

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego Tavanic i nazw produktów związanych (zob. aneks I)

Tavanic (lewofloksacyna) to syntetyczny lek przeciwbakteryjny należący do grupy fluorochinolonów i enancjomer S(-) racemicznej substancji czynnej ofloksacyny. Jako fluorochinolonowy środek przeciwbakteryjny lewofloksacyna hamuje syntezę DNA działając na kompleks DNA/gyraza DNA i topoiomerazę IV.

Lewofloksacyna ma szerokie spektrum przeciwbakteryjne w warunkach *in vitro*, które obejmuje organizmy Gram-dodatnie takie jak *Streptococcus pneumoniae* niezależnie od fenotypu oporności, wrażliwe na metycylinę *Staphylococcus aureus* i *Streptococci spp.*, wybredne bakterie Gram-ujemne takie jak *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Enterobacteriaceae* takie jak *Escherichia coli* i *Klebsiella spp.* oraz organizmy odpowiedzialne za zakażenia atypowe takie jak *Legionella*, *Mycoplasma* i *Chlamydochila*. Dlatego lewofloksacyna jest aktywna przeciwko szerokiemu zakresowi powszechnych patogenów powodujących zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Lewofloksacyna jest obecnie wskazana u osób dorosłych w leczeniu zakażeń dróg oddechowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich, powikłanych i niepowikłanych zakażeń dróg moczowych oraz przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego. Lewofloksacyna jest także wskazana w kilku wskazaniach atypowych, takich jak posocznica moczopochodna, zakażenia układu pokarmowego i dróg żółciowych, terapia lecząca węglika oraz szpitalne zapalenie płuc. W niniejszej procedurze harmonizacyjnej podmiot odpowiedzialny zgłosił takie wskazania, jak zakażenie dróg oddechowych (ograniczone), zakażenie skóry i tkanek miękkich, powikłane i niepowikłane zakażenia dróg moczowych, przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego i leczenie węglika.

Na świecie lewofloksacyna została po raz pierwszy zatwierdzona w 1993 r. w Japonii, a następnie w 1996 r. w Stanach Zjednoczonych. W UE po raz pierwszy zatwierdzono lewofloksacynę w Wielkiej Brytanii w 1997 r., a następnie, w ramach procedury wzajemnego uznania z Wielką Brytanią jako referencyjnym państwem członkowskim, w następujących jedenastu państwach członkowskich: Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Holandii, Niemczech, Portugalii i we Włoszech. Tavanic został także zatwierdzony w drodze procedur krajowych w trzynastu innych państwach członkowskich: Bułgarii, na Cyprze, w Czechach, Estonii, Francji, Grecji, na Litwie, Malcie, w Polsce, na Słowacji, w Słowenii, Szwecji i na Węgrzech.

Tavanic jest dostępny jako tabletki powlekane (250 mg i 500 mg) oraz roztwór do wlewów (5 mg/ml w postaciach 250 mg/50 ml i 500 mg/100 ml). W niektórych państwach członkowskich zatwierdzono moc 750 mg w tabletkce powlekanej i 750 mg/150 ml w postaci roztworu do wlewów. Tę moc i postać połączono ze wskazaniem do szpitalnego zapalenia płuc, którego podmiot odpowiedzialny nie zgłosił w ramach niniejszej procedury harmonizacyjnej. Podmiot odpowiedzialny dobrowolnie wycofał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tabletek powlekanych 750 mg i zmienił warunki pozwolenia do obrotu dla roztworu do wlewów usuwając postać 150 ml w trakcie niniejszej procedury arbitrażowej. Dlatego rezultat niniejszej procedury arbitrażowej nie obejmuje żadnej oceny lewofloksacyny 750 mg.

Ponieważ produkt Tavanic dopuszczano do obrotu zarówno w ramach procedury wzajemnego uznania, jak i procedur krajowych, w informacjach o produkcie zidentyfikowano pewne rozbieżne dane. Dlatego lek Tavanic umieszczono na utworzonej przez CMD(h) liście produktów do harmonizacji informacji o produkcie zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. Ze względu na rozbieżne decyzje podjęte przez państwa członkowskie w sprawie zatwierdzenia wyżej wymienionego produktu (i nazw produktów związanych) Komisja Europejska powiadomiła sekretariat CHMP/EMA o oficjalnym uzgodnieniu na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami w celu usunięcia rozbieżności między zatwierdzonymi w drodze procedur krajowych informacjami o produkcie i zharmonizowania w ten sposób rozbieżnych informacji o produkcie w Unii Europejskiej.

Harmonizacja charakterystyki produktu leczniczego obejmowała wszystkie istotne wytyczne terapeutyczne i rejestracyjne w UE. Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny propozycja obejmowała najnowsze informacje naukowe, w tym podstawowe informacje na temat

bezpieczeństwa (harmonizacja punktów dotyczących bezpieczeństwa w charakterystyce produktu leczniczego: 4.3 do 4.9) uzgodnione w kwietniu 2011 r. w rezultacie współpracy w odniesieniu do okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), niedawne analizy bezpieczeństwa fluorochinolonów i nowe dane z całego świata na temat bezpieczeństwa fluorochinolonu.

Poniżej podsumowano główne punkty omówione w celu harmonizacji różnych punktów charakterystyki produktu leczniczego.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Zakażenia dróg oddechowych

Lewofloksacyna jest zatwierdzona w trzech popularnych wskazaniach w leczeniu zakażeń dróg oddechowych: ostre bakteryjne zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli i pozaszpitalne zapalenie płuc. Najważniejsze patogeny w tych wskazaniach to *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz wewnątrzkomórkowe/atypowe bakterie pozaszpitalnego zapalenia płuc. Szpitalne zapalenie płuc to także zakażenie dróg oddechowych, w którym lewofloksacyna była zatwierdzona w dwóch państwach członkowskich; zgodnie z poniższym podsumowaniem podmiot odpowiedzialny nie wnosi jednak o utrzymanie tego wskazania.

Ostre bakteryjne zapalenie zatok

To wskazanie zostało zatwierdzone w ramach procedur krajowych lub procedury wzajemnego uznania dla tabletek lewofloksacyny we wszystkich wymienionych wyżej państwach członkowskich z wyjątkiem jednego.

Wszystkie charakterystyki produktu zatwierdzone w ramach procedury wzajemnego uznania leczniczego wymieniają we wskazaniach „ostre bakteryjne zapalenie zatok” i dodatkowo je precyzują „(adekwatnie rozpoznane zgodnie z krajowymi i/lub lokalnymi wytycznymi leczenia zakażeń dróg oddechowych)”. Trzy badania podstawowe wspierają to wskazanie zatwierdzone w UE od 1997 r. Główne wątpliwości uniemożliwiające zatwierdzenie tego wskazania w jednym z państw członkowskich dotyczyły kryterium RTG na potwierdzenie klinicznego rozpoznania zapalenia zatok, które nie było jasno zdefiniowane w jednym z badań.

Od tego czasu podmiot odpowiedzialny przeprowadził pięć dodatkowych badań. W praktyce klinicznej najczęściej przepisywanymi antybiotykami w zapaleniu zatok są beta-laktamy (amoksycylina z kwasem klawulanowym lub bez niego, doustne cefalosporyny drugiej i trzeciej generacji), makrolidy i fluorochinolony przeciw pneumokokowe. Jednak w wielu państwach rola makrolidów znacznie się zmniejszyła z powodu wzrostu poziomu oporności *S pneumoniae*. Bieżące wytyczne dotyczące leczenia zazwyczaj zalecają stosowanie fluorochinolonów przeciw pneumokokowych w przypadku ciężkiego ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, niepowodzenia wcześniejszego leczenia lub zakażeń z udziałem opornych pneumokoków.

Na podstawie dostępnych bieżących danych i uwzględniając bieżące wytyczne dotyczące leczenia oraz aktualne brzmienie charakterystyki produktu leczniczego innych produktów fluorochinolonowych dla tego wskazania, podmiot odpowiedzialny zaproponował następujące ograniczone sformułowanie:

Ostre bakteryjne zapalenie zatok (adekwatnie rozpoznane zgodnie z krajowymi i/lub lokalnymi wytycznymi leczenia zakażeń dróg oddechowych) w ciężkich przypadkach z ryzykiem powikłań (takich jak zapalenie zatok czołowych, klinowych, sitowych lub wszystkich zatok przynosowych po obu stronach) lub w przypadkach znanej bądź podejrzewanej oporności bakterii na powszechnie stosowane klasy środków zwalczających zakażenia (na podstawie historii leczenia pacjenta lub krajowych i/lub regionalnych danych dotyczących oporności) lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia zwalczającego zakażenie.

Należy zauważyć, że ostre bakteryjne zapalenie zatok na ogół nie jest ciężkim zakażeniem i wiąże się z wysokim (90%) współczynnikiem samoistnego wyleczenia. Ze względu na wysokie współczynniki samoistnego wyleczenia w tego rodzaju zakażeniach, w przypadku cięższych ostrych bakteryjnych zapaleń zatok dane przedstawiające wyższość nad placebo lub lekami porównawczymi są warunkiem wstępnym koniecznym do przewyższenia rozległego ryzyka oraz utrzymania równowagi korzyści i ryzyka tylko w sytuacjach, w których z jakiegokolwiek powodu nie można stosować beta-laktamów, doksycykliny lub makrolidów bądź gdy te leki zawiodły. Wymienione wyżej badania nie rozwiązują tej kwestii, ponieważ nie przeprowadzono badań kontrolowanych za

pomocą placebo. Komitet zauważył, że w przypadku innego fluorochinolonu badanie kontrolowane za pomocą placebo nie wykazało wyższości nad placebo pod względem odpowiedzi klinicznej.

Dlatego na podstawie danych dotyczących skuteczności przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla ostrego bakteryjnego zapalenia zatok, po rozważeniu kwestii farmakokinetyki/farmakodynamiki i rozległego profilu ryzyka lewofloksacyny, uzgodniono, że brzmienie wskazania dla ostrego bakteryjnego zapalenia zatok powinno być zgodne brzmieniem ustalonym dla innych fluorochinolonów.

Podmiot odpowiedzialny zgodził się, że lek Tavanic tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok u osób dorosłych jedynie, gdy stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu tych zakażeń zostanie uznane za nieodpowiednie.

Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli

To wskazanie zostało zatwierdzone dla tabletek lewofloksacyny we wszystkich wymienionych wyżej państwach członkowskich w ramach procedur krajowych lub procedury wzajemnego uznania. Przeprowadzono trzy badania podstawowe wspierające to wskazanie. Udostępniono dziewięć badań dodatkowych (i jedną ponowną analizę danych z badań rejestracyjnych). Lewofloksacyna była badana w dużych kontrolowanych badaniach zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli z czynnym lekiem porównawczym, ale nie przeprowadzono badania kontrolowanego za pomocą placebo. Chociaż lewofloksacyna nie jest uznawana za lek z wyboru w leczeniu zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, jest zalecana jako jedna z możliwych alternatyw w przypadku częstych nasileń lub w przypadku ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Beta-laktamy, makrolidy i fluorochinolony to najczęściej stosowane antybiotyki w leczeniu zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli. Fluorochinolony są szczególnie przydatne w ciężkich przypadkach ze względu na skuteczność przeciwko organizmom Gram-ujemnym oraz powszechniejszym *H. influenzae* i *S. pneumoniae*.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS, 2005) proponują lewofloksacynę jako alternatywny antybiotyk w szpitalnym i pozaszpitalnym leczeniu zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli bez czynników ryzyka dla *P. aeruginosa*. W tym przypadku „alternatywny” jest definiowany jako stosowany w przypadku nadwrażliwości na preferowany lek lub rozpowszechnienia istotnej klinicznie oporności w leczonej populacji.

Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) przyjęło „Wytyczne leczenia zakażeń dolnych dróg oddechowych u osób dorosłych”, w których chinolony uznano za leczenie drugiego wyboru w przypadku istotnej klinicznie oporności pneumokoków na amoksycylinę i tetracykliny lub poważnej nietolerancji tych substancji.

Na podstawie dostępnych bieżących danych i uwzględniając bieżące wytyczne dotyczące leczenia oraz aktualne brzmienie charakterystyki produktu leczniczego innych produktów fluorochinolonowych dla tego wskazania, podmiot odpowiedzialny zaproponował następujące ograniczone sformułowanie:

Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (adekwatnie rozpoznane zgodnie z krajowymi i/lub lokalnymi wytycznymi leczenia zakażeń dróg oddechowych) u pacjentów z ciężką zasadniczą POChP i/lub innymi czynnikami ryzyka lub w przypadkach znanej bądź podejrzewanej oporności bakterii na powszechnie stosowane klasy środków zwalczających zakażenia (na podstawie historii leczenia pacjenta lub krajowych i/lub regionalnych danych dotyczących oporności) lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia zwalczającego zakażenie.

Uznano, że proponowane brzmienie zharmonizowanego wskazania lepiej odzwierciedla bieżące ogólne europejskie zalecenia dotyczące leczenia. Jednakże biorąc pod uwagę, że zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli może być mniej ciężkim zakażeniem o wysokim współczynniku samoistnego wyleczenia, gdzie bakterie można stwierdzić jedynie w przypadku 50% wszystkich nasileń, a także w celu lepszego odzwierciedlenia bieżących wytycznych dotyczących leczenia, z podmiotem odpowiedzialnym uzgodniono następujące brzmienie zharmonizowane w UE:

Tavanic tabletki powlekane są wskazane w leczeniu zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli u osób dorosłych jedynie, gdy stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu tych zakażeń zostanie uznane za nieodpowiednie.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

To wskazanie zostało zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich na podstawie czterech badań podstawowych. Wskazanie pozaszpitalnego zapalenia płuc jest zatwierdzone zarówno dla tabletek, jak i postaci dożylniej lewofloksacyny. Od momentu zatwierdzenia tego wskazania w UE udostępniono dodatkowe 22 badania, w tym 4 niedawne badania lewofloksacyny stosowanej jako lek porównawczy wobec tigecykliny (dwa badania), docycykliny (jedno badanie) i nemonoksacyny (jedno badanie). Ogółem lewofloksacyna wykazywała przynajmniej taką samą skuteczność jak inne terapie zalecane jako opcje pierwszego rzutu, np. ceftriakson dożylnie i/lub aksetyl cefuroksymu doustnie plus makrolity, oraz amoksylicyna/kwas klawulanowy.

Terapia antybiotykowa jest wskazana i zwykle stosowana empirycznie obejmując wszystkie typowe organizmy z organizmami atypowymi lub bez nich. Następnie terapia antybiotykowa może być zmieniona w świetle wyników hodowli i odpowiedzi klinicznej. Pacjenci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, którzy są chorzy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, zazwyczaj są hospitalizowani. Beta-laktamy, makrolidy i fluorochinolony przeciw pneumokokowe to najczęściej stosowane antybiotyki w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, w monoterapii lub w skojarzeniu zależnie od ryzyka i nasilenia choroby u pacjenta.

Wytyczne dotyczące pozaszpitalnego zapalenia płuc są bardziej złożone niż w przypadku innych zakażeń dróg oddechowych, ponieważ uwzględniają kilka kryteriów takich jak wiek i/lub choroby współistniejące, ciężkość choroby i leczenie pacjentów ambulatoryjnych albo szpitalnych. W wytycznych europejskich lewofloksacyna jest zalecana jako antybiotyk alternatywny z możliwością stosowania jako środek pierwszego rzutu w państwach o wysokim poziomie istotnej klinicznie oporności na leki pierwszego rzutu.

W celu bardziej zwięzłego zdefiniowania roli lewofloksacyny w tym wskazaniu, podmiot odpowiedzialny wstępnie zaproponował następujące zharmonizowane brzmienie dla tabletek i roztworu dożylnego:

Pozaszpitalne zapalenie płuc u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka lub wymagających hospitalizacji, bądź w przypadkach znanej bądź podejrzewanej oporności bakterii na powszechnie stosowane klasy środków zwalczających zakażenia (na podstawie historii leczenia pacjenta lub krajowych i/lub regionalnych danych dotyczących oporności) lub w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia zwalczającego zakażenie.

Ta propozycja ograniczonego wskazania jest zgodna z bieżącymi wytycznymi leczenia w UE, zgodnie z którymi nie należy zalecać fluorochinolonów jako opcji leczenia pierwszego rzutu. Podmiot odpowiedzialny zgodził się, że zharmonizowane brzmienie dla lewofloksacyny powinno być zgodne z brzmieniem ustalonym dla innych fluorochinolonów. W związku z tym uzgodniono zaznaczenie w charakterystyce produktu leczniczego dla tabletek i roztworu dożylnego, że Tavanic jest wskazany w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u osób dorosłych jedynie, gdy stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu tych zakażeń zostanie uznane za nieodpowiednie.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

To wskazanie zostało zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich z wyjątkiem jednego, zarówno dla tabletek, jak i postaci dożylniej. Wskazanie nie zostało zatwierdzone w jednym państwie członkowskim, ponieważ badania podstawowe (pięć badań) nie wykorzystywały konwencjonalnego leku porównawczego, a także dlatego, że przypadku niepowikłanego zakażenia skóry i tkanek miękkich stosowanie fluorochinolonów nie jest uznawane za właściwe, a w przypadku powikłanego zakażenia skóry i tkanek miękkich wyniki nie faworyzowały wyraźnie lewofloksacyny.

Zauważono, że fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, nie są uznawane za leczenie referencyjne w przypadku gronkowców i paciorkowców. W przypadku tych patogenów złotym standardem pozostaje penicylina (z wyjątkiem metycylinoopornego gronkowca złocistego). Jednak większość izolatów metycylinoopornego gronkowca złocistego jest oporna na lewofloksacynę. Uwzględniając te uwagi oraz fakt, że ograniczona liczba dostępnych wytycznych obecnie zaleca fluorochinolony jedynie w określonych i powikłanych jednostkach chorobowych, np. zakażeniach wielodrobnoustrojowych obejmujących organizmy Gram-ujemne, podmiot odpowiedzialny zgodził się poprawić wstępną propozycję („Zakażenia skóry i tkanek miękkich, gdy powszechnie zalecane środki przeciwdrobnoustrojowe są uznawane za nieodpowiednie w leczeniu tego zakażenia”) w celu odzwierciedlenia bieżącej praktyki mówiącej, że lewofloksacyna powinna być wskazana jedynie w

powikłanych zakażeniach skóry i tkanek miękkich jako alternatywa (tj. leczenie drugiego rzutu), gdy zalecane środki przeciwdrobnoustrojowe są uznawane za nieodpowiednie w leczeniu tego zakażenia.

Ponadto punkt ostrzeżeń charakterystyki produktu leczniczego wymienia obecnie jednoczesną oporność na fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, w przypadku metycylinoopornego gronkowca złocistego.

Zakażenia dróg moczowych

Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek

Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek, zostało przedstawione i zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich UE z wyjątkiem jednego, w którym zatwierdzono jedynie wskazanie w przypadku *ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek*.

Na podstawie analizy wszystkich obecnie dostępnych danych podmiot odpowiedzialny zaproponował zharmonizowanie brzmienia dla lewofloksacyny w tabletkach i w postaci roztworu dożylnego jako zalecanej w odmiedniczkowym zapaleniu nerek i powikłanych zakażeniach dróg moczowych z uwzględnieniem oficjalnych wskazówek odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych. Ponadto uzgodniono, że należy uwzględnić europejskie wytyczne, zgodnie z którymi chinolony są zalecane jako terapia pierwszego rzutu jedynie, gdy współczynnik oporności *E. coli* (odpowiedzialnej za 70–80% wszystkich zakażeń dróg moczowych wywoływanych przez bakterie Gram-ujemne) wynosi poniżej 10%. Dlatego w punkcie 4.4 charakterystyki produktu leczniczego dodano specjalne ostrzeżenie dotyczące schematu oporności na fluorochinolony u *E. coli*.

Niepowikłane zakażenia dróg moczowych

Wskazanie niepowikłane zakażenia dróg moczowych zostało zatwierdzone dla tabletek 250 mg lewofloksacyny we wszystkich państwach członkowskich z wyjątkiem trzech. Badaniem podstawowym było badanie LOFBO-UTI-060: wielośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie randomizowane w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności lewofloksacyny podawanej doustnie z lekiem Floxin (ofloksacyna) w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych u kobiet.

Badanie to obejmowało jedynie pacjentki z ostrym zapaleniem pęcherza moczowego, bez pacjentek z niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, chociaż może ono być objęte klasyfikacją „niepowikłanego zakażenia dróg moczowych”. Ponieważ niepowikłane zakażenia dróg moczowych jest definiowane jako występowanie epizodów ostrego zapalenia pęcherza moczowego i ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, podmiot odpowiedzialny zaproponował harmonizację tego wskazania jako „niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego”, aby lepiej odzwierciedlać populację pacjentów objęta badaniem. Uzgodniono odniesienie do punktu ostrzeżeń w odniesieniu do schematów oporności.

Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego

Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (lub „zapalenie gruczołu krokowego”) to wskazanie zatwierdzone dla lewofloksacyny we wszystkich państwach członkowskich z wyjątkiem dwóch. Badanie podstawowe to CAPSS-101, duże badanie rejestracyjne, które wykazało równoważność lewofloksacyny z cyprofloksacyną w przypadku dobrze udokumentowanego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego. Dane te zostały uzupełnione dwoma opublikowanymi badaniami.

To wskazanie jest zatwierdzone zarówno dla tabletek, jak i postaci dożylniej lewofloksacyny. Uzgodniona zharmonizowana charakterystyka produktu leczniczego dla bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego to: „Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego”.

Wąglik wziewny

To wskazanie było zatwierdzone tylko w jednym państwie członkowskim dla tabletek (profilaktyka po narażeniu oraz prowadzące do wyleczenia leczenie wąglika) i roztworu dożylnego (dla leczenia prowadzącego do wyleczenia) od 2001 r. zgodnie z zaleceniami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny przedstawił wszystkie dostępne dane dotyczące tego wskazania, czyli dane *in vitro*, dane niekliniczne, dane farmakokinetyczne i dane opublikowane przez amerykańską agencję Centers of Disease Control and Prevention (CDC, centrum ds. zapobiegania i kontroli chorób), oraz

zaproponował wskazane zharmonizowane. Ponieważ węglik zagraża życiu, zwłaszcza w przypadku zakażenia drogą wziewną, uzgodniono następujące zharmonizowane brzmienie wskazania:

Tabletki — *węglik wziewny: profilaktyka po narażeniu oraz prowadzące do wyleczenia leczenie węglika*

Roztwór dożylny — *węglik wziewny: leczenie prowadzące do wyleczenia*

Ponadto uzgodniono włączenie środków ostrożności dotyczących stosowania w przypadku leczenia węglika do punktu 4.4, aby dodać odniesienie do konsultacji z krajowymi i/lub międzynarodowymi dokumentami konsensusowymi.

Uzgodnione zharmonizowane wskazania terapeutyczne dla leku Tavanic, tabletek powlekanych 250 mg i 500 mg oraz roztworu do wlewów 5 mg/ml to:

Tavanic, tabletki powlekane, 250 mg i 500 mg

Lek Tavanic jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (zob. punkty 4.4 i 5.1):

- *ostre bakteryjne zapalenie zatok*
- *zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli*
- *pozaszpitalne zapalenie płuc*
- *powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich*

W przypadku wyżej wymienionych zakażeń lek Tavanic powinien być stosowany jedynie, gdy stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu tych zakażeń zostanie uznane za nieodpowiednie.

- *odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych (zob. punkt 4.4)*
- *przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego*
- *niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego (zob. punkt 4.4)*
- *węglik wziewny: profilaktyka po narażeniu oraz prowadzące do wyleczenia leczenie węglika (zob. punkt 4.4)*

Lek Tavanic może być także stosowany do końca przebiegu terapii u pacjentów, którzy wykazali poprawę podczas leczenia wstępnego za pomocą lewofloksacyny podawanej dożylnie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazówki dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Tavanic, roztwór do wlewów, 5 mg/ml

Lek Tavanic roztwór do wlewów jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (zob. punkty 4.4 i 5.1):

- *pozaszpitalne zapalenie płuc*
- *powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich*

W przypadku wyżej wymienionych zakażeń lek Tavanic powinien być stosowany jedynie, gdy stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych we wstępnym leczeniu tych zakażeń zostanie uznane za nieodpowiednie.

- *odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych (zob. punkt 4.4)*
- *przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego*
- *węglik wziewny: profilaktyka po narażeniu oraz prowadzące do wyleczenia leczenie węglika (zob. punkt 4.4)*

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wskazówki dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku większości zatwierdzonych wskazań dawkowanie zostało ogólnie zharmonizowane w praktycznie wszystkich państwach członkowskich. Podmiot odpowiedzialny zaproponował następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (tylko tabletki): 500 mg raz na dobę przez 10–14 dni leczenia;
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (tylko tabletki): 250–500 mg raz na dobę przez 7–10 dni;
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (tabletki i roztwór dożylny): 500 mg raz lub dwa razy na dobę przez 7–14 dni;
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych (tabletki i roztwór dożylny): 250–500 mg raz na dobę przez 7–10 dni;
- Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego (tylko tabletki): 250 mg raz na dobę przez 3 dni;
- Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (tabletki i roztwór dożylny): 500 mg przez 28 dni;
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (tabletki): 250 mg raz na dobę lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę przez od 7 do 14 dni;
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (roztwór dożylny): 500 mg dwa razy na dobę.

W tym punkcie nie wykryto żadnych innych rozbieżności pod względem szczególnych grup pacjentów: z zaburzeniami czynności nerek i/lub w podeszłym wieku.

Proponowana zharmonizowana niższa dawka 250 mg w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz powikłanego zakażenia skóry i tkanek miękkich została szerzej omówiona w kontekście profilu farmakokinetycznego/farmakokinetycznego lewofloksacyny, charakteru zakażenia oraz najbardziej prawdopodobnego przyczynowego czynnika bakteryjnego. Pod tym względem zauważono, że dawka 500 mg podawana raz na dobę drogą doustną w celu uzyskania szczytowego stężenia w osoczu (C_{max}) wynoszącego od 5 do 6 mg/l i współczynnika C_{max}/MIC 10–12 i AUC wynoszącego ok. 50 mg.h/l i odpowiadającego współczynnikowi AUC/MIC 50–100. Te stężenia zapewniają wystarczającą aktywność bakteriobójczą wobec szczepów bakterii o wrażliwości do 0,5–1 mg/l. Jest to adekwatne w przypadku większości chorób zakaźnych (dróg oddechowych i skóry) wymienionych we wskazaniach dla lewofloksacyny. Współczynnik C_{max}/MIC wynoszący 10 i współczynnik AUC/MIC wynoszący 100 zaleca się w literaturze jako zapewniające szybką aktywność bakteriobójczą. Dlatego dawka zalecana w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz powikłanego zakażenia skóry i tkanek miękkich zostały odpowiednio zmienione tj. usunięto dawkę 250 mg raz na dobę.

Uzgodniono dalsze zmiany dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku odmiedniczkowego zapalenia nerek i w przypadku niepowikłanych zakażeń dróg moczowych, aby były one zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r., zgodnie z którymi leczenie lewofloksacyną powinno trwać 7–10 dni w przypadku niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz 7–14 dni (podawanie dożylnie, a następnie ewentualnie przejście na podawanie doustne) w ciężkich przypadkach.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Rozbieżności w tym punkcie dotyczyły stosowania w trakcie ciąży i u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD) (rozbieżność w jednym państwie członkowskim). Uzgodniono, że stosowanie w trakcie ciąży zostanie zachowane w tym punkcie. W przypadku przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD) uzgodniono zachowanie tego przeciwwskazania w punkcie ostrzeżeń charakterystyki produktu leczniczego, co zostało wcześniej zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich z wyjątkiem jednego.

Ponadto ten punkt charakterystyki produktu leczniczego zaktualizowano, aby odzwierciedlał podstawowy profil bezpieczeństwa uzgodniony w kwietniu 2011 r. w rezultacie procedury współpracy w zakresie PSUR.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania

Istnieją rozbieżności między państwami członkowskimi w odniesieniu do poszczególnych akapitów tego punktu.

Uwzględniono podstawowy profil bezpieczeństwa, zatwierdzony jako rezultat procedury współpracy w zakresie PSUR sfinalizowanej dnia 1 kwietnia 2011 r. Główne różnice w tym punkcie zatwierdzone przez CHMP wymieniono poniżej.

Usunięto ostrzeżenie dotyczące pneumokokowego zapalenia płuc, ponieważ uznano, że jest objęte informacjami umieszczonymi w punkcie 4.1 mówiącym, że w takich przypadkach lewofloksacyna powinna być rozważana jedynie jako leczenie alternatywne. Ponadto usunięto informację na temat leczenia skojarzonego, które może być potrzebne w przypadku zakażeń szpitalnych spowodowanych przez *P. aeruginosa*, ponieważ uznano że nie powinna znajdować się w tym punkcie. Ponadto brzmienie jest mylące, ponieważ implikuje, że leczeniem standardowym jest monoterapia.

Dodano ostrzeżenie o konieczności adekwatnego rozpoznania ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli przed użyciem lewofloksacyny. Jak wspomniano powyżej, w tym punkcie umieszczono informację o oporności *E.coli* na fluorochinolon i konieczność uwzględnienia przez osobę przepisującą lokalnej oporności dominującej.

Środki ostrożności dotyczące stosowania w przypadku węglika wzięwnego przeniesiono z punktu 5.1 do tego punktu, aby ostrzec osoby przepisujące o konieczności skorzystania w tej sytuacji z dodatkowych wskazówek.

Zmieniono ostrzeżenie dotyczące zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna, aby poinformować, że ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u pacjentów otrzymujących dobowe dawki w wysokości 1000 mg. Ta poprawka opiera się na nowo przedstawionej analizie wykazującej, że osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na uraz ścięgna otrzymując w ciągu doby 1000 mg w porównaniu z 750 mg, na badaniach epidemiologicznych, dodatkowym ryzyku u pacjentów z niewydolnością nerek bez dostosowania dawki oraz na uwzględnieniu prawdopodobieństwa biologicznego zależnego od dawki cytotoksyczności fluorochinolonów; wyniki te sugerują, że dawki wynoszące 1000 mg na dobę stanowią dodatkowy czynnik ryzyka dla urazów ścięgna.

Zawarte w podstawowym profilu bezpieczeństwa ostrzeżenie dotyczące nasilenia chromania przestankowego poprawiono na podstawie zbiorczej analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny podczas procedury arbitrażowej. Ta analiza ujawniła możliwy związek z klasą fluorochinolonów, zwłaszcza związek stosowania lewofloksacyny i zaostrzenia chromania przestankowego, chociaż zgłaszana częstość tego zdarzenia pozostaje bardzo niska.

Proponowane zharmonizowane ostrzeżenie dotyczące niedoboru G-6-PD było wsparte dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny analizą dotyczącą wszystkich przypadków G6PD; nie uzyskano nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Zalecono monitorowanie przypadków niedokrwistości hemolitycznej u tych pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ostrzeżenie o ciężkich reakcjach pęcherzowych ze względu na ciężkość tych reakcji oraz fakt, że wypryski pęcherzowe zostały już umieszczone w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego.

Zharmonizowane ostrzeżenie dotyczące dysglikemii zostało zmienione w świetle niedawno zgłaszanych przypadków śpiączki hipoglikemicznej związanej z fluorochinolonami.

Ostrzeżenie dotyczące zapobiegania uczulaniu na światło zostało zrewidowane, aby zalecać ostrożność podczas leczenia i przez 48 godzin po przerwaniu leczenia.

Zharmonizowane ostrzeżenie dotyczące wydłużenia załamka QT zostało zmienione zgodnie z zaleceniami grupy roboczej CHMP ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii z dnia 16 kwietnia 2012 r. dotyczącymi fluorochinolonów i ryzyka wydłużenia załamka QT.

Ostrzeżenie dotyczące nadkażenia zostało zmienione zgodnie ze standardowym brzmieniem tego punktu umieszczanym w informacji o produkcie dla wszystkich środków przeciwbakteryjnych.

Ostrzeżenie dotyczące zaburzeń wątroby i dróg żółciowych zaktualizowano, aby uwzględniło bieżące dowody sugerujące związek przyczynowo-skutkowy między lewofloksacyną i hepatotoksycznością, która może mieć skutek śmiertelny. Dowód został dostarczony przez podmiot

odpowiedzialny i zawierał zbiorczą analizę wszystkich przypadków śmiertelnych z powodu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Ostrzeżenie w podpunkcie „Interferencja w badaniach laboratoryjnych” zostało zaktualizowane, aby obejmować zdanie dotyczące *M. tuberculosis*, które jest uważane za oznakowanie klasy i znajduje się w karcie danych podstawowych firmy (ang. *Company Core Data Sheet, CCDS*).

Z podmiotem odpowiedzialnym uzgodniono włączenie nowego ostrzeżenia dotyczącego potencjalnego występowania zaburzeń widzenia i informacji, że w takich przypadkach należy natychmiast skontaktować się z okulistą. Pod tym względem niedawno opublikowane badanie epidemiologiczne ujawniło zwiększone ryzyko (iloraz szans 4,5) wywoływania przez fluorochinolony odklejenia siatkówki.

Punkt 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ten punkt został zmieniony, aby wyraźnie informować, że leczenie za pomocą lewofloksacyny jest przeciwwskazane w trakcie karmienia piersią, i aby zawierać informacje na temat płodności zgodne z *Wytycznymi CHMP dotyczącymi oceny ryzyka produktów leczniczych w związku z płodnością człowieka i laktacją: Od danych do oznakowania opakowań* (ang. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling*), styczeń 2009 r.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

CHMP odnotował propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą harmonizacji tego punktu. Podczas harmonizacji wymienionych reakcji niepożądanych w krajowych kartach charakterystyki produktu leczniczego Tavanic uwzględniono podstawowy profil bezpieczeństwa. Wyjaśniono ogólny tekst na temat klasyfikacji częstości oraz reakcji niepożądanych uzyskanych w doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu i zredagowano częstość szeregu zdarzeń. Przeanalizowano metodę i ujęcie statystyczne wraz z dostarczonymi danymi i CHMP uznał szacowaną częstość za odpowiednią.

Podczas tej procedury dodano następujące nowe zdarzenia niepożądane:

- *śpiączka hipoglikemiczna* zgodnie z wersją 4 CCSI dla lewofloksacyny przedstawioną jako część PSUR 27;
- *łagodna hipotensja śródczaszkowa* zgodnie z niedawnymi zmianami oznakowania opakowań dokonanymi w USA w kwietniu 2012 r. dla lewofloksacyny. Te przypadki powinny być ściśle monitorowane i omówione dokładniej w kolejnych raportach PSUR.
- „*kołatanie*” i „*tachykardia komorowa mogąca powodować zatrzymanie akcji serca*” poparte przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny danymi uzyskanymi z badań klinicznych oraz danymi z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu;
- *zerwanie więzadła* zgodnie z analizą przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny, gdzie w niektórych przypadkach zidentyfikowano możliwy związek przyczynowo-skutkowy bez alternatywnych wyjaśnień w połączeniu z prawdopodobieństwem biologicznym.

Ponadto informacje o toksyczności wobec wątroby uzupełniono, aby odnieść się do zgłaszanych przypadków żółtaczk i ciężkiego uszkodzenia wątroby spowodowanych lewofloksacyną, w tym przypadków *śmiertelnej* ostrej niewydolności wątroby, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami zasadniczymi.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

CHMP odnotował propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą tego punktu i zgodził się na szereg poprawek. W szczególności zredagowano tabelę wartości granicznych Europejskiego Komitetu Badań Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Usunięto gatunki *bakteroidów* innych niż *B. fragilis* ze względu na naturalną pośrednią wrażliwość na lewofloksacynę. Informacje EUCAST dostosowano do bieżących zaleceń EUCAST. Podsumowując CHMP przyjął zharmonizowane brzmienie punktu 5.1

Inne punkty charakterystyki produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny poproszono o ocenę wszystkich innych punktów charakterystyk produktu leczniczego zatwierdzonych w drodze procedur krajowych; podmiot odpowiedzialny zasugerował odpowiednie zmiany w tekście, gdzie występują rozbieżności, a w niektórych przypadkach streścił

informacje już włączone do tych punktów (np. w punkcie 5.2 streszczono informacje na temat dystrybucji tkankowej).

Ulotka dla pacjenta

W następstwie wszystkich zmianach w charakterystyce produktu leczniczego wprowadzono także kilka odpowiednich zmian w ulotce dla pacjenta. Ostatecznie brzmienie ulotki dla pacjenta zostało zatwierdzone przez CHMP. Rozważając zakres harmonizacji ulotki dla pacjenta uzgodniono przeprowadzenie testu czytelności po przyjęciu niniejszej procedury arbitrażowej.

JAKOŚĆ – MODUŁ 3

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję harmonizacji modułu jakości. Informacje na temat opracowywania, wytwarzania i kontroli tabletek powlekanych i roztworu do wlewów zostały przedstawione w zadowalający sposób. Wyniki przeprowadzonych testów wskazują zadowalającą spójność i jednorodność istotnych cech jakości produktu, co z kolei prowadzi do wniosku, że produkty powinny wykazywać się zadowalającą i jednorodną skutecznością kliniczną.

Na podstawie przeglądu danych CHMP przyjął zharmonizowany moduł 3.

Podstawy do zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji i odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego, oraz po dyskusji Komitetu, CHMP przyjął zharmonizowane zbiory informacji o produkcie dla tabletek powlekanych i roztworu do wlewów Tavanic i nazw produktów związanych, uwzględniając postacie farmaceutyczne. W szczególności zharmonizowano wskazania i związane z nimi zalecenia dotyczące dawkowania.

Przyjęto także zharmonizowany moduł 3. Na podstawie powyższych argumentów CHMP uznał stosunek korzyści/ryzyka leku Tavanic i nazw produktów związanych za korzystny, a zharmonizowane dokumenty informacji o produkcie za dopuszczalne.

Zważywszy, że

- Komitet przeprowadził procedurę arbitrażową zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył zidentyfikowane rozbieżności dotyczące leku Tavanic i nazw produktów związanych dotyczące wskazań do stosowania, dawkowania i sposobu podawania oraz pozostałych punktów charakterystyki produktu leczniczego;
- Komitet przeanalizował dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny, pochodzące z istniejących badań klinicznych, danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i opublikowanej literatury, usprawiedliwiającej proponowaną harmonizację informacji o produkcie;
- Komitet zatwierdził harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne;

CHMP zalecił zmianę warunków dopuszczenia do obrotu dla produktu Tavanic i nazw produktów związanych (zob. aneks I), dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III.