronisk bronkitis

Denne indikation er godkendt for levofloxacin som tabletter i alle ovennævnte medlemsstater via nationale procedurer eller den gensidige anerkendelsesprocedure. Denne indikation var dokumenteret ved tre hovedundersøgelser. Yderligere ni undersøgelser er kommet til (foruden en reanalyse af data fra undersøgelserne i dokumentationen til ansøgningen om markedsføringstilladelse). Levofloxacin er blevet undersøgt i store kontrollerede undersøgelser ved akut eksacerbation af kronisk bronkitis med aktivt sammenligningspræparat, men der er ikke udført nogen placebokontrolleret undersøgelse. Levofloxacin regnes ikke som førstevalgsbehandling ved akut eksacerbation af kronisk bronkitis, men anbefales som et af de mulige behandlingsalternativer ved hyppige eksacerbationer og ved svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). β -lactamantibiotika, makrolider og fluorquinoloner er de oftest anvendte antibiotika til behandling af akut eksacerbation af kronisk bronkitis. Fluorquinoloner er især nyttige i svære tilfælde, da de dækker gramnegative organismer foruden de mere almindelige *H. influenzae* og *S. pneumoniae*.

Vejledningen fra European Respiratory Society (ERS, 2005) nævner levofloxacin som behandlingsalternativ både i og uden for hospitalsmiljøet til akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis uden risikofaktorer for *P. aeruginosa*. Ved "behandlingsalternativ" forstås her: anvendes ved hypersensitivitet over for det foretrukne lægemiddel eller ved udbredt, klinisk relevant resistens i den behandlede population.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) tilslutter sig "Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections", der udpeger quinoloner som andetvalgsbehandling ved klinisk relevant resistens af pneumokokker mod amoxicillin og tetracykliner og ved væsentlig intolerans.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende begrænsede ordlyd, der er baseret på de foreliggende data og tager hensyn til gældende behandlingsretningslinjer og ordlyden af denne indikation i de gældende produktresuméer for andre fluorquinolon-produkter:

Akut bakteriel eksacerbation af kronisk bronkitis (baseret på en velfunderet diagnose i henhold til nationale og/eller lokale retningslinjer for behandling af luftvejssygdomme) hos patienter med svær underliggende KOL og/eller andre risikofaktorer eller ved kendt eller formodet bakteriel resistens mod sædvanlige antiinfektiva (i henhold til anamnesen eller nationale og/eller regionale resistensdata) eller svigt af foregående antiinfektiv behandling.

Den foreslåede harmoniserede ordlyd af indikationen fandtes bedre at afspejle de nuværende overordnede europæiske behandlingsanbefalinger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indvilligede imidlertid i, at nedenstående ordlyd harmoniseres i EU, dels fordi akut eksacerbation af kronisk bronkitis kan være en mindre svær infektion med høj spontan helbredelsesrate, ved hvilken der kun findes bakterier ved 50 % af alle eksacerbationer, dels for bedre at afspejle de gældende behandlingsretningslinjer:

Tavanic, filmovertrukne tabletter, er udelukkende indiceret til behandling af akut bakteriel sinusitis hos voksne, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibiotika, som sædvanligvis anbefales til initial behandling af sådanne infektioner.

Samfundserhvervet pneumoni

Denne indikation er godkendt i alle medlemsstater på grundlag af fire hovedundersøgelser. Indikationen samfundserhvervet pneumoni er godkendt både for tabletformuleringen og i.v.-formuleringen af levofloxacin.

Siden godkendelsen af denne indikation i EU er yderligere 22 undersøgelser blevet tilgængelige, herunder fire nyere undersøgelser, hvor levofloxacin blev anvendt som sammenligningsstof over for tigecyclin (to

undersøgelser), doxycyclin (én undersøgelse) og nemonoxacin (én undersøgelse). Overordnet har levofloxacin vist sig at være mindst ligeså effektivt som andre førstevalgsbehandlinger, f.eks. intravenøst ceftriaxon og/eller oralt cefuroximaxetil plus makrolider samt amoxicillin/clavulansyre.

Antibiotikabehandling indiceres og påbegyndes sædvanligvis empirisk, således at behandlingen dækker typiske organismer med eller uden atypiske organismer. Antibiotikabehandlingen kan herefter tilpasses dyrkningsresultater og klinisk respons. Patienter med samfundserhvervet pneumoni af moderat til svær grad bliver sædvanligvis indlagt. β -lactamer, makrolider og fluorquinoloner mod pneumokokker er de mest anvendte antibiotika til behandling af samfundserhvervet pneumoni. De anvendes som monoterapi eller kombinationsterapi, afhængigt af risiciene for patienten og sygdommens sværhed.

Retningslinjerne for samfundserhvervet pneumoni er mere komplekse end for andre luftvejsinfektioner, da de tager hensyn til en række kriterier såsom alder og/eller komorbiditet, sygdommens sværhed og om de anvendes ambulant eller under indlæggelse. I de europæiske retningslinjer anbefales levofloxacin som alternativt antibiotisk behandlingsvalg med mulighed for anvendelse som førstevalgsbehandling i lande med høj forekomst af klinisk relevant resistens over for førstevalgspræparaterne.

For at præcisere levofloxacins rolle ved denne indikation foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen først følgende ordlyd for tabletter og i.v.-opløsning:

Samfundserhvervet pneumoni hos patienter med ekstra risikofaktorer eller med indlæggelsesbehov ved kendt eller formodet bakteriel resistens mod sædvanligt anvendte klasser af antiinfektiva (i henhold til anamnesen eller nationale og/eller regionale resistensdata) eller ved svigt af foregående antiinfektiv behandling.

I lighed med de gældende EU-behandlingsretningslinjer indeholder dette forslag til en begrænset indikation ingen generel anbefaling af fluorquinoloner som førstevalgsbehandling. Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig, at den harmoniserede ordlyd for levofloxacin også skal være på linje med ordlyden for andre fluorquinoloner. Det blev derfor afgjort, at produktresuméet for både tabletter og i.v.-formulering skal fastslå, at Tavanic udelukkende er indiceret til behandling af samfundserhvervet pneumoni hos voksne, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibiotika, som sædvanligvis anbefales til initial behandling af sådanne infektioner.

Infektioner i hud og underliggende væv

Denne indikation er godkendt både for tabletterne og i.v.-formuleringen i alle medlemsstater bortset fra én. En enkelt medlemsstat godkendte ikke indikationen, dels fordi hovedundersøgelserne (fem undersøgelser) var uden et sædvanligt sammenligningspræparat, dels fordi fluorquinoloner ikke anses for egnede til ukomplicerede infektioner i hud og underliggende væv, og endelig fordi resultaterne ved komplicerede infektioner i hud og underliggende væv ikke klart taler til fordel for levofloxacin.

Det blev bemærket, at fluorquinoloner, herunder levofloxacin, ikke anerkendes som referencebehandling for stafylokokker og streptokokker. Den gyldne standard for disse patogener er fortsat penicillin (bortset fra MRSA (meticillinresistente *Staphylococcus aureus*)). De fleste isolater af MRSA er imidlertid resistente over for levofloxacin. Ud fra disse overvejelser og det forhold, at de få gældende retningslinjer kun anbefaler fluorquinoloner i specifikke og komplicerede tilfælde, f.eks. polymikrobielle infektioner med gramnegative organismer, tilsluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig at ændre det indledende forslag ("*infektioner i hud og underliggende væv, når sædvanligt anbefalede antibiotika anses for uegnede til behandling af infektionen*"), så det afspejler den nuværende praksis, dvs. levofloxacin er kun indiceret ved komplicerede infektioner i hud og underliggende væv som behandlingsalternativ (andetvalgsbehandling), når de anbefalede antibiotika anses for uegnede til behandling af infektionen.

Desuden omtaler advarselsafsnittet i produktresuméet nu koresistens af MRSA over for fluorquinoloner, herunder levofloxacin.

Urinvejsinfektioner

Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis.

Indikationen komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis, er ansøgt og godkendt i alle medlemsstater undtagen en enkelt, hvor kun indikationen *akut pyelonefritis* er godkendt.

Efter gennemgang af alle de aktuelt foreliggende data foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at harmonisere ordlyden for levofloxacin (tabletter og injektionsvæske), således at det anbefales anvendt ved pyelonefritis og komplicerede urinvejsinfektioner under hensyntagen til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika. Desuden blev det vedtaget at tage hensyn til de europæiske retningslinjer, der kun anbefaler quinoloner som førstevalgsbehandling, hvis resistensraten af *E. coli* (som er årsag til 70-80 % af alle urinvejsinfektioner forårsaget af gramnegative bakterier) er under 10 %. Derfor indsættes en særlig advarsel vedrørende resistensmønsteret af *E. coli* over for fluorquinoloner i produktresuméets afsnit 4.4.

Ukomplicerede urinvejsinfektioner

Indikationen ukomplicerede urinvejsinfektioner er godkendt for levofloxacin, tabletter, 250 mg, i alle medlemsstater bortset fra tre. Hovedundersøgelsen var undersøgelse LOFBO-UTI-060: En dobbeltblindet, randomiseret multicenterundersøgelse af sikkerheden og virkningen af oralt levofloxacin sammenlignet med Floxin (ofloxacin) til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner hos kvinder.

Undersøgelsen omfattede kun akut cystitis og ikke ukompliceret pyelonefritis, selv om begge kan klassificeres som "ukomplicerede urinvejsinfektioner". Da ukomplicerede urinvejsinfektioner er defineret som tilstedeværelse af episoder af akut cystitis og akut pyelonefritis, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at harmonisere denne indikation til "ukompliceret cystitis" for bedre at afspejle patientpopulationen i undersøgelsen. Det blev besluttet at indsætte en krydsreference til advarselsafsnittene om resistensmønsteret.

Kronisk bakteriel prostatitis

Kronisk bakteriel prostatitis (eller "prostatitis") er godkendt som indikation for levofloxacin i alle medlemsstater undtagen to. Hovedundersøgelsen var CAPSS-101, en stor undersøgelse, som indgik i dokumentationen til ansøgningen om markedsføringstilladelse og viste, at levofloxacin er ækvivalent med ciprofloxacin ved veldokumenteret kronisk bakteriel prostatitis. Disse data er siden suppleret med to publicerede undersøgelser.

Indikationen er godkendt både for tabletformuleringen og i.v.-formuleringen af levofloxacin. Den vedtagne harmoniserede ordlyd i produktresuméet for prostatitisindikationen var: "Kronisk bakteriel prostatitis".

Lunge-miltbrand

Denne indikation havde siden 2001 været godkendt i en enkelt medlemsstat for begge tabletter i overensstemmelse med nationale anbefalinger (som profylakse efter eksponering og til kurativ behandling af miltbrand) og for i.v.-opløsningen (til kurativ behandling). Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde alle foreliggende data for denne indikation, dvs. in vitro-data, ikke-kliniske data, farmakokinetiske data og data fra amerikanske Centers of Disease Control and Prevention (CDC), og foreslog en harmoniseret indikation. Da miltbrand er livstruende, navnlig ved smitte gennem inhalation, blev der fastlagt følgende harmoniserede ordlyd for:

tabletter – *Lunge-miltbrand: profylakse efter eksponering samt kurativ behandling*
injektionsvæske – *lunge-miltbrand: kurativ behandling*

Desuden bestemtes det at tilføje forholdsregler for anvendelse til behandling af miltbrand i afsnit 4.4 med henvisning til nationale og/eller internationale konsensus-dokumenter.

Der blev vedtaget følgende harmoniserede terapeutiske indikationer for Tavanic, filmovertrukne tabletter, 250 mg og 500 mg, og infusionsvæske, 5 mg/ml:

Tavanic, filmovertrukne tabletter, 250 mg og 500 mg

Tavanic er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne (se afsnit 4.4 og 5.1):

- Akut bakteriel sinusitis
- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis
- Samfundserhvervet pneumoni
- Kompliserede infektioner i hud og underliggende væv

Til ovennævnte infektioner bør Tavanic udelukkende anvendes, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibiotika, der sædvanligvis anbefales til initial behandling af sådanne infektioner.

- Pyelonefritis og kompliserede urinvejsinfektioner (se afsnit 4.4)
- Kronisk bakteriel prostatitis
- Ukompliceret cystitis (se afsnit 4.4)
- Lunge-miltbrand: Profylakse efter eksponering og kurativ behandling (se afsnit 4.4)

Tavanic kan desuden anvendes til at fuldføre et behandlingsforløb hos patienter, der har opnået bedring ved indledende behandling med intravenøst levofloxacin.

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika bør følges.

Tavanic, infusionsvæske, 5 mg/ml

Tavanic, infusionsvæske, er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne (se afsnit 4.4 og 5.1):

- Samfundserhvervet pneumoni
- Kompliserede infektioner i hud og underliggende væv

Til ovennævnte infektioner bør Tavanic udelukkende anvendes, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibiotika, der sædvanligvis anbefales til initial behandling af sådanne infektioner.

- Pyelonefritis og kompliserede urinvejsinfektioner (se afsnit 4.4)
- Kronisk bakteriel prostatitis
- Lunge-miltbrand: Profylakse efter eksponering og kurativ behandling (se afsnit 4.4)

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika bør følges.

Afsnit 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

For størstedelen af de godkendte indikationer var doseringen i det store hele harmoniseret i praktisk talt alle medlemsstater, og indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende dosisbefalinger:

- Akut bakteriel sinusitis (kun 1 tablet): 500 mg én gang dagligt i 10-14 dage
- Akut eksacerbation af kronisk bronkitis (kun tabletter): 250-500 mg én gang dagligt i 7-10 dage
- Samfundserhvervet pneumoni (tabletter og i.v.-opløsning): 500 mg én eller to gange dagligt i 7-14 dage
- Pyelonefritis og kompliserede urinvejsinfektioner (tabletter og i.v.-opløsning): 250-500 mg én gang dagligt i 7-10 dage
- Ukompliceret cystitis (kun tabletter): 250 mg én gang dagligt i 3 dage
- Kronisk bakteriel prostatitis (tabletter og i.v.-opløsning): 500 mg i 28 dage
- Kompliserede infektioner i hud og underliggende væv (tabletter): 500 mg én gang dagligt, eller 500 mg én eller to gange dagligt i 7-14 dage
- Kompliserede infektioner i hud og underliggende væv (i.v.-opløsning): 500 mg to gange dagligt

Der blev ikke fundet andre afvigelser i dette afsnit vedrørende særlige populationer: Nedsat nyrefunktion og/eller ældre patienter.

Den foreslåede harmoniserede lavere dosering på 250 mg til akut eksacerbation af kronisk bronkitis og til komplicerede infektioner i hud og underliggende væv blev drøftet yderligere på baggrund af den farmakokinetiske/farmakodynamiske profil af levofloxacin, infektionens art og den mest sandsynlige bakterielle ætiologiske agens. I denne forbindelse bemærkes det, at doseringen 500 mg oralt én gang dagligt resulterer i en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 5-6 mg/l, et forhold C_{max}/MIC på 10-12 og en AUC-værdi på cirka 50 mg.h/l svarende til et forhold AUC/MIC på 50-100. Disse koncentrationer giver tilstrækkelig baktericid virkning på bakteriestammer med følsomhed op til 0,5-1 mg/l. Dette er tilstrækkeligt ved de fleste luftvejs- og hudinfektioner som anført under indikationerne for levofloxacin. I litteraturen anbefales et forhold C_{max}/MIC på 10 og AUC/MIC på 100 for at opnå hurtig baktericid virkning. Den anbefalede dosis ved akut eksacerbation af kronisk bronkitis og ved komplicerede infektioner i hud og underliggende væv blev rettet ind efter dette, dvs. 250 mg én gang dagligt udgår.

Desuden rettedes behandlingsvarigheden ved pyelonefritis og ved komplicerede urinvejsinfektioner ind efter anbefalingerne fra European Association of Urology (EAU) for 2010, dvs. en behandlingsvarighed på 7-10 dage ved akut ukompliceret pyelonefritis og i svære tilfælde 7-14 dage (i.v., evt. efterfulgt af oral behandling) (EAU guidelines 2010).

Afsnit 4.3 – Kontraindikationer

Afviselserne i dette afsnit vedrørte anvendelsen ved graviditet og ved glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD)-mangel (afvigende i én medlemsstat). Anvendelse under graviditet blev bibeholdt i dette afsnit. Den relative kontraindikation hos patienter med glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD)-mangel blev bibeholdt i advarselsafsnittet af produktresuméet, da den er godkendt i alle medlemsstater på nær én.

Desuden blev dette afsnit af produktresuméet opdateret, så det afspejler de centrale sikkerhedsoplysninger, der blev godkendt i april 2011 under arbejdsdelingsproceduren vedrørende PSUR.

Afsnit 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er forskelle mellem medlemsstaterne vedrørende de enkelte underafsnit i dette afsnit.

Der blev taget hensyn til de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP), der er godkendt som resultat af arbejdsdelingsproceduren vedrørende PSUR, som afsluttedes den 1. april 2011. Hovedforskellene i dette afsnit er angivet nedenfor.

Advarslen om pneumokokpneumoni blev slettet, da den blev anset for at være dækket af oplysningerne i afsnit 4.1 om, at levofloxacin i sådanne tilfælde kun bør overvejes som behandlingsalternativ. Desuden slettedes oplysningen om den kombinationsbehandling, der kan være nødvendig ved nosokomielle infektioner forårsaget af *P. aeruginosa*, da det ikke blevet anset for hensigtsmæssigt at lade den indgå i dette afsnit. Desuden er ordlyden vildledende, idet den forudsætter, at standardbehandlingen er monoterapi.

Der tilføjes en advarsel om, at der kræves en velunderbygget diagnose af akut bakteriel sinusitis og akut eksacerbation af kronisk bronkitis, før levofloxacin anvendes. Som nævnt blev der i dette afsnit indsat en bemærkning om resistens af *E. coli* over for fluorquinoloner og nødvendigheden af at tage hensyn til den lokale resistensforekomst.

Forsigtighedsreglen vedrørende anvendelse ved lunge-miltbrand blev flyttet fra afsnit 5.1 til dette afsnit for at advare den ordinerende læge om, at der kræves yderligere vejledning i denne situation.

Advarslen om tendinitis og seneruptur blev rettet med angivelse af den øgede risiko for tendinitis og seneruptur hos patienter, der får en daglig dosis på 1000 mg. Denne ændring bygger på en nylig forelagt analyse, der viser, at ældre personer er mere følsomme for seneskader, hvis de får 1 000 mg end hvis de får 750 mg, epidemiologiske undersøgelser, den ekstra risiko hos patienter med nedsat nyrefunktion uden dosisjustering og den biologiske plausibilitet af dosisafhængigheden af den cytotoksiske virkning af fluorquinoloner. Disse resultater tyder på, at en dosis på 1 000 mg dagligt medfører ekstra risiko for seneskader.

Advarslen om eksacerbation af myasthenia gravis, der indgår i de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP), blev revideret på grundlag af den samlede sikkerhedsgennemgang, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen under denne henvisningsprocedure. Denne gennemgang viste en mulig sammenhæng med fluorquinoloner og specielt mellem anvendelse af levofloxacin og Myasthenia gravis, skønt indberetningsfrekvensen af denne hændelse fortsat er ekstremt lav.

Den foreslåede harmoniserede advarsel om G-6-PD-mangel støttedes af en oversigt, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende alle tilfælde af G6PD-mangel, og der blev ikke fundet nye sikkerhedsoplysninger. Hos disse patienter anbefales overvågning for hæmolytisk anæmi.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en advarsel om svære bulløse reaktioner, dels på grund af sådanne reaktioners alvorlighed, dels fordi bulløse erosioner i forvejen er indeholdt i afsnit 4.8 af produktresuméet.

Den harmoniserede advarsel om dysglykæmi blev korrigeret yderligere på baggrund af de nyligt indberettede tilfælde af hypoglykæmisk koma med fluorquinoloner.

Advarslen om forebyggelse af fotosensibilisering blev yderligere revideret med en anbefaling om forsigtighed under behandlingen og 48 timer efter ophør af behandlingen.

Den harmoniserede advarsel om forlænget QT-interval blev rettet ind efter den opdaterede anbefaling fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning af 16. april 2012 vedrørende fluorquinoloner og risikoen for forlænget QT-interval.

Advarslen om superinfektion blev rettet ind efter standardordlyden herom i produktinformationen for alle antibiotika.

Advarslen om sygdomme i lever og galdeveje blev opdateret, så den afspejler den nuværende dokumentation, der tyder på årsagssammenhæng mellem levofloxacin og hepatotoksicitet med muligt fatalt udfald. Denne dokumentation, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, omfattede en samlet gennemgang af alle tilfælde med fatalt udfald forårsaget af sygdomme i lever og galdeveje.

Advarslen under overskriften "Interferens med laboratorieprøver" blev opdateret, hovedsageligt med sætningen om M. tuberculosis, der anses for at være en klassebetegnelse og er indeholdt i virksomhedens centrale datablad (CCDS).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig, at der indsættes en ny advarsel om potentielle synsforstyrrelser og nødvendigheden af øjeblikkelig konsultation af øjenlæge i sådanne tilfælde. Hvad dette angår, viste en nypubliceret epidemiologisk undersøgelse øget risiko (OR 4,5) for retinaløsning i forbindelse med fluorquinoloner.

Afsnit 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Dette afsnit blev yderligere ændret med klar angivelse af, at behandling med levofloxacin er kontraindiceret under amning og med tilføjelse af oplysninger om fertilitet, ligeledes i overensstemmelse med CHMP's "*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling*", januar 2009.

Afsnit 4.8 – Bivirkninger

CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til en harmoniseret tekst til dette afsnit. De centrale sikkerhedsoplysninger blev taget i betragtning ved harmonisering af de nationale produktresuméer for Tavanic vedrørende de anførte bivirkninger. Der blev foretaget en præcisering af den generelle tekst om klassificering af bivirkningers hyppighed samt af bivirkningen udledt af erfaringerne efter markedsføring, og for en række bivirkninger blev hyppigheden revideret. Metoden og den statistiske tilgang blev gennemgået sammen med de forelagte data, og CHMP fandt, at den estimerede hyppighed var passende.

Følgende nye bivirkninger blev tilføjet under denne procedure:

- *Hypoglykæmisk koma*, på linje med CCSI version 4 for levofloxacin, der blev indleveret som en del af PSUR 27
- *Benign intrakraniel hypertension*, på linje med ændringerne af mærkningen i USA for levofloxacin i april 2012. Sådanne tilfælde bør holdes under tæt overvågning og bør analyseres yderligere i fremtidige PSUR.
- *“Palpitationer” og “ventrikulær takykardi, som kan medføre hjertestop”*, støttet af data fra kliniske undersøgelser og erfaringer efter markedsføring forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- *Ligamentruptur*, i henhold til en oversigt, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvori der konstateredes en mulig kausal sammenhæng, i nogle tilfælde uden alternative forklaringer, kombineret med biologisk plausibilitet.

Desuden blev oplysningen om hepatotoksicitet suppleret med angivelse af, at de indberettede tilfælde af ikterus og svær leverskade med levofloxacin omfatter tilfælde med *fatalt* akut leversvigt, hovedsagelig hos patienter med svær underliggende sygdom.

Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende dette afsnit og fastlagde en række revisioner. Herunder revideredes tabellen over tærskelværdier fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) og tabellen over følsomme arter. Således blev *Bacteroides sp.* bortset fra *B. fragilis* slettet på grund af den naturlige intermedieære følsomhed for det aktive stof. EUCAST-oplysningerne blev rettet ind efter de gældende EUCAST-anbefalinger. Som konklusion vedtog CHMP en harmoniseret ordlyd til afsnit 5.1.

Andre afsnit i produktresuméet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at vurdere alle øvrige afsnit af de nationalt godkendte produktresuméer, foreslog passende ændringer af teksten, hvor der var divergenser, og sammenfattede i nogle tilfælde de eksisterende oplysninger i disse afsnit (f.eks. oplysningerne i afsnit 5.2 af produktresuméet om fordelingen i væv).

Indlægsseddel

Efter de mange ændringer i produktresuméet er der en række tilsvarende ændringer af indlægssedlen. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev godkendt af CHMP. I betragtning af omfanget af harmoniseringen af indlægssedlen aftaltes det, at der skulle forelægges en læsbarhedstest efter vedtagelsen af denne henvisningsprocedure.

KVALITET – MODUL 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag om harmonisering af modulet vedrørende kvalitet. Oplysningerne om udvikling, fremstilling og kontrol af filmovertrukne tabletter og infusionsvæske er tilfredsstillende. Resultaterne af de udførte test viser tilfredsstillende overensstemmelse og ensartethed af produkternes vigtigste kvalitetsegenskaber, og det blev konkluderet, at produkterne må forventes at have tilfredsstillende og ensartede egenskaber i klinikken.

På grundlag af gennemgangen af data vedtog CHMP et harmoniseret Modul 3.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

Efter vurdering af forslaget og besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelserne i udvalget vedtog CHMP som konklusion harmoniserede sæt produktinformationer for filmovertrukne tabletter og infusionsvæske for Tavanic og relaterede navne for de respektive lægemiddelformer. Herunder blev indikationerne og de tilhørende doseringsanbefalinger harmoniseret.

Der blev ligeledes vedtaget et harmoniseret Modul 3. På ovenstående grundlag finder CHMP, at benefit/risk-forholdet for Tavanic og relaterede navne er positivt, og at de harmoniserede produktinformationer kan godkendes.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Tavanic og relaterede navne vedrørende terapeutiske indikationer, dosering, administrationsvej og de øvrige afsnit af produktresuméerne,
- udvalget gennemgik de data, der er forelagt indehaverne af markedsføringstilladelsen fra eksisterende kliniske undersøgelser, data vedrørende lægemiddelovervågning og den publicerede litteratur som begrundelse for den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlerne, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelsen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Tavanic og relaterede navne (se bilag I).