

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perustelut myyntilupien ehtojen muutoksille

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Femaraa ja sen muita kaupp nimiä (ks. liite I)

Tavanic (levofloksasiini) on synteettinen, fluorokinolonien luokkaan kuuluva bakteerilääke. Se on raseemisen lääkeaineen, ofloksasiinin S(-)-enantiomeeri. Muiden antibakteeristen fluorokinolonien tavoin levofloksasiini inhiboi DNA-synteesiä vaikuttamalla DNA/DNA-gyraasikompleksiin ja topoisomeraasi IV:iin.

Levofloksasiini on laaja *in vitro* antibakteerinen spektri, johon kuuluu Gram-positiivisia organismeja, kuten *Streptococcus pneumoniae* resistenssifenotyyppistä riippumatta, metisilliiniherkät *Staphylococcus aureus* and *Streptococci* -lajit, vaikeasti eristettävät Gram-negatiiviset bakteerit, kuten *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ja *Enterobacteriaceae*, kuten *Escherichia coli* and *Klebsiella*-lajit, and epätavallisia infektioita aiheuttavat organismit, kuten *Legionella*, *Mycoplasma* and *Chlamydochila*. Siksi levofloksasiini tehoaa monenlaisia, sivuontelotulehdusta, pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillistä pahenemista (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB), avohoitokeuhkokuumetta, virtsatieinfektioita sekä ihon ja pehmytkudosten infektioita yleisesti aiheuttavia patogenejä vastaan.

Levofloksasiinin tämänhetkiset käyttöaiheet ovat hengitystieinfektiot, ihon ja pehmytkudosten infektiot, komplisoidut ja ei-komplisoidut virtsatieinfektiot sekä krooninen, bakteeriperäinen prostatiitti. Levofloksasiinin käyttöaiheisiin kuuluu myös joitakin epätyypillisiä infektioita, kuten urosepsis, ruoansulatuskanavan infektio ja hepatobiliaariset infektiot, pernaruton hoito ja sairaalapneumoniat. Tässä yhdenmukaistamismenettelyssä myyntiluvan haltija vaati (rajoitettua) hengitystieinfektioiden, ihon ja pehmytkudosten infektioiden, komplisoitujen ja ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden, kroonisen bakteeriperäisen prostatiitin ja pernaruttohoidon käyttöindikaatioita mukana pidettäviksi.

Maailmanlaajuisesti levofloksasiini hyväksyttiin ensin Japanissa vuonna 1993 ja Yhdysvalloissa vuonna 1996. EU:n alueella levofloksasiini sai myyntiluvan ensimmäisenä Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 1997, minkä jälkeen se hyväksyttiin yhdessätoista muussa jäsenvaltiossa, Itävalta, Belgia, Tanska, Suomi, Saksa, Irlanti, Italia, Luxemburg, Alankomaat, Portugali ja Espanja, keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta Yhdistyneen kuningaskunnan toimissa viitejäsenvaltiona. Tavanic on hyväksytty lisäksi kansallisesti kolmessatoista muussa jäsenvaltiossa: Bulgaria, Kypros, Tšekin tasavalta, Viro, Ranska, Kreikka, Unkari, Liettua, Malta, Puola, Slovakia, Slovenia ja Ruotsi.

Tavanicia on saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina (250 ja 500 mg) sekä infuusioliuksena (5 mg/ml, pakkauskoost 250 mg / 50 ml ja 500 mg / 100 ml). Joissakin maissa oli lisäksi hyväksytty 750 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ja infuusioliuos 750 mg / 150 ml. Tämä vahvuus ja pakkauskoost liittyvät sairaalapneumoniaan, jota myyntiluvan haltija ei vaatinut otettavaksi mukaan tähän yhdenmukaistamismenettelyyn. Tämän menettelyn kuluessa myyntiluvan haltija peruutti vapaaehtoisesti 750 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja koskevan myyntiluvan ja muutti infuusioliuosten myyntilupien ehtoja poistamalla niistä 150 ml:n pakkauskoon. Näin ollen tämän lausuntopyyntömenettelyn tuloksissa ei ole ollenkaan mukana levofloksasiini 750 mg:n arviointia.

Koska Tavanic on joissain maissa hyväksytty keskinäisellä tunnustamismenettelyllä ja toisissa kansallisella menettelyllä, sen tuotetiedoissa on havaittu eriäviä tietoja. Siksi Tavanic otettiin mukaan tuotetietojen yhdenmukaistamista vaativien tuotteiden luetteloon, jonka keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmä (CMD(h)) laati muutetun Direktiivin 2001/83/EY 30(2) artiklan mukaisesti. Jäsenvaltioiden yllä mainittua tuotetta ja sen muita kaupp nimiä koskevista, eriävistä kansallisista hyväksymispäätöksistä johtuen Euroopan komissio ilmoitti lääkevalmistekomitean/Euroopanlääkeviraston sihteeristölle virallisesta, muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta lausuntopyyntömenettelystä kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen eroavuuksien poistamiseksi, ja sitä kautta eriävien tuotetietojen yhdenmukaistamiseksi koko Euroopan unionin alueella.

Valmisteyhteenvedon yhdenmukaistamisessa otettiin huomioon kaikki EU:n relevantit terapeuttiset ja sääntelevät ohjeet. Myyntiluvan haltijan esittämässä ehdotuksessa otettiin huomioon uusin tieteellinen aineisto, myös turvallisuustiedote (valmisteyhteenvedon turvallisuutta koskevien kohtien yhdenmukaistaminen: kohdat 4.3–4.9), joka hyväksyttiin huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena, fluorokinolonien hiljattaiset turvallisuuskatsaukset ja uusi maailmanlaajuinen fluorokinolonien turvallisuutta koskeva aineisto.

Alla luodaan katsaus eri valmisteyhteenvedon kohtia yhdenmukaistettaessa käytyjen keskustelujen pääkohtiin.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Hengitystieinfektiot

Levofloksasiini on hyväksytty käytettäväksi kolmen yleisimmän hengitystieinfektion hoitoon. Ne ovat akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus, pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen ja avohoitopneumonia. Tärkeimmät patogeenit näissä käyttöaiheissa ovat *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sekä avohoitopneumoniassa lisäksi solunsisäiset/epätyypilliset bakteerit. Sairaalapneumonia on myös hengitystieinfektio, jonka hoitoon levofloksasiini oli hyväksytty kahdessa jäsenmaassa. Kuten alla on lyhyesti esitetty, myyntiluvan haltija ei hae sairaalapneumoniakäyttöaiheelle jatkoa.

Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus

Tämä käyttöaihe on hyväksytty levofloksasiinitableteille yhtä lukuunottamatta kaikissa yllämainituissa maissa kansallisen tai keskinäisen tunnustusmenettelyn kautta.

Kaikissa keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa "Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus" on käyttöaiheiden luettelossa, ja siihen liittyy tarkennus "(diagnosoitu asianmukaisesti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti)". Kolme päätutkimusta tukee tätä käyttöaihetta, joka on hyväksytty Euroopan unionissa vuodesta 1997 lähtien. Tärkein syy tämän käyttöaiheen vastustamiseksi oli, että yhdessä mainituista tutkimuksista sivuontelotulehduksen kliinistä diagnoosia tukevan röntgentutkimuksen kriteerejä ei ollut selkeästi määritelty. Tämän vuoksi yksi jäsenvaltio ei hyväksynyt tätä käyttöaihetta.

Tämän jälkeen myyntiluvan haltija on suorittanut viisi lisätutkimusta. Kliinisessä hoitotyössä yleisimmin sivuontelotulehdukseen määrätyt antibiootit ovat beetalaktaameja (amoksisilliini klavulaanihapon kanssa tai ilman sitä, oralliset toisen ja kolmannen polven kefalosporiinit), makrolidit ja fluorokinolonit pneumokokkeja vastaan. Makrolidien rooli on monissa maissa kuitenkin dramaattisesti pienentynyt lisääntyneestä *S. pneumoniae* -resistenssistä johtuen. Nykyiset hoito-suositukset suosittavat yleensä antipneumokokkifluorokinoloneja vakavaan akuuttiin bakteeriperäiseen sivuontelotulehdukseen tai kun aiempi hoito on epäonnistunut tai kun infektiin liittyy resistentti pneumokokki.

Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, ottaen huomioon nykyiset hoitosuositukset ja ottaen huomioon myös muiden fluorokinolonivalmisteiden valmisteyhtenvetojen tätä hoitoaihetta koskevat sanamuodot, myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa rajoittavaa sanamuotoa:

Akuutti sivuontelotulehdus (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti) vakavissa tapauksissa, kun on olemassa komplikaatioiden riski (kuten otsaontelotulehdus, kitaluun sinuiitti, seulalokerostotulehdus tai pansinuiitti), tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitetöjen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Yleisluontoinen, huomioonotettava näkökohta on, että sivuontelotulehdus ei yleensä ole vakava infektio ja siihen liittyy korkea spontaanisti parantuneiden osuus (90 %). Koska tämän tyyppisten infektioiden spontaani parantuminen on yleistä, vakavamman akuutin bakteeriperäisen sivuontelotulehduksen lume- tai verrokkilääkkeeseen verrattuna parempi tulosaineisto välttämätön edellytys hoidon moniin riskeihin nähden suuremman hyödyn saavuttamiseksi. Hyötyjen ja riskien yhtäläinen painoarvo on hyväksyttävää vain tilanteissa, joissa beetalaktaameja, doksisykliiniä tai makrolideja ei voida käyttää hoito niillä on mistä tahansa syystä epäonnistunut. Yllämainituissa tutkimuksissa ei pystytty ratkaisemaan tätä ongelmaa, sillä ne eivät olleet lumekontrolloituja. Komitea toi esiin toisella fluorokinolonilääkkeellä tehdyn lumekontrolloidun tutkimuksen, jossa kliinisen vasteen osalta ei pystytty osoittamaan valmisteen paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna.

Näin ollen myyntiluvan haltijan toimittamien, akuuttia bakteeriperäistä sivuontelotulehdusta koskevien tehokkuustietojen, farmakokineettisten/farmakodynaamisten näkökohtien ja levofloksasiinin laajan riskiprofiilin perusteella päätettiin, että akuutin bakteeriperäisen

sivuontelotulehduksen hoitoindikaation sanamuodon tulisi myötäillä muille fluorokinolonilääkkeille hyväksytyjä sanamuotoja.

Myyntiluvanhaltija myöntyi siihen, että Tavanic kalvopäällysteisiä tabletteja käytetään akuutin bakteeriperäisen sivuontelotulehduksen hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB)

Tämä hoitoaihe on hyväksytty levofloksasiinitableteille kaikissa yllämainituissa jäsenvaltioissa, joko kansallisen menettelyn tai keskinäisen tunnustusmenettelyn kautta. Kolme pää tutkimusta tukee tätä käyttöaihetta. Yhdeksän lisätutkimusta (ja yksi rekisteröintitutkimusten tietojen uudelleenanalysointi) on nyt myös saatu käytettäväksi. Levofloksasiinia on tutkittu laajoissa kontrolloiduissa AECB-tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista verrokivalmistetta. Lumekontrolloituja tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty. Vaikka levofloksasiinia ei pidetäkään parhaana lääkkeenä AECB:n hoitoon, sitä suositellaan yhtenä mahdollisena hoitovaihtoehtona, kun äkillistä pahenemista tapahtuu usein ja kun kyseessä on vakava krooninen keuhkohtaumatauti. Beetalaktaamit, makrolidit ja fluorokinolonit ovat yleisimpiä AECB:n hoidossa käytettyjä antibiootteja. Fluorokinolonit ovat erityisen hyödyllisiä vakavissa tapauksissa, koska ne kattavat sekä Gram-negatiiviset organismit että yleisemmät bakteerit, *H. influenzae* ja *S. pneumoniae*.

The European Respiratory Society'n suositus (ERS, 2005) ehdottaa levofloksasiinia vaihtoehtoiseksi antibiootiksi sekä sairaalassa että avohoidossa hoidettavalle AECB:lle, kun *P. aeruginosa* -riskitekijöitä ei ole. Tässä tapauksessa "vaihtoehtoinen" on määritelty seuraavasti: käytetään, kun potilas on yliherkkä suositetulle lääkkeelle tai kun hoidettavan populaatiossa esiintyy laajalti kliinisesti relevanttia resistenssiä.

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) kannattaa suosituksia "Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections", joissa kinolonit on asetettu toissijaiseksi hoidoksi, kun havaitaan relevanttia pneumokokkiresistenssiä amoksisilliinille ja tetrasykliineille, tai vakavissa intoleranssitapauksissa.

Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, ottaen huomioon nykyiset hoitosuositukset ja ottaen huomioon myös muiden fluorokinolonivalmisteiden valmisteyhteenvetojen tätä hoitoaihetta koskevat sanamuodot, myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa rajoittavaa sanamuotoa:

Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen (diagnosoitu asiaankuuluvasti hengitystieinfektioiden hoidosta annettujen kansallisten ja/tai alueellisten ohjeiden mukaisesti) potilailla, joilla on taustalla vakava krooninen keuhkohtaumatauti ja/tai muita riskitekijöitä, tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Tämän käyttöaiheen ehdotetun yhdenmukaistetun sanamuodon ajateltiin ilmentävän paremmin Euroopan hoitosuosituksia kokonaisuudessaan. Koska AECB voi kuitenkin olla vähemmän vakava infektio johon liittyy korkea spontaanien paranemisien määrä ja jossa bakteerilöydös tehdään vain 50 % kaikista äkillisistä pahenemisista ja jotta nykyisiä hoitosuosituksia ilmennettäisiin paremmin, myyntiluvan haltija myöntyi seuraavaan yhdenmukaistamiseen EU:ssa:

Tavanic kalvopäällysteisiä tabletteja käytetään akuutin AECB:n hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Avohoitopneumonia

Neljän avaintutkimuksen perusteella tämä hoitoaihe on hyväksytty kaikissa jäsenvaltioissa. Avohoitopneumonian hoitoon on hyväksytty sekä levofloksasiinitabletit että levofloksasiinin laskimonsisäisesti annettava formulaatio. Tämän hoitoaiheen EU:ssa hyväksymisen jälkeen on ilmestynyt 22 lisätutkimusta, mukana 4 hiljattaista tutkimusta, joissa levofloksasiinia on käytetty verrokivalmisteena tigesykliinille (2 tutkimusta), doksisykliinille (yksi tutkimus) ja nemonoksasiinille (yksi tutkimus). Kaiken kaikkiaan levofloksasiinin osoitettin olevan vähintään yhtä tehokkaan kuin muut ensilinjan hoitovaihtoehtokin, esim. suonensisäinen keftriaksoni ja/tai oraali kefuroksimi aksetil plus makrolidit sekä myös amoksisilliini/klavulaanihappo.

Antibioottien käyttö avohoitopneumonian hoidossa on hyväksytty, ja se aloitetaan yleensä empiirisesti, jolloin katetaan tyypilliset organismit joko epätyypillisten organismien kanssa tai ilman niitä. Antibioottihoito voidaan myöhemmin viljelytulosten ja kliininen vasteen valossa muuttaa. Potilaat, joilla on avohoitopneumonia ja jotka ovat kohtalaisen sairaita tai vakavasti sairaita, otetaan yleensä sairaalahoitoon. Beetalaktaamit, makrolidit ja antipneumokokkifluorokinolonit ovat useimmin käytettyjä antibiootteja avohoitopneumonian hoidossa, joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, potilasriskeistä ja taudin vakavuudesta riippuen.

Avohoitopneumonian hoitosuositukset ovat monimutkaisemmat kuin muiden hengitystieinfektioiden, sillä niissä otetaan huomioon useita kriteerejä kuten ikä ja/tai komorbiditeetit, taudin vakavuus ja taudin hallinta avohoidossa tai sairaalahoidossa. Eurooppalaisissa hoitosuosituksissa levofloksasiinia suositellaan vaihtoehtoantibioottina, mutta mahdollisesti myös ensilinjan lääkityksenä maissa, joissa on laajaa kliinisesti relevanttia resistenssiä ensilinjan lääkkeille.

Määritelläkseen levofloksasiinin roolin tässä käyttöaiheessa suppeammin, myyntiluvan haltija ehdotti aluksi seuraavaa yhdenmukaistettua sanamuotoa tableteille ja suonensisäiselle liuokselle:

Avohoitopneumonia potilailla, joilla on lisäriskitekijöitä tai jotka vaativat sairaalahoitoa, tai kun kyseessä on bakteeriresistenssi yleisesti käytetyille infektiolääkkeille, tai sitä epäillään (potilaan anamneesin tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen perusteella), tai jos aiempi infektiolääkehoito ei ole tehonnut.

Tämä rajoitettu käyttöaihe myötäilee nykyisiä EU:n hoitosuosituksia, joiden mukaan fluorokinoloneja ei yleisesti ottaen suositella ensilinjan hoitovaihtoehtona. Myyntiluvan haltija oli samaa mieltä siitä, että myös levofloksasiinin sanamuodon pitäisi myötäillä muiden fluorokinolonien sanamuotoa. Siksi päätettiin, että sekä tablettimuotoisen että laskimonsisäisen Tavanicin valmisteyhteenvedoissa ilmaistaan, että Tavanicia käytetään avohoitopneumonian hoitoon aikuisilla vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

Ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Tämä käyttöaihe on hyväksytty yhtä lukuunottamatta kaikissa jäsenmaissa sekä tableteille että laskimonsisäiselle formulaatiolle. Hoitoaihetta ei hyväksytty yhdessä jäsenmaassa seuraavista syistä: päätöksimuksissa (viisi tutkimusta) ei käytetty tavanomaista verrokkivalmistetta; ei-komplisoidun ihon ja pehmytkudoksen infektion hoitoon fluorokinolonin hoitoa ei pidetä asianmukaisena, ja komplisoidun ihon ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa tulokset eivät selkeästi suosineet levofloksasiinia.

On huomionarvoista, että fluorokinoloneja, levofloksasiini mukaanlukien, ei pidetä käypänä hoitona stafylokokki- ja streptokokki-infektioille. Paras hoito on edelleen penisilliin (paitsi MRSA:n [metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus*] ollessa kyseessä). Useimmat MRSA-isolaatit ovat resistenttejä levofloksasiinille. Nämä näkökohdat huomioon ottaen ja koska vain harvat saatavilla olevat hoitosuositukset tällä hetkellä suosittelevat fluorokinoloneja vain spesifisten ja komplisoidun tilojen, esim. usean Gram-negatiivisen organismin aiheuttaman infektion hoitoon, myyntiluvan haltija suostui muuttamaan alkuperäistä ehdotustaan ("Ihon ja pehmytkudoksen infektiot, kun normaalisti suositeltua bakteerilääkitystä ei pidetä asianmukaisena tämän infektion hoitoon") kuvastamaan nykyistä käytäntöä, jonka mukaan levofloksasiinia tulisi *käyttää* vain komplisoidun ihon ja pehmytkudoksen infektioiden hoidossa vaihtoehtoisena hoitona (eli toisen linjan hoitona), kun suositusten mukainen bakteerilääkitys ei tule kyseeseen tämän infektion hoidossa.

Lisäksi valmisteyhteenvedon varoitusosassa mainitaan nyt MRSA:n resistenssi myös fluorokinoloneille, kuten levofloksasiinille.

Virtsatieinfektiot

Komplisoidut virtsatieinfektiot, mukaan lukien pyelonefriitti

Komplisoidun virtsatieinfektioiden, mukaan lukien pyelonefriitti, hoitoaihetta on haettu ja se on hyväksytty kaikissa EU-jäsenmaissa paitsi yhdessä, jossa vain käyttöaihe *akuutti pyelonefriitti* hyväksyttiin.

Kaiken tämän hetkisen tiedon arviointiin perustuen myyntiluvan haltija ehdotti sanamuodon yhdenmukaistamista siten, että levofloksasiinitabletteja ja laskimonsisäistä liuosta suositeltaisiin pyelonefriitin ja komplisoitujen virtsatieinfektioiden hoitoon ottaen samalla huomioon antibakteeristen lääkkeiden harkittua käyttöä koskevat viralliset ohjeet. Lisäksi päätettiin, että eurooppalaiset hoitosuosituksot tulisi ottaa huomioon. Niissä kinoloneja suositellaan ensilinjan hoitona vain, jos E. colin resistenssin yleisyys on alle 10 %. (E. coli aiheuttaa 70–80 % kaikista Gram-negatiivisten organismien aiheuttamista virtsatieinfektioista.) Siksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättiin erityinen varoitus E. colin tyypillisestä florokinoloniresistenssistä.

Ei-komplisoidut virtsatieinfektiot

Ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden käyttöaihe on hyväksytty 250 mg:n levofloksasiinitableteille kolmea lukuunottamatta kaikissa jäsenvaltioissa. Tutkimuksista tärkein oli LOFBO-UTI-060: Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin oraalisen levofloksasiinin turvallisuutta ja tehoa Floxinin (ofloksasiini) vastaaviin hoidettaessa naisten ei-komplisoituja virtsatieinfektioita.

Tähän tutkimukseen osallistui vain virtsarakon tulehdusta sairastavia potilaita, ei ei-komplisoitua pyelonefriittiä sairastavia, vaikka jälkimmäiset kuuluvatkin mukaan "ei-komplisoitujen virtsatieinfektioiden" luokkaan. Koska ei-komplisoitu virtsatieinfektio on määritelty akuuttina virtsarakontulehduksena ja akuuttina pyelonefriittinä, myyntiluvan haltija ehdotti tämän indikaation yhdenmukaistamista muuttamalla se käyttöaiheeksi "ei-komplisoitu virtsarakontulehdus", mikä kuvastaisi paremmin tutkimuksessa käytettyä potilasaineistoa. Resistenssien suhteen sovittiin myös viittauksesta varoituksia sisältävään kohtaan.

Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti

Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti (tai "prostatiitti") on levofloksasiinille hyväksytty käyttöaihe kahta lukuunottamatta kaikissa jäsenvaltioissa. Tärkein tutkimus oli CAPSS-101, laaja rekisteröintitutkimus, jossa levofloksasiinin osoitettiin olevan samanaroinen siprofloksasiinin kanssa hyvin dokumentoidun kroonisen bakteeriperäisen prostatiitin hoidossa, ja näitä tietoja täydentää sittemmin tehdyt kaksi julkaistua tutkimusta.

Hoitoaihe on hyväksytty sekä levofloksasiinitableteille että levofloksasiinin laskimonsisäisesti annettavalle formulaatiolle. Valmisteyhteenvedon prostatiitti-indikaation yhdenmukaistetuksi sanamuodoksi hyväksyttiin: "Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti"

Inhalaatioanthrax

Tämä käyttöaihe hyväksyttiin yhdessä jäsenvaltiossa sekä tableteille (altistumisen jälkeinen pernaruton ehkäisy ja hoito) ja laskimonsisäiselle liuokselle (pernaruton hoito) vuodesta 2001 kansallisten suositusten mukaisesti. Myyntiluvan haltija toimitti kaiken saatavilla olevan tiedon tälle hoitoaiheelle, eli *in vitro* -tietoja, ei-kliinisiä tietoja, farmakokineettistä aineistoa sekä Yhdysvaltojen Centers for Disease Control and Prevention -organisaation julkaisemia tietoja ja ehdotti yhdenmukaistetun käyttöaiheen sanamuodon. Koska pernarutto on hengenvaarallinen varsinkin, kun tartunta tapahtuu inhalaation kautta, sovittiin seuraavasta yhdenmukaistetusta sanamuodosta:

Tabletit – *Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito*

IV-liuos – *Inhalaatioanthrax: hoito*

Lisäksi sovittiin varotoimien lisäämisestä pernaruton hoidon varalta kohtaan 4.4. Näihin kuuluu kehoitus konsultoida kansallisia ja/tai kansainvälisiä konsensusasiakirjoja.

Yhdenmukaistetut hoitoaiheet Tavanicin kalvopäällysteisille tableteille 250 mg ja 500 mg ja infuusioliuokselle 5 mg/ml on päätetty seuraavasti:

Tavanic, kalvopäällystetyt tabletit, 250 mg ja 500 mg

Tavanic on tarkoitettu seuraavien aikuisten infektioiden hoitoon (katso kohta 4.4 ja 5.1):

- *Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus*
- *Pitkäkestoisen keuhkoputkentulehduksen äkillinen paheneminen*
- *Avohoitopneumonia*
- *Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot*

Yllä mainituissa infektioiden Tavanicia tulisi käyttää vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

- Pyelonefriitti ja komplisoidut virtsatieinfektiot (katso kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti
- Ei-komplisoitu virtsarakontulehdus (katso kohta 4.4)
- Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito (katso kohta 4.4)

Tavanicia voidaan käyttää myös täytentämään hoito potilailla, joiden tila on parantunut ensimmäisenä hoitona käytetyn suonensisäisen levofloksasiinin kanssa.

Virallisiin ohjeisiin antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä tulisi kiinnittää huomiota.

Tavanic, infuusioliuos, 5 mg/ml

Tavanic infuusioliuos on tarkoitettu seuraavien aikuisten infektioiden hoitoon (katso kohta 4.4 ja 5.1):

- Avohoitopneumonia
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot

Yllä mainituissa infektioiden Tavanicia tulisi käyttää vain, kun bakteerilääkkeet, joita yleensä suositellaan näiden infektioiden ensimmäiseksi hoidoksi, eivät tule kyseeseen.

- Pyelonefriitti ja komplisoitu virtsatieinfektio (katso kohta 4.4)
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti
- Inhalaatioanthrax: altistumisen jälkeinen ehkäisy ja hoito (katso kohta 4.4)

Virallisiin ohjeisiin antibakteeristen aineiden asianmukaisesta käytöstä tulisi kiinnittää huomiota.

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Useimmille hyväksytyistä hoitoaiheista annostus oli yhdenmukaista käytännössä kaikissa jäsenmaissa, ja myyntiluvan haltija ehdotti seuraavia annossuosituksia:

- Akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus (vain tabletit): 500 mg kerran päivässä 10–14 päivän ajan;
- Akuutti AEBC (vain tabletit): 250–500 mg kerran päivässä 7–10 päivän ajan;
- Avohoitopneumonia (tabletit ja IV-liuos) 500 mg kerran tai kahdesti päivässä 7 – 14 päivän ajan;
- Pyelonefriitti ja komplisoitu virtsatieinfektio (tabletit ja IV-liuos): 250–500 mg kerran päivässä 7–10 päivän ajan;
- Ei-komplisoitu virtsarakon tulehdus (vain tabletit): 250 mg kerran päivässä 3 päivän ajan;
- Krooninen bakteeriperäinen prostatiitti (tabletit ja IV-liuos): 500 mg 28 päivän ajan;
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot (tabletit): 250 mg kerran päivässä tai 500 mg kerran tai kahdesti päivässä 7–14 päivän ajan;
- Komplisoidut ihon ja pehmytkudoksen infektiot (IV-liuos): 500 mg kahdesti päivässä;

Muita epä johdonmukaisuuksia ei havaittu tässä kohdassa, mitä tulee erityisryhmiin: munuaisten vajaatoiminta ja/tai ikääntyneet.

Ehdotetusta yhdenmukaistetusta pienemmästä annoksesta AEBC:n sekä komplisoitujen ihon ja pehmytkudosten infektioiden hoidossa keskusteltiin lisää levofloksasiinin farmakokineettisen/farmakodynaamisen profiilin, infektion luonteen ja todennäköisimmän bakteeriperäisen aiheuttajan pohjalta. Tämän suhteen huomioitiin, että kerran päivässä oraalisesti annetun 500 mg:n annoksen korkein plasmakonsentraatio (C_{max}) on 5–6 mg/l ja C_{max}/MIC -suhde on 10–12 ja AUC noin 50 mg.h/l, mikä vastaa AUC/MIC -suhdetta 50–100. Nämä pitoisuuden takaavat riittävän bakterisidisen aktiivisuuden bakteerikannoille, joiden herkkyys on korkeintaan tasolla 0,5–1 mg/l. Tämä riittää useimmille infektiotaudeille (hengitystiet ja iho), jotka on lueteltu levofloksasiinin käyttöaiheissa. Kirjallisuuden suositusten mukaan C_{max}/MIC=10 ja AUC/MIC=100 edustavat nopeaa bakteriosidista aktiivisuutta. Näin ollen AEBC:n ja komplisoitujen ihon ja pehmytkudoksen infektioiden annostusta muutettiin vastaavasti, ja 250 mg kerran päivässä poistettiin.

Lisäksi sovittiin muutoksesta pyelonefriitin ja komplisoitujen virtsatieinfektioiden hoidon kestossa niin, että ne olisivat samoilla linjoilla European Association of Urology -järjestön (EAU) 2010 hoitosuosituksen kanssa: akuutin ei-komplisoidun pyelonefriitin levofloksasiinihoidon kestoksi vaihdettiin 7–10 päivää ja vakaville tapauksille 7–14 päivää (IV, jota seuraa mahdollinen vaihto oraalilääkitykseen) (EAU hoitosuositukset 2010).

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Eroavuudet tässä kohdassa koskivat raskaudenaikaista käyttöä ja glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutosta (eroavuudet yhdellä jäsenvaltiolla). Käyttö raskauden aikana päätettiin pitää tässä kohdassa. Mitä tulee vasta-aiheisuuden G6PD-puutoksesta kärsivillä potilailla, päätettiin, että tämä suhteellinen vasta-aihe pidetään valmisteyhteenvedon varoituskohdassa, koska tämän olivat hyväksyneet kaikki paitsi yksi jäsenmaa.

Lisäksi tämä kohta valmisteyhteenvedossa päivitettiin ilmentämään turvallisuusprofiilia, joka hyväksyttiin huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena.

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämän kohdan yksittäisissä kappaleissa on jäsenvaltiokohtaisia eroja. Tarkasteltiin turvallisuus profiili (core safety profile, CSP), joka oli hyväksytty huhtikuussa 2011 turvallisuuskatsausten työnjakomenettelyn tuloksena. Tärkeimmät erot tässä lääkevalmistekomitean hyväksymässä kohdassa on lueteltu alla.

Pneumokokkaalista pneumoniaa koskeva varoitus poistettiin, sillä vastaava tieto oli jo kohdassa 4.1: levofloksasiinia tulee harkita ainoastaan vaihtoehtoisena hoitona näissä tapauksissa. Lisäksi informaatio yhdistelmähoidosta, jota saatetaan tarvita *P. aeruginosan* aiheuttamissa sairaalainfektioissa, jätettiin pois, sillä sen ei katsottu kuuluvan tähän kohtaan. Lisäksi sanamuoto on harhaanjohtava, sillä se antaa ymmärtää, että monoterapia on normaalisti käytetty hoito.

Varoitus tarpeesta diagnosoida akuutti bakteeriperäinen sivuontelotulehdus ja AECB riittävästi ennen levofloksasiinin käyttöä lisättiin. Kuten jo mainittiin, *E. coli* fluorokinoloniresistenssi ja lääkkeen määrääjän tarve ottaa huomioon paikallinen resistenssin yleisyys otettiin mukaan tähän kohtaan.

Varotoimet inhalaatioantraxin käytössä siirrettiin kohdasta 5.1 tähän kohtaan: Lääkkeen määrääjiä varoitetaan tarpeesta saada lisäohjausta tässä tilanteessa.

Varoitusta tendiniitistä ja jänteen repeämästä muutettiin ilmaisemaan, että tendiniitin ja jänteen repeämän riski kasvaa potilailla, jotka saavat 1000 mg valmistetta päivittäin. Tämä muutos perustuu uuteen analyysiin, joka osoittaa, että iäkkäät saavat herkemmin jänneaurioita, jos päivittäisannos on 1000 mg verrattuna 750 mg päivittäisannokseen. Perusteena ovat myös epidemiologiset tutkimukset ja lisäriski munuaisen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joiden annostusta ei säädetä, ja fluorokinolonien annoksesta riippuvan sytotoksisuuden biologinen uskottavuus. Kaikki yllämainitut löydökset viittaavat siihen, että 1000 mg:n päivittäisannos on lisäriski jänneaurioille.

Varoitus myastenia gravisin pahenemisesta, joka on mukana turvallisuusprofiilissa, muutettiin myyntiluvan haltijan tämän lausuntopyyntömenettelyn aikana esittämän kumulatiivisten turvallisuusraporttien katsauksen perusteella. Katsaus osoitti mahdollisen yhdeyden fluorokinoloniryhmän antibioottien ja erityisesti levofloksasiinin käytön ja myastenia gravisin pahenemisen välillä, vaikka tämän tapahtuman raportointitiheys on edelleen äärimmäisen pieni.

Ehdotettu yhdenmukaistettu, G-6-PD-puutosta koskeva varoitus sai tukea myyntiluvan haltijan toimittamasta, kaikkia G6PD-tapauksia koskevasta katsauksesta, eikä uutta tietoa löytynyt. Näiden potilaiden hemolyyttisiä anemiatapauksia suositeltiin seurattavaksi.

Myyntiluvan haltija ehdotti varoitusta vakavista vesikkelojen muodostumisreaktioista näiden reaktioiden vakavuuden vuoksi ja ottaen huomioon, että rakkulaiset ihomuutokset ovat jo mukana valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8.

Yhdenmukaistettua varoitusta dysglykemiasta muutettiin viimeaikoina raportoitujen, fluorokinolonilääkkeiden aiheuttamien hypoglyseemisten koomatapauksen valossa.

Varoitusta valolle herkistymisen estämiseksi muutettiin sisältämään suosituksia lisävarotoimia hoidon aikana ja 48 tunnin ajan hoidon loppumisen jälkeen.

Yhdenmukaistettua varoitus QT-ajan pidentymisestä muutettiin lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän 16. huhtikuuta päivittämien suositusten mukaisesti. Suositukset koskivat fluorokinoloneja ja QT-ajan pidentymistä.

Superinfektiovaroitusta, joka on mukana kaikkien antibakteisten valmisteiden tuotetiedoissa, muutettiin standardisamuodon mukaisesti tässä kohden.

Varoitus maksan ja sapen toimintahäiriöistä päivitettiin heijastamaan tämän hetkisiä todisteita, jotka viittaavat syy-seuraussuhteeseen levofloksasiiniin ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hepatotoksisuuden välillä. Myyntiluvan haltija toimitti todisteet, ja niihin kuului kumulatiivinen katsaus kaikista hepatobiliaaristen sairauksien aiheuttamista kuolemista.

Varoitukseen alaotsikolla "vaikutus laboratoriokeisiin" alla päivitettiin pääasiassa sisältämään *M. tuberculosis*ä koskeva lause, jota pidetään luokkamerkintänä ja joka on osa yrityksen perustietoja (Company Core Data Sheet, CCDS).

MAH myöntyi uuden, mahdollisia näön häiriöitä koskevan varoituksen lisäämiseen. Siinä todetaan, että näissä tapauksissa pitäisi mennä silmälääkəriin välittömästi. Saman asian tiimoilta, hiljattain julkaistusta epidemiologisesta tutkimuksesta käy ilmi, että fluorokinolonit lisäävät verkkokalvon irtoamisriskiä (OR 4,5).

4.6 Feriliteetti, raskaus ja imetys

Tätä kohtaa muutettiin lisäksi niin, että levofloksasiinihoidon aikaisen imetyksen vasta-aiheisuus mainitaan selkeästi ja että feriliteettiä koskeva tieto on samoilla linjoilla CHMP:n *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, January 2009 kanssa*.

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan tätä kohtaa koskevan ehdotuksen yhdenmukaistetuksi tekstiksi. Tuvallisuus profiilia tarkasteltiin harmonisoitaessa kansallisten Tavanicia koskevien valmisteyhteenvetojen haittavaikutusten luetteloa Esiintyvyyssluokitusta koskeva yleisteksti ja markkinoille tulonjälkeisistä tiedoista saadut haittavaikutukset selkeytettiin ja useiden haittavaikutusten esiintyvyyksiä muutettiin. Metodi ja tilastollinen lähestymistapa sekä toimitetut tiedot tarkistettiin, ja lääkevalmistekomitea katsoi esiintyvyyssarvioiden olevan asianmukaisia.

Seuraavat uudet haittavaikutukset lisättiin tämän menettelyn kuluessa:

- *Hypoglykeeminen kooma*, yhdenmukaisesti yhtiön levofloksasiinia koskevien perusturvallisuustietojen, CCSI versio 4, kanssa, jotka toimitettiin osana PSUR 27:a;
- *Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu*, Yhdysvalloissa huhtikuussa 2012 levofloksasiinille tehtyjen merkintämuutosten mukaisesti; Näitä tapauksia tulisi seurata tarkasti ja käsitellä tulevissa PSUR:issa.
- *"Sydämen tykytys"* ja *"vasemman kammion takykardia, joka voi johtaa sydämenpysähdykseen"* tukevat kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ja myyntiluvan haltijan toimittama markkinoilletulon jälkeinen tieto.
- *Ligamentin repeämä*, myyntiluvan haltijan toimittaman katsauksen mukaisesti, jossa mahdollinen syy-seuraussuhde tunnistettiin joissakin tapauksissa vaihtoehtoisten selitysten puuttuessa, yhdessä biologisen uskottavuuden kanssa.

Lisäksi hepatotoksisuustietoja täydennettiin viittaamaan levotoksiiniin käytössä havaittuihin keltaisuuteen ja vakaviin maksavaurioihin, joissa on mukana *kuolemaan johtaneita* akuutin maksan vajaatoiminnan tapauksia, ensisijaisesti potilailla, joilla on vakava taustasairaus.

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan ehdotuksen tähän kohtaan, ja päätti lisäksi useista muutoksista. Erityisesti taulukko European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -taitekohdista ja herkkien bakteerikantojen taulukko uudistettiin: Bakteroidien levofloksasiinille keskinkertaisesta herkkyydestä johtuen bakteroidilajeista jätettiin taulukkoon vain

B. fragilis. EUCAST-tiedot linjattiin tämän hetkisten EUCAST-tietojen mukaisesti. Lopuksi mainittakoon, että lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun sanamuodon kohdalle 5.1.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin arvioimaan kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen kaikki muut kohdat ja ehdottamaan asianmukaisia muutoksia tekstin kohtiin, joissa oli eroavuuksia sekä joissakin tapauksissa luoda katsaus informaatiosta, joka jo on näissä kohdissa (esim. valmisteyhteenvedon kohdassa 5.2 tehtiin yhteenvedo levofloksasiinin jakaantumisesta kudoksiin).

Pakkausseloste

Valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten seurauksena useita vastaavia muutoksia tehtiin pakkausselosteeseen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi pakkausselosteen lopullisen sanamuodon. Yhdenmukaistamisen aiheuttamien muutosten laajuuden vuoksi pakkausseloste päätettiin lähettää luottavuustestaukseen tämän lausuntopyyntömenettelyn hyväksymisen jälkeen.

LAATU - MODULI 3

Myyntiluvan haltija toimitti ehdotuksen laatumodulin yhdenmukaistamiseksi. Kalvopäällysteisten tablettien ja infuusioliuoksen kehitystä, valmistamista ja kontrollia koskevat tiedot on esitetty tyydyttävästi. Testauksen perusteella tuotteen tärkeät laatuominaisuudet vaikuttavat yhtenäisiltä ja tasalaatuisilta, ja näistä voidaan puolestaan päätellä, että tuotteen pitäisi olla tyydyttävä ja teholtaan tasalaatuinen kliinisessä hoitotyössä.

Tietojen tarkastelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun modulin 3.

Perustelut myyntilupien ehtojen muutoksille

Yhteenvedona todetaan, että myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetut tuotetietoasiakirjat Tavanikin ja muiden kauppanimien kalvopäällysteisille tableteille ja infuusioliuoksille, ottaen huomioon farmaseuttiset muodot. Eryteisesti käyttöaiheet ja niihin liittyvät annossuositukset yhdenmukaistettiin.

Yhdenmukaistettu moduli 3 hyväksyttiin. Yllä olevan perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Tavanikin ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on positiivinen, ja yhdenmukaistetut tuotetietoasiakirjat voidaan hyväksyä.

Ottaen huomioon, että

- Komitea tarkasteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaista arviointimenettelyä
- Komitea tarkasteli Tavanicin ja muiden kauppanimien valmisteyhteenvedoissa tunnistettuja eriävyyksiä, jotka koskivat kohtia käyttöaiheet, annostus ja antotapa sekä muita valmisteyhteenvedon kohtia
- Komitea käsitteli myyntiluvan haltijan ehdotetun yhdenmukaistamisen perusteiksi toimittamia tietoja tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, lääketurvatietoja ja julkaistua kirjallisuutta

- Komitea päätti hyväksyä myyntiluvan haltijan ehdotuksen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamiseksi.

Lääkevalmistekomitea on suositellut muutoksia myyntilupien ehtoihin, joihin liittyvät valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat liitteessä III Tavanicille ja muille kauppanimille (jotka on lueteltu liitteessä I).