

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Tavanic και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Tavanic (λεβοφλοξασίνη) είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών και S(-) εναντιομερές της ρακεμικής ουσίας οφλοξασίνη. Ως αντιβακτηριακός παράγοντας της ομάδας των φθοριοκινολονών, η λεβοφλοξασίνη αναστέλλει τη σύνθεση του DNA επιδρώντας στο σύμπλοκο DNA/DNA-γυράση και στην τοποϊσομεράση IV.

Η λεβοφλοξασίνη έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα *in vitro* το οποίο περιλαμβάνει θετικούς κατά Gram οργανισμούς όπως τον *Streptococcus pneumoniae* ανεξαρτήτως φαινοτύπου ανθεκτικότητας, τον ευαίσθητο στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*) και στρεπτόκοκκους (*Streptococci spp.*), απαιτητικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια όπως τα *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* και εντεροβακτηριοειδή (*Enterobacteriaceae*), όπως τα *Escherichia coli* και *Klebsiella spp.*, καθώς και οργανισμούς που ευθύνονται για άτυπες λοιμώξεις όπως τα *Legionella* (λεγιονέλλα), *Mycoplasma* (μυκόπλασμα) και *Chlamydia*. Κατά συνέπεια, η λεβοφλοξασίνη δρα κατά ενός ευρέος φάσματος κοινών παθογόνων που ευθύνονται για την παραρρινοκολπίτιδα, την οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας (AECB), την πνευμονία της κοινότητας (CAP), λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (UTI) και λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (SSTI).

Η λεβοφλοξασίνη ενδείκνυται επί του παρόντος για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού (RTI), λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων (SSTI), επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (UTI) και της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας (CBP) σε ενήλικες. Η λεβοφλοξασίνη ενδείκνυται επίσης για ορισμένες άτυπες ενδείξεις, όπως η ουροσφήνη, για τη θεραπεία λοιμώξεων του πεπτικού, του ήπατος και της χοληδόχου κύστης, τη θεραπεία της ασθένειας του άνθρακα και τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP). Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας εναρμόνισης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ζήτησε την έγκριση της χρήσης του προϊόντος για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού (RTI) (περιορισμένη ένδειξη), λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων (SSTI), επιπλεγμένων και μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (UTI), τη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας και τη θεραπεία της ασθένειας του άνθρακα.

Η λεβοφλοξασίνη εγκρίθηκε παγκοσμίως για πρώτη φορά το 1993 στην Ιαπωνία και, εν συνεχεία, το 1996 στις ΗΠΑ. Στην ΕΕ, άδεια κυκλοφορίας για τη λεβοφλοξασίνη χορηγήθηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1997 και, ακολούθως, σε έντεκα κράτη μέλη: στην Αυστρία, στο Βέλγιο, στη Γερμανία, στη Δανία, στην Ιρλανδία, στην Ισπανία, στην Ιταλία, στις Κάτω Χώρες, στο Λουξεμβούργο, στην Πορτογαλία και στη Φινλανδία στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης με κράτος αναφοράς το Ηνωμένο Βασίλειο. Το Tavanic έχει λάβει επίσης άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας σε δεκατρία ακόμη κράτη μέλη: στη Βουλγαρία, στη Γαλλία, στην Ελλάδα, στην Εσθονία, στην Κύπρο, στη Λιθουανία, στη Μάλτα, στην Ουγγαρία, στην Πολωνία, στη Σλοβακία, στη Σλοβενία, στη Σουηδία και στην Τσεχική Δημοκρατία.

Το Tavanic διατίθεται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (250 mg και 500 mg) και σε μορφή διαλύματος προς έγχυση (5mg/ml σε σκευάσματα των 250mg/50ml και 500mg/100ml). Σε ορισμένα κράτη μέλη έχει εγκριθεί η περιεκτικότητα των 750 mg για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και η περιεκτικότητα των 750 mg/150 ml για το διάλυμα προς έγχυση. Η συγκεκριμένες περιεκτικότητες και τα αντίστοιχα σκευάσματα αφορούν την ένδειξη της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) την οποία δεν διεκδικεί ο ΚΑΚ στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας εναρμόνισης. Ο ΚΑΚ απέσυρε οικειοθελώς την άδεια κυκλοφορίας για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 750 mg και τροποποίησε τους όρους των αδειών κυκλοφορίας για το διάλυμα προς έγχυση προκειμένου να μην υποβληθεί το σκεύασμα των 150 ml στην παρούσα διαδικασία παραπομπής. Για τον λόγο αυτό, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν αξιολογήθηκε η λεβοφλοξασίνη 750 mg.

Λόγω του ότι οι άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν τόσο στο πλαίσιο της αμοιβαίας διαδικασίας αναγνώρισης όσο και στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας, στις πληροφορίες προϊόντος του Tavanic εντοπίστηκαν αποκλίσεις. Κατά συνέπεια, το Tavanic συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο προϊόντων των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ) χρήζει εναρμόνισης. Ο κατάλογος αυτός καταρτίστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε. Λόγω των αποκλίσεων εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν (και τις λοιπές εμπορικές

ονομασίες του), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στη γραμματεία της CHMP/του EMA την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες πληροφορίες προϊόντος σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Στο πλαίσιο της εναρμόνισης των ΠΧΠ ελήφθησαν υπόψη όλες οι σχετικές θεραπευτικές και κανονιστικές κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν στην ΕΕ. Στην πρόταση που υπέβαλε, ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία, περιλαμβανομένων των σημαντικών πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια (εναρμόνιση των παραγράφων 4.3 έως 4.9 της ΠΧΠ σχετικά με την ασφάλεια) που εγκρίθηκαν τον Απρίλιο του 2011 στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ), τις πρόσφατες ανασκοπήσεις της ασφάλειας των φθοριοκινολονών και τα νέα δεδομένα που έχουν προκύψει σε παγκόσμιο επίπεδο σχετικά με την ασφάλεια των φθοριοκινολονών.

Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

## **Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις**

### **Λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (RTI)**

Η λεβοφλοξασίνη έχει εγκριθεί για τις τρεις συνηθέστερες ενδείξεις όσον αφορά τις λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού: την οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (ABS), την οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας (AECB) και την πνευμονία της κοινότητας (CAP). Τα σημαντικότερα παθογόνα για αυτές τις ενδείξεις είναι τα *S. pneumoniae*, *H. influenzae* και, επιπροσθέτως για την CAP, τα ενδοκυτταρικά/άτυπα βακτήρια. Η νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) είναι μια λοίμωξη της αναπνευστικής οδού για την οποία η λεβοφλοξασίνη έχει εγκριθεί σε δύο κράτη μέλη. Όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, ο ΚΑΚ δεν επιδιώκει τη διατήρηση της ένδειξης αυτής.

### **Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (ABS)**

Η ένδειξη αυτή έχει εγκριθεί για τα δισκία λεβοφλοξασίνης στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας ή διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε όλα τα ως άνω αναφερόμενα κράτη μέλη πλην ενός.

Σε όλες τις ΠΧΠ οι οποίες εκδόθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η «Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα» περιλαμβάνεται στην παράγραφο των ενδείξεων με την επεξήγηση «(επαρκώς διαγνωσμένη σύμφωνα με τις εθνικές ή/και τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού)». Για την τεκμηρίωση της ένδειξης αυτής, η οποία είναι εγκεκριμένη στην ΕΕ από το 1997, διενεργήθηκαν τρεις βασικές μελέτες. Οι σημαντικότερες ενστάσεις σχετικά με την έγκριση της ένδειξης αυτής σε ένα κράτος μέλος αφορούσαν την ασάφεια, σε μία από τις μελέτες, ως προς τον προσδιορισμό των ακτινογραφικών κριτηρίων για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης της παραρρινοκολπίτιδας.

Έκτοτε, έχουν διενεργηθεί από τον ΚΑΚ πέντε ακόμη μελέτες. Τα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται συχνότερα στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση της παραρρινοκολπίτιδας είναι οι β-λακτάμες (αμοξικιλίνη με και χωρίς κλαβουλανικό οξύ, κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς χορηγούμενες από το στόμα), τα μακρολίδια και οι αντιπνευμονιοκοκκικές φθοριοκινολόνες. Παρ' όλα αυτά, σε πολλές χώρες η χρήση των μακρολιδίων έχει μειωθεί σημαντικά λόγω της αυξημένης ανθεκτικότητας του *S. pneumoniae*. Βάσει των κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας που ισχύουν επί του παρόντος, για την αντιμετώπιση της σοβαρής ABS ή σε περιπτώσεις αποτυχίας προηγούμενης θεραπείας ή για τη θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικούς πνευμονιόκοκκους συνιστάται η χρήση αντιπνευμονιοκοκκικών φθοριοκινολονών.

Λαμβανομένων υπόψη των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας και της ισχύουσας διατύπωσης των ΠΧΠ για άλλα προϊόντα φθοριοκινολονών όσον αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη, ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη περιορισμένη διατύπωση:

*Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (επαρκώς διαγνωσμένη σύμφωνα με τις εθνικές ή/και τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού) σε περιπτώσεις σοβαρού*

κινδύνου επιπλοκών (μετωπιαία κολπίτιδα, σφηνοειδίτιδα, ηθμοειδίτιδα ή παγκολπίτιδα), ή σε περίπτωση γνωστής ή πιθανολογούμενης βακτηριακής ανθεκτικότητας σε ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιμολυσματικών παραγόντων (ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών ή σύμφωνα με τα στοιχεία ανθεκτικότητας σε εθνικό ή/και περιφερειακό επίπεδο), ή σε περίπτωση αποτυχίας προηγούμενης αγωγής κατά της λοίμωξης.

Μια παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ότι η ABS είναι σε γενικές γραμμές μια μη σοβαρή λοίμωξη που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αυτόματης ίασης (90%). Λόγω των υψηλών ποσοστών αυτόματης ίασης στη συγκεκριμένη λοίμωξη, για την αντιστάθμιση των εκτεταμένων κινδύνων και την εξισορρόπηση των οφελών και των κινδύνων, ειδικά στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με β-λακτάμες, δοξυκυκλίνες ή μακρολίδια δεν είναι εφικτή ή έχει αποτύχει, είναι απαραίτητη η υποβολή δεδομένων που αποδεικνύουν την ανωτερότητα του προϊόντος έναντι του εικονικού φαρμάκου ή των φαρμάκων σύγκρισης σε πολλές σοβαρές περιπτώσεις ABS. Οι προαναφερθείσες μελέτες δεν πληρούν αυτήν την προϋπόθεση, δεδομένου ότι δεν διενεργήθηκαν μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Η επιτροπή επεσήμανε ότι στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μιας άλλης φθοριοκινολόνης δεν καταδείχθηκε η ανωτερότητά της έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την κλινική απόκριση.

Κατά συνέπεια, με βάση τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ σχετικά με την αποτελεσματικότητα στην ABS, τις φαρμοκινητικές/φαρμακοδυναμικές παραμέτρους και την εικόνα υψηλού κινδύνου της λεβοφλοξασίνης, συμφωνήθηκε η εναρμόνιση της διατύπωσης της ένδειξης για την ABS με τη διατύπωση που έχει εγκριθεί για άλλους παράγοντες της ομάδας των φθοριοκινολονών.

*Ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι το Tavanic επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυται για τη θεραπεία της ABS σε ενήλικες μόνο όταν κρίνεται ακατάλληλη η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων οι οποίοι συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία της εν λόγω λοίμωξης.*

### **Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας (AECB)**

Η ένδειξη αυτή έχει εγκριθεί για τα δισκία λεβοφλοξασίνης στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας ή διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε όλα τα ως άνω αναφερόμενα κράτη μέλη. Για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης ένδειξης έχουν διενεργηθεί τρεις βασικές μελέτες. Υποβλήθηκαν επίσης εννέα συμπληρωματικές μελέτες (και μία επαναληπτική ανάλυση των δεδομένων των μελετών καταχώρισης). Η λεβοφλοξασίνη μελετήθηκε στο πλαίσιο τριών εκτεταμένων δοκιμών της AECB ελεγχόμενων με ενεργό συγκριτή, δεν διενεργήθηκε όμως μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Αν και η λεβοφλοξασίνη δεν θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της AECB, συνιστάται ως μία από τις πιθανές εναλλακτικές θεραπείες στην περίπτωση συχνών εξάρσεων και σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της AECB είναι οι β-λακτάμες, τα μακρολίδια και οι φθοριοκινολόνες. Οι φθοριοκινολόνες ενδείκνυται ιδίως για σοβαρές περιπτώσεις λόγω του ότι παρέχουν κάλυψη έναντι αρνητικών κατά Gram οργανισμών και έναντι των πιο συνηθισμένων παθογόνων *H. influenzae* και *S. pneumoniae*.

Στην κατευθυντήρια οδηγία της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS, 2005) η λεβοφλοξασίνη προτείνεται ως εναλλακτικό αντιβιοτικό για τη διαχείριση της AECB χωρίς παράγοντες κινδύνου για *P. Aeruginosa* τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και στην κοινότητα. Εν προκειμένω, ως «εναλλακτικό» ορίζεται ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο προτιμώμενο φάρμακο ή υψηλού επιπέδου κλινικά σημαντικής ανθεκτικότητας στον υπό θεραπεία πληθυσμό.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωξιολογίας (ESCMID) έχει εγκρίνει την «Κατευθυντήρια οδηγία για τη διαχείριση λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε ενήλικες» (Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections), στην οποία οι κινολόνες ορίζονται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε περίπτωση σοβαρής δυσανεξίας ή κλινικά σημαντικής πνευμονιοκοκκικής ανθεκτικότητας στην αμοξικιλίνη και στις τετρακυκλίνες.

Λαμβανομένων υπόψη των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας και της ισχύουσας διατύπωσης της ΠΧΠ για άλλα προϊόντα φθοριοκινολονών όσον αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη, ο ΚΑΚ πρότεινε την ακόλουθη περιορισμένη διατύπωση:

*Οξείες βακτηριακές εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (επαρκώς διαγνωσμένες σύμφωνα με τις εθνικές ή/και τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού) σε ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ ή/και άλλους παράγοντες κινδύνου, ή σε περίπτωση γνωστής ή*

*πιθανολογούμενης βακτηριακής ανθεκτικότητας σε ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιμολυσματικών παραγόντων (ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών ή σύμφωνα με τα στοιχεία ανθεκτικότητας σε εθνικό ή/και περιφερειακό επίπεδο), ή σε περίπτωση αποτυχίας προηγούμενης αγωγής κατά της λοίμωξης.*

Η προτεινόμενη εναρμονισμένη διατύπωση της ένδειξης θεωρήθηκε ότι αποτυπώνει πιο αποτελεσματικά τις ισχύουσες γενικές ευρωπαϊκές συστάσεις θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, δεδομένου ότι η AECB μπορεί να είναι μια λιγότερο σοβαρή λοίμωξη με υψηλά ποσοστά αυτόματης υποστροφής, για την οποία τα βακτήρια απαντούν μόνο στο 50% όλων των εξάρσεων, και με την πρόθεση να αποτυπωθούν καλύτερα οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, ο ΚΑΚ συμφώνησε με την εναρμόνιση της ακόλουθης διατύπωσης στην ΕΕ:

*Το Tavanic, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, ενδείκνυται για τη θεραπεία της AECB σε ενήλικες μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία της εν λόγω λοίμωξης κρίνεται ακατάλληλη.*

### **Πνευμονία της κοινότητας (CAP)**

Η συγκεκριμένη ένδειξη έχει εγκριθεί σε όλα τα κράτη μέλη βάσει τεσσάρων βασικών μελετών. Η ένδειξη της CAP έχει εγκριθεί τόσο για τα δισκία όσο και για το ενδοφλέβιο σκεύασμα λεβοφλοξασίνης. Μετά την έγκριση της εν λόγω ένδειξης στην ΕΕ δημοσιοποιήθηκαν είκοσι δύο συμπληρωματικές μελέτες, περιλαμβανομένων 4 πρόσφατων δοκιμών της λεβοφλοξασίνης ως συγκριτή της τιγκεκυκλίνης (2 μελέτες), της δοξουκυκλίνης (μία μελέτη) και της νεμονοξακίνης (μία μελέτη). Σε γενικές γραμμές, η λεβοφλοξασίνη αποδείχθηκε τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με άλλες προτεινόμενες θεραπείες πρώτης γραμμής, π.χ. την ενδοφλέβια κεφτριαξόνη ή/και την από το στόμα χορηγούμενη κεφουροξίμη αξετίλη μαζί με μακρολίδια ή τον συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά ενδείκνυται συνήθως και ξεκινά σε εμπειρική βάση, καλύπτοντας τυπικούς οργανισμούς μαζί με ή χωρίς άτυπους οργανισμούς. Η θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί μεταγενέστερα να αντικατασταθεί βάσει των αποτελεσμάτων καλλιιεργειών ή της κλινικής απόκρισης. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή CAP συνήθως νοσηλεύονται. Οι β-λακτάμες, τα μακρολίδια και οι αντιπνευμονοκοκκικές φθοριοκινολόνες είναι τα αντιβιοτικά που χορηγούνται συνήθως για τη θεραπεία της CAP, ως μονοθεραπεία ή στο πλαίσιο συνδυασμού, ανάλογα με τους κινδύνους για τον ασθενή και τη σοβαρότητα της λοίμωξης.

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την CAP είναι πιο σύνθετες από ό,τι για άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού διότι λαμβάνουν υπόψη πολλαπλά κριτήρια όπως την ηλικία ή/και συννοσηρότητες, τη σοβαρότητα της νόσου και τη διαχείριση των ασθενών ενδονοσοκομειακά ή στα εξωτερικά ιατρεία. Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές η λεβοφλοξασίνη συνιστάται ως εναλλακτικό αντιβιοτικό, το οποίο μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιείται ως παράγοντας πρώτης γραμμής σε χώρες με υψηλό επίπεδο κλινικά σημαντικής ανθεκτικότητας σε φάρμακα πρώτης γραμμής.

Για τον συνοπτικότερο καθορισμό του ρόλου της λεβοφλοξασίνης στη συγκεκριμένη ένδειξη, ο ΚΑΚ πρότεινε αρχικά την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για τα δισκία και το ενδοφλέβιο διάλυμα:

*Πνευμονία της κοινότητας σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή σε ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας, ή σε περίπτωση γνωστής ή πιθανολογούμενης βακτηριακής ανθεκτικότητας σε ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιμολυσματικών παραγόντων (ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών ή σύμφωνα με τα στοιχεία ανθεκτικότητας σε εθνικό ή/και περιφερειακό επίπεδο), ή σε περίπτωση αποτυχίας προηγούμενης αγωγής κατά της λοίμωξης.*

Η συγκεκριμένη προτεινόμενη περιορισμένη ένδειξη εναρμονίζεται με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ βάσει των οποίων δεν συνιστάται εν γένει η χρήση των φθοριοκινολονών ως θεραπευτικής επιλογής πρώτης γραμμής. Ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι η εναρμονισμένη διατύπωση για τη λεβοφλοξασίνη πρέπει να ευθυγραμμίζεται και με τη διατύπωση για τις άλλες φθοριοκινολόνες. Συνεπώς, συμφωνήθηκε να αποτυπωθεί στις ΠΧΠ τόσο για τα δισκία όσο και για το ενδοφλέβιο διάλυμα το γεγονός ότι το Tavanic ενδείκνυται για τη θεραπεία της CAP σε ενήλικες μόνον όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία της εν λόγω λοίμωξης κρίνεται ακατάλληλη.

## **Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (SSTI)**

Η ένδειξη αυτή έχει εγκριθεί τόσο για τα δισκία όσο και για το ενδοφλέβιο σκεύασμα σε όλα κράτη μέλη εκτός από ένα. Το συγκεκριμένο κράτος μέλος δεν ενέκρινε την ένδειξη αφενός διότι στις βασικές (πέντε) μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκε συμβατικός συγκριτής και, αφετέρου, επειδή, όσον αφορά τις μη επιπλεγμένες SSTI, η χρήση φθοριοκινολονών δεν κρίνεται κατάλληλη, ενώ για τις επιπλεγμένες SSTI τα αποτελέσματα δεν ευνοούσαν καταφανώς τη λεβοφλοξασίνη.

Επισημαίνεται ότι οι φθοριοκινολόνες, περιλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης, δεν αναγνωρίζονται ως θεραπεία αναφοράς για τους σταφυλόκοκκους και τους στρεπτόκοκκους. Για την αντιμετώπιση αυτών των παθογόνων (με εξαίρεση τον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο-MRSA), η πενικιλίνη παραμένει ο «χρυσός κανόνας». Παρ' όλα αυτά, τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη MRSA είναι ανθεκτικά στη λεβοφλοξασίνη. Λαμβανομένων υπόψη αυτών των παραμέτρων, και δεδομένου ότι στις λίγες κατευθυντήριες γραμμές που είναι διαθέσιμες επί του παρόντος η χρήση των φθοριοκινολονών συνιστάται μόνο για συγκεκριμένες και επιπλεγμένες παθήσεις, π.χ. πολυμικροβιακές λοιμώξεις από αρνητικούς κατά Gram οργανισμούς, ο ΚΑΚ συμφώνησε να τροποποιήσει την αρχικά προτεινόμενη διατύπωση «*Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών όταν η χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη*» ώστε να αποτυπωθεί η τρέχουσα πρακτική σύμφωνα με την οποία η λεβοφλοξασίνη πρέπει να ενδείκνυται μόνο για επιπλεγμένες SSTI ως εναλλακτική θεραπεία (π.χ. δεύτερης γραμμής) όταν οι συνιστώμενοι αντιμικροβιακοί παράγοντες κρίνονται ακατάλληλοι για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων.

Επιπλέον, στην παράγραφο της ΠΧΠ με τις προειδοποιήσεις αναφέρεται πλέον η συν-ανθεκτικότητα του MRSA στις φθοριοκινολόνες, περιλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης.

## **Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (UTI)**

### ***Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (cUTI), περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας***

Η ένδειξη για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού, περιλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας, έχει υποβληθεί και εγκριθεί σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από ένα, στο οποίο εγκρίθηκε μόνο η ένδειξη για την οξεία πυελονεφρίτιδα.

Βάσει της εξέτασης όλων των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, ο ΚΑΚ πρότεινε να εναρμονιστεί η διατύπωση ώστε τα δισκία και το ενδοφλέβιο σκεύασμα λεβοφλοξασίνης να συνιστώνται για την πυελονεφρίτιδα και τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού λαμβανομένων υπόψη των επίσημων οδηγιών για την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων. Συμφωνήθηκε περαιτέρω να λαμβάνονται υπόψη οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με τις οποίες οι κινολόνες συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο όταν το ποσοστό ανθεκτικότητας του *E. coli* (είναι υπεύθυνο για το 70-80% όλων των UTI που προκαλούνται από αρνητικούς κατά Gram οργανισμούς) είναι μικρότερο από 10%. Κατά συνέπεια, συμπεριλήφθηκε στην παράγραφο 4.4. της ΠΧΠ ειδική προειδοποίηση σχετικά με τον μηχανισμό ανθεκτικότητας του *E. coli* στις φθοριοκινολόνες.

### ***Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (uUTI)***

Η ένδειξη για τις μη επιπλεγμένες UTI έχει εγκριθεί για τα δισκία λεβοφλοξασίνης των 250 mg σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από τρία. Η βασική μελέτη ήταν η μελέτη LOFBO-UTI-060, μια πολυκεντρική, διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης από το στόμα λεβοφλοξασίνης με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Floxin (οφλοξασίνη) στη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού στις γυναίκες.

Στη μελέτη αυτή μετείχαν μόνο ασθενείς με οξεία κυστίτιδα και όχι με μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα, αν και οι ασθενείς με οξεία κυστίτιδα καλύπτονται ενδεχομένως από την ταξινόμηση «μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού». Δεδομένου ότι οι μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού ορίζονται ως εμφάνιση επεισοδίων οξείας κυστίτιδας και οξείας πυελονεφρίτιδας, ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση της συγκεκριμένης ένδειξης ώστε να συμπεριληφθεί η «μη επιπλεγμένη κυστίτιδα» προκειμένου να καλυφθούν

οι ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη. Όσον αφορά τους μηχανισμούς ανθεκτικότητας, συμφωνήθηκε η προσθήκη παραπομπής στις παραγράφους με τις προειδοποιήσεις.

### **Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα**

Η ένδειξη της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας (ή προστατίτιδας) έχει εγκριθεί για τη λεβοφλοξασίνη σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από δύο. Η βασική μελέτη ήταν η CAPSS-101, μια εκτεταμένη μελέτη καταχώρισης από την οποία προέκυψε ότι η λεβοφλοξασίνη είναι ισοδύναμη με τη σιπροφλοξασίνη στην επαρκώς διαγνωσμένη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα. Έκτοτε, τα δεδομένα αυτά συμπληρώθηκαν με δύο δημοσιευμένες μελέτες.

Η ένδειξη αυτή έχει εγκριθεί τόσο για τα δισκία όσο και για το ενδοφλέβιο σκεύασμα λεβοφλοξασίνης. Η συμφωνηθείσα εναρμονισμένη διατύπωση της ένδειξης για την προστατίτιδα έχει ως εξής: «Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα».

### **Πνευμονικός άνθρακας**

Η ένδειξη αυτή έχει εγκριθεί από το 2001 μόνο σε ένα κράτος μέλος τόσο για τα δισκία (για προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ασθένειας του άνθρακα) όσο και για το ενδοφλέβιο διάλυμα, βάσει των εθνικών συστάσεων. Ο ΚΑΚ υπέβαλε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τη συγκεκριμένη ένδειξη, συγκεκριμένα δεδομένα *in vitro*, μη κλινικά δεδομένα, φαρμακοκινητικά δεδομένα και δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων των ΗΠΑ (CDC) και πρότεινε εναρμονισμένη διατύπωση. Δεδομένου ότι η ασθένεια του άνθρακα είναι μια απειλητική για τη ζωή νόσος, ιδίως όταν η λοίμωξη μεταδίδεται διά της εισπνοής, εγκρίθηκε η ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση:

Δισκία – Πνευμονικός άνθρακας: προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αντιμετώπιση  
Ενδοφλέβιο διάλυμα – Πνευμονικός άνθρακας: θεραπευτική αντιμετώπιση

Επιπλέον, συμφωνήθηκε να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.4 ως προφύλαξη κατά τη χρήση για τη θεραπεία του άνθρακα η σύσταση να συμβουλευτείται ο ιατρός τα εθνικά ή/και διεθνή εγκεκριμένα έγγραφα.

Για το Tavanic επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 250 mg και 500 mg και το Tavanic διάλυμα προς έγχυση 5mg/ml εγκρίθηκαν οι ακόλουθες εναρμονισμένες θεραπευτικές ενδείξεις:

### **Tavanic, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 250 mg και 500mg**

Το Tavanic ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλ. παράγραφους 4.4 και 5.1):

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα
- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας
- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Όσον αφορά τις προαναφερθείσες λοιμώξεις, το Tavanic πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη.

- Πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού (βλ. παράγραφο 4.4)
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)
- Πνευμονικός άνθρακας: προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αντιμετώπιση (βλ. παράγραφο 4.4)

Το Tavanic μπορεί επίσης να χορηγείται ως συμπληρωματική αγωγή σε έναν κύκλο θεραπείας ασθενών οι οποίοι έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά την αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

### **Tavanic, διάλυμα προς έγχυση, 5 mg/ml**

Το Tavanic διάλυμα προς έγχυση ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Πνευμονία της κοινότητας
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Όσον αφορά τις προαναφερθείσες λοιμώξεις, το Tavanic πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η χορήγηση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη.

- Πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού (βλ. παράγραφο 4.4)
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Πνευμονικός άνθρακας: προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αντιμετώπιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

### **Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Όσον αφορά την πλειονότητα των εγκεκριμένων ενδείξεων, η δοσολογία εναρμονίστηκε σε όλα σχεδόν τα κράτη μέλη και ο ΚΑΚ διατύπωσε τις ακόλουθες συστάσεις δοσολογίας:

- Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (μόνο δισκία): 500 mg μία φορά την ημέρα επί 10-14 ημέρες θεραπείας
- Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (μόνο δισκία): 250 – 500 mg μία φορά την ημέρα επί 7 – 10 ημέρες
- Πνευμονία της κοινότητας (δισκία και ενδοφλέβιο διάλυμα): 500 mg μία φορά την ημέρα επί 7 – 14 ημέρες
- Πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού (δισκία και ενδοφλέβιο διάλυμα): 250 – 500 mg μία φορά την ημέρα επί 7 – 10 ημέρες
- Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα (μόνο δισκία): 250 mg μία φορά την ημέρα επί 3 ημέρες
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα (δισκία και ενδοφλέβιο διάλυμα): 500 mg επί 28 ημέρες
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (δισκία): 250mg μία φορά την ημέρα ή 500 mg μία ή δύο φορές την ημέρα επί 7 έως 14 ημέρες
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (ενδοφλέβιο διάλυμα): 500 mg δύο φορές την ημέρα

Στην παράγραφο αυτή δεν εντοπίστηκαν άλλες αποκλίσεις σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς: νεφρική ανεπάρκεια ή/και ηλικιωμένοι.

Η προτεινόμενη εναρμονισμένη μικρότερη δόση των 250 mg για τις οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας και τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού εξετάστηκε περαιτέρω βάσει της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής εικόνας της λεβοφλοξασίνης, της φύσης της λοίμωξης και του πιθανότερου αιτιολογικού βακτηριακού παράγοντα. Στο πλαίσιο αυτό, επισημαίνεται ότι η δόση των 500 mg η οποία χορηγείται μία φορά την ημέρα από το στόμα καθιστά εφικτή την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) της τάξης των 5 έως 6 mg/l, αναλογίας C<sub>max</sub>/MIC (μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση) της τάξης του 10-12 και AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) περίπου 50 mg.h/l, η οποία αντιστοιχεί σε αναλογία AUC/MIC της τάξης του 50-100. Οι συγκεντρώσεις αυτές εξασφαλίζουν επαρκή βακτηριοκτόνο δράση έναντι βακτηριακών στελεχών με επίπεδο ευαισθησίας έως και 0,5-1 mg/l, η οποία είναι αποτελεσματική για την πλειονότητα των μολυσματικών νόσων (αναπνευστικών και δερματικών) που απαριθμούνται στις ενδείξεις της λεβοφλοξασίνης. Η αναλογία C<sub>max</sub>/MIC της τάξης του 10 και η αναλογία AUC/MIC της τάξης του 100 υποδεικνύονται στη βιβλιογραφία ως ενδεικτικές ταχείας βακτηριοκτόνου δράσης. Συνεπώς, τροποποιήθηκε αναλόγως η συνιστώμενη δόση για τις οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας και τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, ήτοι διαγράφηκε η ημερήσια δόση των 250 mg.



Εγκρίθηκαν περαιτέρω τροποποιήσεις σχετικά με την εναρμόνιση της διάρκειας της θεραπείας για την πυελονεφρίτιδα και τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) του 2010 βάσει των οποίων για την οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα συνιστάται θεραπεία λεβοφλοξασίνης διάρκειας 7-10 ημερών, ενώ για σοβαρές περιπτώσεις (κατευθυντήριες γραμμές της EAU του 2010) συνιστάται θεραπεία διάρκειας 7-14 ημερών (ενδοφλέβια θεραπεία με ενδεχόμενη αντικατάστασή της με θεραπεία από το στόμα).

### **Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις**

Οι αποκλίσεις σε αυτήν την παράγραφο αφορούσαν τη χρήση κατά την κύηση και τη χρήση σε ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) (απόκλιση σε ένα κράτος μέλος). Συμφωνήθηκε να διατηρηθεί η χρήση κατά την κύηση στη συγκεκριμένη παράγραφο. Όσον αφορά την αντένδειξη σε ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), συμφωνήθηκε να διατηρηθεί αυτή η σχετική αντένδειξη στην παράγραφο της ΠΧΠ με τις προειδοποιήσεις, δεδομένου ότι εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από ένα.

Επιπλέον, η συγκεκριμένη παράγραφος της ΠΧΠ επικαιροποιήθηκε προκειμένου να αποτυπωθεί η βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια, η οποία εγκρίθηκε τον Απρίλιο του 2011 στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

### **Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Διαφορές μεταξύ των κρατών μελών υπάρχουν στις επιμέρους υποπαραγράφους της παρούσας παραγράφου.

Ελήφθη υπόψη η βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια (CSP), η οποία εγκρίθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας για τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) που ολοκληρώθηκε την 1η Απριλίου του 2011. Στη συνέχεια παρατίθενται οι βασικές διαφορές σε αυτήν την παράγραφο οι οποίες έγιναν δεκτές από τη CHMP.

Διαγράφηκε η προειδοποίηση για την πνευμονιοκοκκική πνευμονία επειδή θεωρήθηκε ότι καλύπτεται από τις πληροφορίες της παραγράφου 4.1, σύμφωνα με τις οποίες στις περιπτώσεις αυτές η λεβοφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται μόνο ως εναλλακτική θεραπεία. Επιπλέον, διαγράφηκαν οι πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία συνδυασμού που ενδέχεται να απαιτείται στην περίπτωση νοσοκομειακών λοιμώξεων από *P. Aeruginosa*, καθώς η συμπερίληψή τους στη συγκεκριμένη παράγραφο κρίθηκε άσκοπη. Συν τοις άλλοις, η διατύπωση είναι παραπλανητική δεδομένου ότι υπονοεί ότι η μονοθεραπεία είναι η συνήθης θεραπεία.

Προστέθηκε προειδοποίηση σχετικά με την απαίτηση επαρκούς διάγνωσης της οξείας βακτηριακής παραρρινοκολπίτιδας και των οξέων εξάρσεων χρόνιας βρογχίτιδας πριν από τη χορήγηση λεβοφλοξασίνης. Όπως προαναφέρθηκε, στη συγκεκριμένη παράγραφο προστέθηκαν η ανθεκτικότητα του *E.coli* στις φθοριοκινολόνες καθώς και η σύσταση προς τους συνταγογράφους να λαμβάνουν υπόψη το κατά τόπους επίπεδο ανθεκτικότητας.

Η προφύλαξη κατά τη χρήση σε περίπτωση πνευμονικού άνθρακα μετακινήθηκε από την παράγραφο 5.1 στη συγκεκριμένη παράγραφο προκειμένου να επισημανθεί στους συνταγογράφους η ανάγκη να συμβουλευούνται περαιτέρω σχετικές οδηγίες.

Η προειδοποίηση σχετικά με την τενοντίτιδα και τη ρήξη τενόντων τροποποιήθηκε προκειμένου να επισημανθεί ότι ο κίνδυνος τενοντίτιδας και ρήξης τενόντων είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν 1000 mg μία φορά την ημέρα. Η τροποποίηση αυτή βασίστηκε σε μια προσφάτως υποβληθείσα ανάλυση σύμφωνα με την οποία η ημερήσια δόση 1000 mg καθιστά τους ηλικιωμένους πιο επιρρεπείς σε τραυματισμούς των τενόντων από ό,τι η δόση των 750 mg, σε επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και στον πρόσθετο κίνδυνο για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια για τους οποίους δεν έχει προσαρμοστεί η δοσολογία. Λαμβανομένης υπόψη της βιολογικής αληθοφάνειας της δοσοεξαρτώμενης κυτταροτοξικότητας των φθοριοκινολονών, τα πορίσματα αυτά συντείνουν στο ότι η ημερήσια δόση των 1000 mg αποτελεί πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για τραυματισμούς των τενόντων.

Βάσει της συγκεκριμένης εξέτασης της ασφάλειας που υποβλήθηκε από τον ΚΑΚ στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, αναθεωρήθηκε η προειδοποίηση σχετικά με την επιδείνωση της μυασθένειας gravis η οποία περιλαμβάνεται στη βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια. Από τη συγκεκριμένη εξέταση προέκυψε πιθανή συσχέτιση της ομάδας των φθοριοκινολονών και, συγκεκριμένα, της χρήσης της λεβοφλοξασίνης με την επιδείνωση της μυασθένειας gravis, αν και η συχνότητα αναφοράς του συμβάματος αυτού παραμένει εξαιρετικά χαμηλή.

Η προτεινόμενη εναρμονισμένη προειδοποίηση σχετικά με την ανεπάρκεια G6PD υποστηρίχθηκε από μια ανασκόπηση όλων των συναφών περιστατικών που υπέβαλε ο ΚΑΚ, από την οποία δεν προέκυψαν νέες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια. Συνιστάται η παρακολούθηση περιπτώσεων αιμολυτικής αναιμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Λόγω της σοβαρότητας των πομφολυγδών αντιδράσεων και δεδομένου ότι τα πομφολυγώδη εξανθήματα είχαν ήδη συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, ο ΚΑΚ πρότεινε τη συμπερίληψη προειδοποίησης σχετικά με τις σοβαρές πομφολυγώδεις αντιδράσεις.

Η εναρμονισμένη προειδοποίηση σχετικά με τη δυσγλυκαιμία τροποποιήθηκε περαιτέρω βάσει των πρόσφατα αναφερθεισών περιπτώσεων υπογλυκαιμικού κώματος κατά τη χορήγηση φθοριοκινολονών.

Η προειδοποίηση σχετικά με την πρόληψη της φωτοευαισθησίας αναθεωρήθηκε προκειμένου να επισημανθεί η ανάγκη για μεγαλύτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 48 ώρες μετά τη διακοπή της.

Η εναρμονισμένη προειδοποίηση σχετικά με την επιμήκυνση του διαστήματος QT τροποποιήθηκε σύμφωνα με την επικαιροποιημένη σύσταση της ομάδας εργασίας της CHMP για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, της 16ης Απριλίου 2012, σχετικά με τις φθοριοκινολόνες και τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Η προειδοποίηση σχετικά με την υπερλοιμώξη τροποποιήθηκε ώστε να συνάδει με τη συνήθη συναφή διατύπωση που περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος για όλους τους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

Τροποποιήθηκε η προειδοποίηση σχετικά με τις διαταραχές του ήπατος και της χοληδόχου κύστης προκειμένου να αποτυπωθούν τα πρόσφατα στοιχεία που υποδεικνύουν την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και της ηπατοτοξικότητας με πιθανή θανατηφόρο έκβαση. Τα στοιχεία αυτά υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, περιλαμβανομένης μιας συγκεκριμένης επισκόπησης όλων των θανατηφόρων περιστατικών που οφείλονται σε διαταραχές του ήπατος και της χοληδόχου κύστης.

Επικαιροποιήθηκε η προειδοποίηση υπό την επικεφαλίδα «Παρεμβολή στις εργαστηριακές εξετάσεις», κυρίως για να προστεθεί μια φράση σχετικά με το M. Tuberculosis η οποία θεωρείται ότι αποτελεί επισήμανση τάξης και περιλαμβάνεται στο εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS).

Ο ΚΑΚ συμφώνησε με την προσθήκη νέας προειδοποίησης σχετικά με πιθανές διαταραχές της όρασης, στην περίπτωση των οποίων συνιστάται άμεση επίσκεψη σε οφθαλμίατρο. Στο πλαίσιο αυτό, μια πρόσφατως δημοσιευμένη επιδημιολογική μελέτη αποκάλυψε αυξημένο κίνδυνο (OR 4,5) απόκλισης του αμφιβληστροειδούς με τις φθοριοκινολόνες.

#### **Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και γαλουχία**

Η συγκεκριμένη παράγραφος τροποποιήθηκε περαιτέρω προκειμένου να αποσαφηνιστεί ότι η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία και να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με τη γονιμότητα σύμφωνα με την *Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για την αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα για την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου και τη γαλουχία (Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling): Από τα δεδομένα στην επισήμανση, Ιανουάριος 2009.*

#### **Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση την πρόταση του ΚΑΚ για την εναρμόνιση του κειμένου της συγκεκριμένης παραγράφου. Κατά την εναρμόνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που απαριθμούνται στις εθνικές ΠΧΠ του Ταναϊς εξετάστηκε η βασική εικόνα σχετικά με την ασφάλεια. Διευκρινίστηκε το γενικό κείμενο σχετικά με την κατάταξη της συχνότητας εμφάνισης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως προέκυψαν από την εμπειρία μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας ενώ παράλληλα αναθεωρήθηκε η συχνότητα και ο αριθμός των συμβαμάτων. Εξετάστηκαν η μέθοδος, η στατιστική προσέγγιση και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, η δε CHMP έκρινε κατάλληλη την εκτιμηθείσα συχνότητα.

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας προστέθηκαν οι ακόλουθες νέες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- *Υπογλυκαιμικό κώμα*, σύμφωνα με την έκδοση 4 των εταιρικών βασικών πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια (CCSI) της λεβοφλοξασίνης, η οποία υποβλήθηκε στο πλαίσιο της ΕΠΠΑ 27
- *Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση*, σύμφωνα με τις πρόσφατες αλλαγές που τέθηκαν σε ισχύ τον Απρίλιο του 2012 στις ΗΠΑ όσον αφορά την επισήμανση της λεβοφλοξασίνης. Οι περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εξετάζονται περαιτέρω σε μεταγενέστερες ΕΠΠΑ
- «*Αίσθημα παλμών*» και «*κοιλιακή ταχυκαρδία η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα καρδιακή ανακοπή*», βάσει δεδομένων από κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικών δεδομένων που υπέβαλε ο ΚΑΚ
- *Ρήξη συνδέσμων*, βάσει επισκόπησης που υποβλήθηκε από τον ΚΑΚ, στην οποία διαπιστώθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανή αιτιώδη σχέση χωρίς εναλλακτική αιτιολόγηση σε συνδυασμό με βιολογική αληθοφάνεια.

Επιπλέον, συμπληρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηπατοτοξικότητα, προκειμένου να επισημανθεί ότι στα περιστατικά ίκτερου και σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν με τη λεβοφλαξίνη περιλαμβάνονται περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες νόσους.

## **Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η CHMP έλαβε υπόψη την πρόταση του ΚΑΚ σχετικά με την παρούσα παράγραφο και ενέκρινε μια σειρά τροποποιήσεων. Ειδικότερα, αναθεωρήθηκε ο πίνακας με τα όρια ευαισθησίας, καθώς και ο πίνακας με τα ευαίσθητα είδη, της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST). Συγκεκριμένα, διαγράφηκαν είδη βακτηριοειδών εκτός του *B. fragilis* λόγω της φυσικής μέτριας ευαισθησίας τους στη λεβοφλοξασίνη. Τα στοιχεία από την EUCAST εναρμονίστηκαν με τις ισχύουσες συστάσεις της EUCAST. Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε εναρμονισμένη διατύπωση για την παράγραφο 5.1.

## **Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ**

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αξιολογήσει όλες τις άλλες παραγράφους των εθνικά εγκεκριμένων ΠΧΠ. Ο ΚΑΚ εισηγήθηκε κατάλληλες τροποποιήσεις στα σημεία του κειμένου που παρουσίαζαν αποκλίσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις συνόψισε τις πληροφορίες που περιείχαν ήδη οι παράγραφοι αυτές (π.χ. στην παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ συνοψίστηκαν οι πληροφορίες σχετικά με την κατανομή στους ιστούς).

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

Οι τροποποιήσεις στην ΠΧΠ συνοδεύτηκαν από αρκετές αντίστοιχες τροποποιήσεις στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Η CHMP ενέκρινε την τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης. Δεδομένης της έκτασης της εναρμόνισης του φύλλου οδηγιών χρήσης, συμφωνήθηκε να διενεργηθεί δοκιμή αναγνωσιμότητας μετά την έγκριση της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

### **ΠΟΙΟΤΗΤΑ – ΕΝΟΤΗΤΑ 3**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση για εναρμόνιση της ενότητας σχετικά με την ποιότητα. Οι πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη, την παρασκευή και τον έλεγχο των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και του διαλύματος προς έγχυση που υποβλήθηκαν ήταν ικανοποιητικές. Τα αποτελέσματα των δοκιμών που διενεργήθηκαν καταδεικνύουν ικανοποιητική συνεκτικότητα και ομοιομορφία των σημαντικών ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος, γεγονός που οδήγησε στη διατύπωση του συμπεράσματος ότι τα προϊόντα έχουν ικανοποιητικές και ομοιόμορφες κλινικές επιδόσεις.

Μετά από εξέταση των δεδομένων η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη ενότητα 3.

### ***Λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας***

Συμπερασματικά, βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ και των απαντήσεών του, καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και το διάλυμα προς έγχυση του Tavanic και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοτεχνικές μορφές. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν οι ενδείξεις και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας.

Επίσης, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη ενότητα 3. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Tavanic και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι θετική και ότι τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος είναι αποδεκτά.

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις για το Tavanic και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις θεραπευτικές ενδείξεις και τις παραγράφους σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ από τις υφιστάμενες κλινικές δοκιμές, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία προς τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος
- η επιτροπή ενέκρινε την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας,

η CHMP εισηγήθηκε για το Tavanic και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας, των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.