

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása**

## Tudományos következtetések

### A Tavanic és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) értékelésének általános összefoglalása

A Tavanic (levofloxacin) a fluorokinolonok csoportjába tartozó szintetikus antibakteriális készítmény, a racém ofloxacin S(-) enantiomerje. A fluorokinolon antibiotikumok hatásmódjának megfelelően a levofloxacin a DNS és DNS-giráz alkotta komplexre és a topoizomeráz IV-re kifejtett hatása útján gátolja a DNS-szintézist.

A levofloxacin széles *in vitro* antibakteriális spektrumú aktivitást mutat többek között a következőkkel szemben: Gram-pozitív organizmusok, például a *Streptococcus pneumoniae* a rezisztencia fenotípusától függetlenül, a meticillin-érzékeny *Staphylococcus aureus* és *Streptococcus fajok*, a tápigényes Gram-negatív baktériumok, például a *Haemophilus influenzae*, a *Moraxella catarrhalis* és az *Enterobacteriaceae*, például az *Escherichia coli* valamint a *Klebsiella fajok*, továbbá az atípusos fertőzésekért felelős organizmusok, például a *Legionella*, a *Mycoplasma* és a *Chlamydochila*. Ennek következtében a levofloxacin aktív a sinusitist, a krónikus bronchitis akut exacerbatióját (AECB), a közösségben szerzett pneumóniát (CAP), a húgyúti fertőzéseket (UTI) és a bőr- és lágyrészfertőzéseket (SSTI) okozó számos gyakori kórokozóval szemben.

A levofloxacin jelenleg a felnőtt betegek légúti fertőzéseinek (RTI), bőr- és lágyrészfertőzéseinek, szövődményes és szövődménymentes húgyúti fertőzéseinek és krónikus bakteriális prostatitisének (CBP) kezelésére javallt. A levofloxacin néhány atípusos indikációban, például urosepsis, emésztőrendszeri és hepatobiliáris fertőzések, anthrax kuratív kezelése és kórházban szerzett pneumonia (HAP) esetén is javallt. A harmonizációs eljárás során a forgalomba hozatali engedély jogosultja a (korlátozott) légzőszervi indikációkat, a bőr- és lágyrészfertőzéseket, a szövődményes és szövődménymentes húgyúti fertőzéseket, a krónikus bakteriális prostatitist és az anthrax kezelést kérvényezte.

Világviszonylatban a levofloxacint elsőként Japánban (1993), majd az Egyesült Államokban (1996) engedélyezték. Az Európai Unióban a levofloxacint elsőként az Egyesült Királyságban engedélyezték 1997-ben, majd további tizenegy tagállamban: Ausztriában, Belgiumban, Dániában, Finnországban, Németországban, Írországon, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában és Spanyolországban kölcsönös elismerési eljárás útján, melyben az Egyesült Királyság volt a referencia-tagállam. A Tavanic nemzeti szintű engedéllyel rendelkezik tizenhárom további tagállamban: Bulgáriában, Cipruson, a Cseh Köztársaságban, Észtországban, Franciaországban, Görögországban, Magyarországon, Litvániában, Máltán, Lengyelországban, Szlovákiában, Szlovéniában és Svédországban.

A Tavanic filmtabletták (250 mg és 500 mg) és oldatos infúzió (5 mg/ml, 250 mg/50 ml-es és 500 mg/100 ml-es kiszerezés) formájában kapható. A 750 mg filmtabletta és a 750 mg/150 ml kiszerezésű oldatos infúzió is engedélyezett egyes tagállamokban. Ez a hatásereőség és kiszerezés a kórházban szerzett pneumonia indikációhoz kapcsolódott, amit a forgalomba hozatali engedély jogosultja a jelen harmonizációs eljárásban nem kérvényezett. A forgalomba hozatali engedély jogosultja önként visszavonta a 750 mg filmtabletták forgalomba hozatali engedélyét, és a betérjesztési eljárás keretében a 150 ml-es kiszerezés törlése útján megváltoztatta az oldatos infúzió forgalomba hozatali engedélyét. Ezért a betérjesztési eljárás eredménye nem foglalja magában a levofloxacin 750 mg bármilyen értékét.

A kölcsönös elismerési eljárás és a nemzeti szinten megadott forgalomba hozatali engedélyek kombinációja miatt eltérő információkat azonosítottak a Tavanic terméktájékoztatójában. Ezért a Tavanic-ot felvették a terméktájékoztató harmonizációját igénylő termékek listájára, amelyet a CMD(h) (Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek) állított össze a módosított 2001/83/EK irányelv 30(2) cikke értelmében. A tagállamok által a fenti termék (és kapcsolódó nevek) forgalomba hozatali engedélyével kapcsolatos nemzeti határozatok közötti különbségek miatt az Európai Bizottság értesítette a CHMP/EMA (Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága/Európai Gyógyszerügynökség) titkárságát a módosított 2001/83/EK irányelve 30. cikke értelmében indított hivatalos betérjesztésről, melynek célja a nemzeti szinten engedélyezett terméktájékoztatók közötti különbségek megszüntetése, és így módon az eltérő terméktájékoztatók harmonizálása volt az Európai Unió egész területén.

Az alkalmazási előírás harmonizálása figyelembe vette az Európai Unió valamennyi vonatkozó terápiás és szabályozási irányelvét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat tükrözte a legfrissebb tudományos információkat, beleértve a 2011 áprilisában a PSUR (Időszakos Gyógyszerbiztonsági jelentés) munkamegosztó eljárás eredményeként elfogadott fő biztonságossági információkat (alkalmazási előírás biztonságossági pontjainak harmonizációja: 4.3–4.9), a fluorokinolonok legfrissebb biztonságossági felülvizsgálatait és a fluorokinolon biztonságosságára vonatkozó legújabb globális adatokat.

Az alábbiakban az alkalmazási előírás különféle pontjainak harmonizációja során megvitattott főbb pontok összegzése olvasható.

#### **4.1 pont – Terápiás javallatok**

##### **Légúti fertőzések (RTI)**

A levofloxacin engedéllyel rendelkezik a három leggyakoribb RTI indikációban: akut bakteriális sinusitis (ABS), krónikus bronchitis akut exacerbációja (AECB) és közösségben szerzett pneumonia (CAP). A fenti indikációk legfontosabb kórokozói a *S. pneumoniae*, a *H. influenzae*, valamint a CAP-t okozó intracelluláris/atípusos baktériumok. A kórházban szerzett pneumonia (HAP) olyan RTI, amelynek kezelésére két tagállamban engedélyezték a levofloxacint, és amely esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbiak alapján nem kérvényezi az engedély fenntartását.

##### **Akut bakteriális sinusitis (ABS)**

Ez az indikáció a levofloxacin tabletták esetében egyetlen tagállam kivételével valamennyi tagállamban engedélyezett nemzeti vagy kölcsönös elismerési eljárások révén.

A kölcsönös elismerési eljárás útján engedélyezett valamennyi alkalmazási előírás felsorolja az „Akut bakteriális sinusitist” a javallatokat tartalmazó pont alatt, és a következőképpen pontosítja: „(a légúti fertőzések kezelésével kapcsolatos nemzeti és/vagy helyi irányelvek szerint megfelelően diagnosztizált)”. Ezt az Európai Unióban 1997 óta engedélyezett indikációt három pivotális vizsgálat támogatta. A legfontosabb kifogás, amely megakadályozta az indikáció engedélyezését egy tagállamban, a klinikai diagnózis alátámasztására szolgáló röntgenvizsgálat kritériuma volt, amelyet az egyik vizsgálat nem definiált világosan.

Azóta a forgalomba hozatali engedély jogosultja öt további vizsgálatot végzett. A klinikai gyakorlatban a sinusitis kezelésére leggyakrabban felírt antibiotikumok a béta-laktámok (amoxicillin klavulánsavval vagy a nélkül, a szájon át alkalmazott második és harmadik generációs cefalosporinok), a makrolidok és a Pneumococcus ellenes fluorokinolonok. A makrolidok szerepe azonban sok országban drámai módon csökkent a fokozott *S. pneumoniae* rezisztencia miatt. A jelenlegi kezelési irányelvek általában Pneumococcus ellenes fluorokinolonokat javasolnak súlyos ABS kezelésére, illetve ha a korábbi kezelés hatástalan volt, vagy rezisztens Pneumococcusok okozták a fertőzést.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján, a jelenlegi kezelési irányelveket megfontolva és az ebben az indikációban alkalmazott egyéb fluorokinolon készítmények alkalmazási előírásának megfogalmazását is figyelembe véve, a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbi korlátozott megfogalmazást javasolta:

*Akut bakteriális sinusitis (a légúti fertőzések kezelésével kapcsolatos nemzeti és/vagy helyi irányelvek szerint megfelelően diagnosztizált) szövődmények kockázatával járó súlyos eseteiben (mint a frontalis, sphenoidalis, ethmoidalis vagy pansinusitis), vagy a fertőzésellenes szerek gyakorta használt osztályaival szembeni ismert vagy gyanított bakteriális rezisztencia esetén (a betegek kórtörténete, vagy a nemzeti és/vagy helyi rezisztenciával kapcsolatos adatok szerint), vagy ha a korábbi fertőzés elleni kezelés hatástalan volt.*

Az egyik figyelembe veendő általános szempont az, hogy az ABS általában nem súlyos fertőzés, amely magas spontán gyógyulási aránnyal (90%) jár. Az ilyen típusú fertőzések magas spontán gyógyulási aránya miatt a súlyosabb ABS esetében a placebohoz vagy az összehasonlító gyógyszerhez képest nagyobb hatékonyságot mutató adatokat előfeltételnek tekintik a számottevő kockázatok ellensúlyozására, és az előnyök és kockázatok egyensúlyban tartására kizárólag olyan esetekben, amikor a béta-laktámok, a doxiciklin vagy a makrolidok valamilyen okból nem használhatók vagy nem voltak hatásosak. A fent említett vizsgálatok nem teszik lehetővé a probléma megoldását, mivel nem végeztek placebokontrollos vizsgálatokat. A bizottság kiemelte,

hogy egy másik fluorokinolon gyógyszer esetében a placebokontrollos vizsgálat nem tudta igazolni, hogy a klinikai válasz tekintetében hatékonyabb lenne a placebónál.

Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az ABS tekintetében benyújtott hatásossági adatok, a farmakokinetikai/farmakodinámiai megfontolások és a levofloxacin számottevő kockázati profilja alapján a bizottság megállapodott abban, hogy az ABS indikáció megfogalmazásának összhangban kell lennie az egyéb fluorokinolon gyógyszerekkel megállapítottakkal.

*A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a Tavanic filmtabletta csak akkor javallott a felnőttek ABS-ének kezelésére, ha az ilyen típusú fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.*

### **Krónikus bronchitis akut exacerbatiója (AECB)**

Ez az indikáció a levofloxacin tabletták esetében valamennyi tagállamban engedélyezett nemzeti vagy kölcsönös elismerési eljárások révén. Ezt az indikációt három pivotális vizsgálat támogatta. További kilenc vizsgálat (és a regisztrációs vizsgálatok adatainak újraelemzése) vált elérhetővé. A levofloxacin nagy, kontrollos, aktív komparátorral kontrollált AECB vizsgálatokban tanulmányozták, de nem végeztek placebokontrollos vizsgálatokat. Bár a levofloxacin nem tekintik az elsődlegesen választandó gyógyszernek az AECB kezelésénél, az egyik lehetséges kezelési alternatívaként ajánlják gyakori exacerbációk és súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetében. Az AECB kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumok a béta-laktámok, a makrolidok és a fluorokinolonok. A fluorokinolonok különösen hasznosak súlyos esetekben, mivel a Gram-negatív organizmusok mellett a gyakoribb *H. influenzae* és *S. pneumoniae* ellen is hatékonyak.

Az Európai Respirációs Társaság irányelve (ERS, 2005) a levofloxacin alternatív antibiotikumként javasolja az AECB kórházi és közösségi kezelésére, amennyiben nem áll fenn a *P. aeruginosa* kockázata. Ebben az esetben az „alternatív” definíciója a következő: az előnyben részesített gyógyszerrel szembeni túlérzékenység esetén használandó, vagy ha a klinikailag jelentős rezisztencia széles körben elterjedt a kezelt populációban.

Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID) elfogadta az „Irányelv a felnőttek közösségben szerzett alsó légúti fertőzéseinek kezelésére” című dokumentumot, amelynek megállapítása szerint a kinolonok második vonalbeli kezelésként használandók amoxicillinnel vagy tetraciklinekkel szemben klinikailag jelentős rezisztenciát mutató *Pneumococcusok*, vagy jelentős mértékű intolerancia esetén.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján, a jelenlegi kezelési irányelveket megfontolva és az ebben az indikációban alkalmazott egyéb fluorokinolon készítmények alkalmazási előírásának megfogalmazását is figyelembe véve, a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbi korlátozott megfogalmazást javasolta:

*Krónikus bronchitis akut bakteriális exacerbatiója (a légúti fertőzések kezelésével kapcsolatos nemzeti és/vagy helyi irányelvek szerint megfelelően diagnosztizált) súlyos fennálló COPD-ben szenvedő és/vagy egyéb kockázati tényezőket hordozó betegeknél, vagy a fertőzésellenes szerek szokásosan használt osztályaival szembeni ismert vagy gyanított bakteriális rezisztencia esetén (a betegek kórtörténete, vagy a nemzeti és/vagy helyi rezisztenciára vonatkozó adatok szerint), vagy ha a korábbi fertőzés elleni kezelés hatástalan volt.*

A javasolt harmonizált indikáció megfogalmazása a CHMP véleménye szerint jobban tükrözte a jelenlegi átfogó európai terápiás javallatokat. Figyelembe véve azonban, hogy az AECB kevésbé súlyos, magas spontán rendeződési arányt mutató fertőzés, amelynek baktériumok csak az összes exacerbatio 50%-ánál mutathatók ki, valamint annak érdekében, hogy jobban tükrözze a jelenlegi terápiás javallatokat, a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy az alábbi megfogalmazást harmonizálják az Európai Unióban:

*A Tavanic filmtabletta csak akkor javallott a felnőttek AECB-jének kezelésére, ha az ilyen típusú fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.*

### **Közösségben szerzett pneumonia (CAP)**

Ez az indikáció négy pivotális vizsgálat alapján valamennyi tagállamban engedélyezett. A CAP indikáció a levofloxacin tabletták és iv. készítmény esetében egyaránt engedélyezett. Az indikáció

európai unióbeli engedélyezése óta további huszonkét vizsgálat vált elérhetővé, beleértve 4 nemrégiben végzett vizsgálatot, melyekben a levofloxacin összehasonlító gyógyszerként használták a tige ciklinnel (2 vizsgálat), a doxiciklinnel (1 vizsgálat) és a nemonoxacinnal (1 vizsgálat) szemben. Általánosságban véve, a levofloxacin legalább annyira hatásosnak bizonyult, mint az első vonalbeli kezelésként javallott másik kezelés, például az intravénás ceftriaxon és/vagy szájon át adott cefuroxim-axetil plusz makrolidok, valamint az amoxicillin/klavulánsav.

Az antibiotikum terápia empirikus kezelésként javallott és általában úgy is kezdődik, lefedve a tipikus organizmusokat az atipikus organizmusokkal együtt vagy azok nélkül. Az antibiotikum terápia ezt követően a tenyésztési eredmények és a klinikai válasz ismeretében módosítható. A CAP-ben szenvedő, mérsékelten vagy súlyosan beteg egyéneket általában kórházban ápolják. A CAP kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumok a béta-laktámok, a makrolidok és *Pneumococcus* elleni fluorokinolonok, a beteget érintő kockázatoktól és a betegség súlyosságától függően monoterápiában vagy kombinációban alkalmazva.

A CAP kezelésére vonatkozó irányelvek bonyolultabbak, mint az egyéb légúti fertőzéseké, mivel többféle kritériumot vesznek figyelembe, beleértve az életkort és a társbetegségeket, a betegség súlyosságát, valamint azt, hogy a beteget kórházban vagy járóbetegként kezelik-e. Az európai irányelvekben a levofloxacin alternatív antibiotikumként javasolt, de első vonalbeli szerként is alkalmazható azokban az országokban, ahol az első vonalbeli gyógyszerek ellen magas szintű, klinikailag jelentős rezisztencia áll fenn.

A levofloxacin szerepének tömörebb meghatározására ebben az indikációban a forgalomba hozatali engedély jogosultja eredetileg az alábbi harmonizált megfogalmazást javasolta a tablettákhoz és az iv. oldathoz:

*Közösségben szerzett pneumonia további kockázati tényezőket hordozó vagy kórházi ápolást igénylő betegeknél, vagy a fertőzésellenes szerek gyakorta használt osztályaival szembeni ismert vagy gyanított bakteriális rezisztencia esetén (a betegek kórtörténete, vagy a nemzeti és/vagy helyi rezisztencia adatok szerint), vagy ha a korábbi fertőzés elleni kezelés hatástalan volt.*

Ez a korlátozott indikációra vonatkozó javaslat összhangban van a jelenlegi európai uniós irányvonalakkal, melyek szerint a fluorokinolonok általánosságban nem javasolhatók első vonalbeli kezelési lehetőségként. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy a levofloxacin estében használt harmonizált megfogalmazásnak összhangban kell lennie az egyéb fluorokinolonokra vonatkozó megfogalmazással. Ezért megállapodás született arról, hogy a tablettá és az iv. oldat alkalmazási előírásai tükrözzék azt, hogy a Tavanic csak akkor javallott a CAP kezelésére felnőtteknél, ha az ilyen típusú fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.

### **Bőr- és lágyrészfertőzések (SSTI)**

Ez az indikáció egyetlen tagállam kivételével valamennyi tagállamban engedélyezett a tablettára és az iv. készítményre egyaránt. Ezt az indikációt egy tagállam nem engedélyezte abból az okból kifolyólag, hogy a pivotális vizsgálatok (öt vizsgálat) nem használtak hagyományos összehasonlítót, és azt is figyelembe véve, hogy szövődménymentes SSTI esetében nem tartják megfelelőnek a fluorokinolonok használatát, illetve szövődményes SSTI esetében az eredmények nem mutatták ki a levofloxacin egyértelmű előnyét.

A bizottság megállapította, hogy a fluorokinolonok, ideértve a levofloxacint, nem tekinthetők a staphylococcusok és a streptococcusok elleni referenciakezelésnek. E kórokozók arany standard kezelése továbbra is a penicillin (az MRSA, vagyis a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* kivételével). Az MRSA-izolátumok többsége azonban rezisztens a levofloxacinnal szemben. A fenti megfontolásokat figyelembe véve, és annak alapján, hogy a rendelkezésre álló korlátozott számú irányvonal a fluorokinolonokat jelenleg csak specifikus és szövődményes betegségek, például részben Gram-negatív organizmusok okozta polimikrobiális fertőzések esetében javasolják, a forgalomba hozatali engedély jogosultja beegyezett abba, hogy az eredeti javaslat ("Bőr- és lágyrészfertőzések, amennyiben az általában javasolt antimikrobiális szerek nem tekinthetők megfelelőnek a fertőzés kezelésére") módosítása tükrözze a jelenlegi gyakorlatot, miszerint a levofloxacin kizárólag alternatív (második vonalbeli) kezelésként indikálható szövődményes SSTI esetében, amennyiben az általában javasolt antimikrobiális szerek nem tekinthetők megfelelőnek a fertőzés kezelésére.

Továbbá az alkalmazási előírás figyelmeztetéseket tartalmazó pontja most már feltünteti a fluorokinolonok korezisztenciáját, beleértve az MRSA levofloxaccinnal szembeni korezisztenciáját is.

### **Húgyúti fertőzések (UTI)**

#### ***Szövődményes húgyúti infekciók (cUTI), a pyelonephritist (PN) is ideértve***

A szövődményes húgyúti infekciókra (cUTI), a pyelonephritist (PN) is ideértve, vonatkozó indikációt az összes tagállamban kérvényezték és engedélyezték, egyetlen európai uniós tagállam kivételével, ahol csak az *akut pyelonephritist (APN)* engedélyezték.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatára alapozva a forgalomba hozatali engedély jogosultja a PN és a szövődményes húgyúti fertőzések esetében javallott levofloxacin tablettá és iv. oldat megfogalmazásának harmonizációját javasolta, az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatos hivatalos iránymutatást is figyelembe véve. Megállapodás született arról is, hogy figyelembe kell venni az európai irányelveket is, melyek szerint a kinolonok csak akkor ajánlottak első vonalbeli terápiaként, ha a (Gram-negatív baktériumok által okozott UTI-k 70–80%-áért felelős) *E. coli* rezisztencia aránya 10% alatt van. Ezért specifikus figyelmeztetést adtak hozzá az alkalmazási előírás 4.4 pontjához az *E. coli* fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciájával kapcsolatban.

#### ***Szövődménymentes húgyúti fertőzések (uUTI)***

A szövődménymentes UTI-k indikációját három tagállam kivételével az összes tagállam elfogadta a 250 mg levofloxacin tablettára vonatkozóan. A pivotális vizsgálat az LOFBO-UTI-060 jelű, Multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálat a szájon át alkalmazott levofloxacin és Floxin (ofloxacin) biztonságosságának és hatásosságának összehasonlítására nők szövődménymentes húgyúti fertőzésének kezelésében című vizsgálat volt.

Ebbe a vizsgálatba csak akut cystitisben szenvedő betegeket vontak be, szövődménymentes pyelonephritisben szenvedőket nem, annak ellenére, hogy az utóbbi betegség is a szövődménymentes UTI osztályba sorolható. Mivel az uUTI-t az akut cystitis és pyelonephritis epizódok jelenlétével definiálják, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a „szövődménymentes cystitis” indikáció harmonizálását javasolta, hogy az jobban tükrözze a vizsgálatba bevont betegpopulációt. Megállapodás született arról, hogy a figyelmeztető pontokra irányuló keresztreferenciát illesztnek be a rezisztenciára vonatkozóan.

#### ***Krónikus bakteriális prostatitis***

A krónikus bakteriális prostatitis (vagy „prostatitis”) a levofloxacin engedélyezett indikációja két tagállam kivételével az összes tagállamban. A pivotális vizsgálat a CAPSS-101 jelű nagy kiterjedésű regisztrációs vizsgálat volt, amelynek eredményei szerint a levofloxacin egyenértékű volt a ciprofloxacinnal a jól dokumentált krónikus bakteriális prostatitis kezelésében, és ezeket az adatokat azóta két publikált vizsgálatral egészítették ki.

Az indikáció a levofloxacin tabletták és iv. készítmény esetében egyaránt engedélyezett. A prostatitis indikáció vonatkozásában a harmonizált alkalmazási előírás megfogalmazása a következő volt: „Krónikus bakteriális prostatitis”.

### **Inhalációs Anthrax**

Ezt az indikációt a nemzeti ajánlásokkal összhangban mindössze egy tagállamban fogadták el 2001 óta a tablettára (anthrax posztexpozíciós profilaxisa és kuratív kezelése) és az iv. oldatra (kuratív kezelésre) vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezésre bocsátotta az indikációról elérhető adatokat, nevezetesen az *in vitro* adatokat, a nem klinikai adatokat, a farmakokinetikai adatokat és az amerikai betegségmegelőzési és járványvédelmi központ (CDC, Centers of Disease Control and Prevention) által publikált adatokat, valamint a javasolt és harmonizált indikációt. Mivel az anthrax életveszélyes, főként inhalációs úton kialakuló fertőzés esetén, az alábbi harmonizált megfogalmazásban egyeztek meg:

Tabletta – *Inhalációs anthrax: posztexpozíciós profilaxis és kuratív kezelés*

Iv. oldat - *Inhalációs anthrax: kuratív kezelés*

Továbbá megegyeztek abban, hogy az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket adnak hozzá a 4.4 pont anthrax kezelésére vonatkozó részéhez, amelynek utalnia kell a nemzeti és/vagy nemzetközi konszenzuson alapuló dokumentumokra is.

A Tavanic 250 mg és 500 mg filmtabletta és az 5 mg/ml oldatos infúzió harmonizált terápiás javallatai a megegyezés szerint az alábbiak:

### **Tavanic filmtabletta, 250 mg és 500 mg**

A Tavanic felnőttek számára javallott a következő fertőzések kezelésére (lásd a 4.4 és 5.1 pontot):

- Akut bakteriális sinusitis
- Krónikus bronchitis akut exacerbációja
- Közösségben szerzett pneumonia
- Szövődményes bőr- és légyszövetfertőzések

A Tavanic csak olyan esetben alkalmazható a fent említett fertőzések kezelésére, ha az ilyen típusú fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.

- Pyelonephritis és szövődményes húgyúti fertőzések (lásd a 4.4 pontot)
- Krónikus bakteriális prostatitis
- Szövődménymentes cystitis (lásd a 4.4 pontot)
- Inhalációs anthrax: posztexpozíciós profilaxis és kuratív kezelés (lásd a 4.4 pontot)

A Tavanic a terápiás kúra befejezésére is alkalmazható olyan betegeknél, akik intravénás levofloxaccinnal végzett kezdeti kezelés alatt javulást mutattak.

Figyelembe kell venni az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatos hivatalos iránymutatást is.

### **Tavanic oldatos infúzió, 5 mg/ml**

A Tavanic oldatos infúzió felnőttek számára javallott a következő fertőzések kezelésére (lásd a 4.4 és 5.1 pontot):

- Közösségben szerzett pneumonia
- Szövődményes bőr- és légyszövetfertőzések

A Tavanic csak olyan esetben alkalmazható a fent említett fertőzések kezelésére, ha az ilyen típusú fertőzések kezdeti kezelésére általában ajánlott antibakteriális szerek használatát nem ítélik célszerűnek.

- Pyelonephritis és szövődményes húgyúti fertőzések (lásd a 4.4 pontot)
- Krónikus bakteriális prostatitis
- Inhalációs anthrax: posztexpozíciós profilaxis és kuratív kezelés (lásd a 4.4 pontot).

Figyelembe kell venni az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatos hivatalos iránymutatást is.

## **4.2 pont – Adagolás és alkalmazás**

Az engedélyezett indikációk többségénél majdnem minden tagállamban általánosan harmonizálták az adagolást. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alábbi adagolási ajánlásokat javasolta:

- ABS (csak tabletták): 500 mg naponta egyszer 10–14 napig;
- AECB (csak tabletták): 250–500 mg naponta egyszer 7–10 napig;
- CAP (tabletták és iv. oldat): 500 mg naponta egyszer vagy kétszer 7–14 napig;
- PN és cUTI-k (tabletták és iv. oldat): 250–500 mg naponta egyszer 7–10 napig;
- Szövődménymentes cystitis (csak tabletták): 250 mg naponta egyszer 3 napig;
- Krónikus bakteriális prostatitis (tabletták és iv. oldat): 500 mg 28 napig;
- cSSTI-k (tabletták): 250 mg naponta egyszer vagy 500 mg naponta egyszer vagy kétszer 7–14 napig;
- cSSTI-k (iv. oldat): 500 mg naponta kétszer;

Ennél a pontnál nem találtak további eltéréseket a speciális populációkra, azaz a károsodott veseműködésű betegekre és/vagy időskorúakra vonatkozóan.

Az AECEB és a cSSTI-k esetében javasolt alacsonyabb harmonizált 250 mg-os dózis további megbeszélés tárgyát képezte a levofloxacin farmakokinetikai/ farmakodinámiás profilja, a fertőzés természete és a legvalószínűbb bakteriális kórokozó fényében. Ebben a tekintetben a bizottság megjegyezte, hogy a szájon át adott napi egyszeri 500 mg dózissal 5–6 mg/l maximális plazma koncentráció (C<sub>max</sub>), 10–12 C<sub>max</sub>/MIC arány és 50–100 AUC/MIC aránynak megfelelő, megközelítőleg 50 mg.óra/l AUC érhető el. Ezek a koncentrációk elegendő baktericid hatással szolgálnak az akár 0,5–1 mg/l érzékenységi szintű baktériumtörzsekkel szemben is. Ez megfelelő a levofloxacin javallataiban felsorolt legtöbb fertőző (légúti és bőr) betegség esetében. A szakirodalom 10-es C<sub>max</sub>/MIC arányt és 100-as AUC/MIC arányt javasol a gyors baktericid hatás érdekében. Ezért az AECEB és a cSSTI-k esetében javasolt dózist a fentieknek megfelelően módosították, tehát törölték a naponta egyszeri 250 mg dózist.

További módosításokban is megállapodtak a pyelonephritis és a cUTI-k kezelésének időtartamával kapcsolatban, hogy ez összhangban legyen az európai urológiai társaság (EAU) 2010-es ajánlásaival, melyek szerint a levofloxacin kezelés időtartama 7–10 nap akut szövődménymentes pyelonephritis esetében, és 7–14 nap (iv. kezelés, amelyet esetlegesen szájon át történő adagolás követhet) a súlyos esetekben (EAU irányvonalak, 2010).

#### **4.3 pont – Ellenjavallatok**

Az ebben a pontban talált eltérések a terhesség alatti alkalmazásra és a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegek kezelésére vonatkoztak (egy tagállam tért el). Megállapodtak abban, hogy a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó ellenjavallatot meghagyják ebben a pontban. A glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) hiányban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó ellenjavallattal kapcsolatban megállapodtak abban, hogy megtartják az alkalmazási előírás figyelmeztetések pontja alatt leírt relatív ellenjavallatot, mivel egyetlen tagállam kivételével az összes tagállam elfogadta ezt.

Ezt a pontot egyben frissítették is a PSUR munkamegosztó eljárás során 2011 áprilisában elfogadott biztonságossági alapprofillal összhangban.

#### **4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Különbségek vannak a tagállamok között a pont bekezdéseire vonatkozóan. Figyelembe vették a 2011. április 1-én véglegesített PSUR munkamegosztó eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofillt (CSP). A CHMP által elfogadott főbb módosításokat az alábbiakban soroltuk fel.

A *Pneumococcus pneumoniae*-ra vonatkozó figyelmeztetést törölték, mivel úgy ítélték meg, hogy a 4.1 pont alatti információ, miszerint a levofloxacin ilyen esetekben kizárólag alternatív kezelésként alkalmazható eleve kifejezi ezt a figyelmeztetést. Továbbá törölték a *P. aeruginosa* okozta nosocomialis fertőzések esetén alkalmazott kombinált kezelésre vonatkozó információt, mivel úgy ítélték meg, hogy nem ez a megfelelő hely az információ közlésére. Ezen kívül a megfogalmazás félrevezető, mert azt sejteti, hogy a monoterápia a standard kezelés.

Ehhez a ponthoz hozzáadtak egy figyelmeztetést, miszerint a levofloxacin alkalmazása előtt megfelelően kell diagnosztizálni az ABS-t és AECEB-t. Ahogy a fentiekben már említettük, ehhez a ponthoz hozzáadták a fluorokinolon elleni *E.coli* rezisztenciát, és hogy a gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a rezisztencia helyi előfordulását.

Az anthrax inhalációjára vonatkozó figyelmeztetést az 5.1 pontból ebbe a pontba helyezték át, hogy figyelmeztessék a gyógyszert felíró orvosokat arra, hogy ebben a szituációban további útmutatást kell keresniük.

Módosították a tendinitisre és az ínszakadásra vonatkozó figyelmeztetést leszögezve azt, hogy a napi 1000 mg dózist szedő betegeknél megnövekszik a tendinitis és az ínszakadás kockázata. Ez a módosítás egy újonnan benyújtott elemzésen alapul, mely szerint az időskorúak esetében nagy az ínsérülés veszélye, ha 750 mg helyett napi 1000 mg-ot kapnak, valamint epidemiológiai vizsgálatokon, melyek szerint dózismódosítás nélkül megnövekszik a károsodott vesefunkciójú betegek kockázata. Figyelembe véve a fluorokinolonok dózisfüggő citotoxicitásának biológiai valószínűségét, ezek az eredmények arra utalnak, hogy a napi 1000 mg dózis az ínsérülések további kockázati tényezője.



A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a betérjesztési eljárás folyamán benyújtott kumulatív biztonságossági felülvizsgálat alapján átdolgozták a biztonságossági alaprofilban található figyelmeztetést, amely a myasthenia gravis exacerbációjára vonatkozik. A felülvizsgálat lehetséges összefüggést talált a fluorokinolon osztály, és specifikusan a levofloxacin használata és a myasthenia gravis exacerbációja között, bár ennek az eseménynek a jelentési gyakorisága rendkívül alacsony.

A G6PD hiányra vonatkozó javasolt harmonizált figyelmeztetést alátámasztotta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott, valamennyi G6PD esetre vonatkozó felülvizsgálat, amelyben nem találtak újabb biztonságossági információkat. Javasolt a haemolyticus anaemia megfigyelése ezeknél a betegeknél.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a súlyos hólyagos bőrreakciókra vonatkozó figyelmeztetést egyrészt a reakciók súlyossága miatt, másrészt mert a hólyagos bőrreakciók már megtalálhatók az alkalmazási előírás 4.8 pontja alatt.

Továbbá, a fluorokinolon gyógyszerek szedése mellett jelentkező hypoglykaemiás coma újabban jelentett eseteinek ismeretében módosították a cukoranyagcsere-zavarra vonatkozó harmonizált figyelmeztetést.

A fényérzékenyítés megelőzésére vonatkozó figyelmeztetést átdolgozták, további elővigyázatossági lépéseket javasolva a kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követő 48 óra alatt.

A QT-intervallum meghosszabbodására vonatkozó harmonizált figyelmeztetést módosították összhangban a CHMP farmakovigilancia munkacsoportja által 2012. április 16-án kiadott frissített ajánlással, amely a fluorokinolonokra és a QT-intervallum meghosszabbodás kockázatára vonatkozik.

A felülfertőződésre vonatkozó figyelmeztetést az összes antibiotikum terméktájékoztatójában megtalálható szabványos megfogalmazással összhangban módosították.

A máj- és epebetegségekre vonatkozó figyelmeztetést a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékokkal összhangban frissítették, melyek a levofloxacin és a hepatotoxicitás között fennálló, esetlegesen halálos kimenetelű ok-okozati összefüggésre utalnak. A bizonyítékokat, ideértve a máj- és epebetegségek okozta összes halálos kimenetelű eset kumulatív felülvizsgálatát a forgalomba hozatali engedély jogosultja bocsátotta rendelkezésre.

Frissítették „A laboratóriumi tesztekre gyakorolt hatás” alcím alatt leírt figyelmeztetést elsősorban a *M. tuberculosis*ra vonatkozó mondat hozzáadása céljából, ami csoportszintű jelölésnek számít, és része a Company Core Data Sheet (CCDS) dokumentumnak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja hozzájárult, hogy egy új figyelmeztetést adjanak hozzá a látászavarok lehetséges előfordulására vonatkozóan, és hogy ilyen esetben azonnal ki kell kérni szemész szakorvos véleményét. Ebben a tekintetben egy nemrég közölt epidemiológiai vizsgálat azt mutatta, hogy a fluorokinolonok megnövelik a retinaválás kockázatát (4,5-ös esélyhányados – OR).

#### **4.6 pont – Termékenység, terhesség és szoptatás**

Ezt a pontot módosították, egyértelműen kijelentve, hogy a levofloxacin kezelés ellenjavallt szoptatás közben, és belefoglalva a termékenységre vonatkozó információkat az alábbi CHMP irányelvvel összhangban: *Irányelv a gyógyszerkészítmények által a humán szaporodásra és szoptatásra gyakorolt kockázatok értékeléséhez: Az adatoktól a címkeszövegig, 2009. január.*

#### **4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A CHMP észrevételezte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az ennek a pontnak a harmonizált szövegére benyújtott javaslatot. A Tavanic nemzeti alkalmazási előírásaiban felsorolt nemkívánatos hatások harmonizálásakor figyelembe vették a biztonságossági alaprofil. Egyértelművé tették a gyakoriságok meghatározásának általános szövegét és a forgalomba hozatali utáni tapasztalatból származó nemkívánatos reakciót, valamint átdolgozták több esemény gyakoriságát. Felülvizsgálták a módszert és a statisztikai megközelítést a rendelkezésre bocsátott adatokkal egyetemben, és a CHMP úgy vélte, hogy a becsült gyakoriságok megfelelők.

Az eljárás során az alábbi új nemkívánatos reakciókat adták hozzá:

- *Hypoglykaemiás coma*, a PSUR 27 részeként benyújtott 4. CCSI verzióval összhangban;

- *Benignus intracranialis hypertensio*, a levofloxacin címkeszövegében 2012 áprilisában az Egyesült Államokban végrehajtott módosítással összhangban. Ezeket az eseteket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a jövőbeli PSUR jelentésekben meg kell tárgyalni.
- „*Palpitatio*” és „*ventricularis tachycardia, amely szív megállást eredményezhet*”, melyeket a klinikai adatok és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott forgalomba hozatal utáni adatok támasztanak alá;
- *Ínszalagszakadás*, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott felülvizsgálattal összhangban, amelyben egyes esetekben lehetséges ok-okozati összefüggéseket azonosítottak alternatív magyarázat nélkül és biológiai valószínűséggel kombinálva.

Ezen kívül a hepatotoxicitásra vonatkozó információkat kiegészítették, belefoglalva a levofloxacin szedése mellett jelentett sárgaságot és súlyos májkárosodást, ideértve a *halálos kimenetelű* akut májelégtelenséget is, elsősorban a súlyos alapbetegségben szenvedő betegek esetében.

### **5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok**

A CHMP észrevételezte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az erre a pontra vonatkozóan benyújtott javaslatot, és beleegyezett néhány módosításba. Ezen belül módosították az antimikrobiális érzékenység tesztelésével foglalkozó európai bizottságtól (EUCAST) származó töréspontok táblázatát és az érzékeny fajok táblázatát. Nevezetesen törölték a *bacteroides fajokat* a *B. fragilis* kivételével, a levofloxacinra való természetes középfokú érzékenységük miatt. Az EUCAST információt összhangba hozták a jelenlegi EUCAST javaslatokkal. Összefoglalva, a CHMP elfogadta az 5.1 pont harmonizált megfogalmazását.

### **Az alkalmazási előírás egyéb pontjai**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a felkérés alapján értékelte a tagállamokban engedélyezett alkalmazási előírásokat, és eltérések esetén megfelelő változtatásokat javasolt, valamint egyes esetekben összegezte az adott pontok alatt található információkat (például az alkalmazási előírás 5.2 pontja alatt összegezte a szöveti eloszlásra vonatkozó információkat).

### **Betegtájékoztató**

Az alkalmazási előírás módosításai miatt a betegtájékoztatóban is végre kell hajtani a megfelelő módosításokat. A CHMP egyetértett a betegtájékoztató végleges megfogalmazásával. Figyelembe véve a betegtájékoztató harmonizációjának mértékét, a bizottság hozzájárult ahhoz, hogy az olvashatósági tesztet a betervesztési eljárás elfogadása után nyújtsák be.

## **MINŐSÉG – 3. MODUL**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a Minőség modul harmonizációjára. A filmtabletta és az oldatos infúzió kifejlesztésére, gyártására és ellenőrzésére vonatkozó információkat kielégítő módon mutatta be. Az elvégzett tesztek eredménye szerint a termék fontos minőségi jellemzői kielégítően következetesek és egységesek, és ezért ahhoz a következtetéshez vezetnek, hogy a termékek a klinikai gyakorlatban is kielégítő és egységes teljesítményt kell mutatniuk.

Az adatok felülvizsgálatának alapján a CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult.

### ***A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása***

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat és válaszok felülvizsgálatának alapján, és a bizottság által folytatott tudományos vitát figyelembe véve, a CHMP elfogadta a Tavanic (és kapcsolódó nevek) filmtablettára és oldatos infúzióra vonatkozó harmonizált terméktájékoztató dokumentumcsomagokat, a gyógyszerforma figyelembe vételével. Ezen belül a javallatokat és a hozzájuk tartozó adagolási ajánlásokat harmonizálta.

A CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult is. A fentiek alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy a Tavanic és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja pozitív és a harmonizált terméktájékoztató dokumentumok engedélyezhetők.

Mivel

- a Bizottság megfontolta a 2001/83/EK irányelv 30. cikkelye szerinti betérjesztést
- a Bizottság tekintetbe vette a Tavanic és kapcsolódó nevek esetében a terápiás javallatok, valamint az adagolás és alkalmazás pontokban, továbbá az alkalmazási előírások többi pontjában mutatkozó azonosított különbségeket,
- a Bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott és a meglévő klinikai vizsgálatokból származó adatokat, a farmakovigilancia adatokat és a terméktájékoztatók javasolt harmonizációját indokoló szakirodalmat,
- a Bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztatók harmonizálásával, melyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolt.

a CHMP javasolta a Tavanic és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben (melyek alkalmazási előírása, címkeszövege és betegtájékoztatója a III. mellékletben van feltüntetve) található feltételek módosítását.