

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Tavanic și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Tavanic (levofloxacin) este un medicament antibacterian de sinteză din clasa fluorochinolonelor și este enantiomerul S(-) al substanței racemice ofloxacină. Fiind un medicament antibacterian din grupa fluorochinolonelor, levofloxacinul inhibă sinteza ADN acționând asupra complexului ADN/ADN-girază și a topoizomerazei IV.

Levofloxacin are un spectru antibacterian larg *in vitro* care include organisme gram-pozitive, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, indiferent de fenotipul de rezistență, *Staphylococcus aureus* și *Streptococci spp.* sensibile la metilicilină, bacterii gram-negativă cu creștere dificilă, cum ar fi *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* și *Enterobacteriaceae*, cum ar fi *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.*, precum și organismele responsabile pentru infecții atipice, cum sunt *Legionella*, *Mycoplasma* și *Chlamydophila*. În consecință, levofloxacin este activ împotriva unei game diverse de agenți patogeni comuni care determină sinuzite, exacerbarea acută a bronșitei cronice, pneumonie comunitară, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii și ale țesuturilor moi.

În prezent, levofloxacin este indicat în cazul adulților pentru tratarea infecțiilor căilor respiratorii, infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi, infecțiilor tractului urinar, cu complicații sau fără complicații și a prostatitei bacteriene cronice. Levofloxacin este indicat, de asemenea, în câteva indicații atipice cum sunt urosepsis, infecții digestive și hepatobiliare, tratamentul curativ al antraxului și pneumonia dobândită în spital. În cursul acestei proceduri de armonizare, deținătorul autorizației de punere pe piață a susținut indicațiile pentru infecțiile căilor respiratorii (limitat), infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, infecțiile tractului urinar, complicate și necomplicate, prostatita bacteriană cronică și pentru tratamentul antraxului.

La nivel mondial, levofloxacin a fost aprobat pentru prima dată în 1993 în Japonia, urmată, în 1996, de Statele Unite. În Uniunea Europeană aprobarea levofloxacin a fost acordată pentru prima dată în 1997 în Regatul Unit, urmat de alte unsprezece state membre (SM): Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Țările de Jos, Portugalia și Spania, prin procedura de recunoaștere reciprocă (PRR), având Regatul Unit drept stat membru de referință. Tavanic este, de asemenea, aprobat la nivel național în alte treisprezece state membre: Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Estonia, Franța, Grecia, Ungaria, Lituania, Malta, Polonia, Slovacia, Slovenia și Suedia.

Tavanic este disponibil sub formă de comprimate filmate (250 mg și 500 mg) și de soluție perfuzabilă (5 mg/ml în forma de prezentare 250 mg/50 ml și 500 mg/100 ml). În unele state membre a fost aprobat sub formă de comprimate filmate cu concentrația de 750 mg și de soluție perfuzabilă de 750 mg/150 ml. Această concentrație și formă de prezentare s-a făcut în legătură cu indicația pentru pneumonia dobândită în spital, pe care deținătorul autorizației de punere pe piață nu a solicitat-o în cadrul acestei proceduri de armonizare. În cursul acestei proceduri de sesizare, deținătorul autorizației de punere pe piață a retras în mod voluntar autorizația de punere pe piață pentru comprimatele filmate de 750 mg și a modificat condițiile autorizației de punere pe piață pentru soluția perfuzabilă în sensul eliminării formei de prezentare de 150 ml. Astfel, rezultatul acestei proceduri de sesizare nu include nicio evaluare a levofloxacin 750 mg.

Din cauza amestecului de proceduri de recunoaștere reciprocă și autorizații de punere pe piață acordate la nivel național, au fost identificate o serie de informații divergente în informațiile referitoare la produs pentru Tavanic. Astfel, Tavanic a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea informațiilor referitoare la produs, elaborată de CMD(h) în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Din cauza deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produsului anterior menționat (și a denumirilor asociate ale acestuia), Comisia Europeană a înaintat secretariatului CHMP/EMA o notificare a sesizării oficiale, în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru a rezolva divergențele dintre informațiile referitoare la produsele autorizate la nivel național și a armoniza astfel informațiile divergente referitoare la produse la nivelul întregii Uniuni Europene.

Armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului a ținut cont de toate ghidurile terapeutice și cu caracter de reglementare din Uniunea Europeană. Propunerea prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață a reflectat ultimele informații științifice, inclusiv Informațiile esențiale privind siguranța (armonizarea secțiunilor referitoare la siguranță din rezumatul caracteristicilor produsului: 4.3-4.9) convenite în aprilie 2011 drept rezultat al repartizării sarcinilor prevăzute în RPAS, al evaluărilor recente privind siguranța fluorochinolonei și al noilor date la nivel mondial privind siguranța fluorochinolonei.

În continuare sunt rezumate principalele puncte discutate pentru armonizarea diferitelor secțiuni ale RCP.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Infecții ale căilor respiratorii

Levofloxacin este aprobat pentru trei dintre cele mai frecvente indicații ale infecțiilor căilor respiratorii: sinuzite bacteriene acute, exacerbarea acută a bronșitei cronice și pneumonia comunitară. Cei mai importanți agenți patogeni în aceste indicații sunt *S. pneumoniae*, *H. influenzae* în asociere cu bacterii intracelulare/atipice pentru pneumonia comunitară. Pneumonia dobândită în spital este, de asemenea, o infecție a căilor respiratorii pentru care levofloxacin a fost aprobat în două state membre și a cărei menținere nu este urmărită de deținătorul autorizației de punere pe piață, astfel cum se prezintă succint mai jos.

Sinuzită bacteriană acută

Această indicație este aprobată pentru levofloxacin comprimate în toate statele membre identificate anterior prin intermediul procedurii naționale sau al procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR), cu excepția unui stat membru.

Toate PRR pentru RCP enumeră „sinuzita bacteriană acută” la punctul referitor la indicații, fiind totodată specificat „(diagnosticată adecvat în conformitate cu ghidurile naționale și/sau locale cu privire la tratamentul infecțiilor căilor respiratorii)”. Această indicație se bazează pe trei studii pivot, aprobate la nivelul Uniunii Europene din 1997. Obiecțiile majore care au împiedicat acordarea acestei indicații în unul dintre statele membre au fost reprezentate de criteriile radiologice pentru confirmarea diagnosticului clinic de sinuzită, care nu erau clar definite în unul dintre studii.

De atunci, deținătorul autorizației de punere pe piață a mai efectuat cinci studii. În practica clinică, antibioticele prescrise cel mai frecvent pentru sinuzite sunt betalactamii (amoxicilină, cu sau fără acid clavulanic, cefalosporine, formă orală, de generația a doua și a treia), macrolide și fluorochinolone antipneumococice. Totuși, în multe țări, rolul macrolidelor a scăzut dramatic datorită nivelului ridicat al rezistenței la acestea al *S. pneumoniae*. De obicei, ghidurile actuale de tratament recomandă fluorochinolone antipneumococice pentru sinuzita bacteriană severă sau în caz de eșec al tratamentului anterior sau pentru infecții care implică pneumococi rezistenți.

Pe baza datelor disponibile în prezent, ținând cont de ghidurile de tratament actuale și având în vedere, de asemenea, formularea curentă a RCP pentru alte fluorochinolone cu privire la această indicație, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarea formulare limitativă:

Sinuzita bacteriană acută (diagnosticată adecvat în conformitate cu ghidurile naționale și/sau locale pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii) în cazuri severe cu riscuri de complicații (cum ar fi sinuzitele frontale, sfenoidale, etmoidale sau parasinuzitele) sau în cazul rezistenței bacteriene, cunoscute sau suspectate, la clasele de antiinfecțioase utilizate în mod frecvent (în conformitate cu istoricul pacienților sau cu datele privind rezistența de la nivel național/regional) sau dacă tratamentul antiinfecțios anterior a eșuat.

Un argument de ordin general de care trebuie să se țină cont este acela că sinuzita bacteriană acută este, în general, o infecție moderată asociată cu rate mari (90%) de vindecare spontană. Datorită ratelor mari de vindecare spontană în acest tip de infecție, datele care indică superioritatea față de

placebo sau față de comparatori în cazuri mai severe de sinuzită bacteriană acută sunt considerate ca fiind o cerință necesară pentru a prevala față de riscurile sporite și pentru a menține în echilibru beneficiile și riscurile numai în cazurile în care betalactamii, doxiciclina sau macrolidele nu pot fi utilizate dintr-un motiv oarecare sau dacă administrarea acestora nu a avut efect. Studiile menționate anterior nu permit depășirea acestei probleme deoarece nu au fost efectuate studii controlate cu placebo. Comitetul a reținut că, pentru un alt medicament din grupa fluorochinolonei, un studiu controlat cu placebo nu a reușit să arate superioritatea față de placebo din punct de vedere al răspunsului clinic.

În consecință, pe baza datelor privind eficacitatea pentru sinuzita bacteriană acută furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață, a considerațiilor farmacocinetice/farmacodinamice și a profilului de risc sporit al levofloxacin, s-a convenit că formularea pentru indicația sinuzită bacteriană acută trebuie să fie în concordanță cu formularea aprobată pentru alte medicamente din grupa fluorochinolonei.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord că Tavanic sub formă de comprimate filmate este indicat în tratamentul sinuzitei bacteriene acute la adulți numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

Exacerbarea acută a bronșitei cronice

Această indicație a fost aprobată pentru levofloxacin comprimate în toate statele membre identificate anterior prin intermediul procedurii naționale sau al procedurii de recunoaștere reciprocă. Această indicație a fost confirmată de trei studii pivot. Au devenit disponibile nouă studii suplimentare (și o reexaminare a datelor din studiile pentru autorizare). Levofloxacin a fost studiat în cadrul studiilor clinice extinse, controlate cu un comparator activ, referitoare la exacerbarea acută a bronșitei cronice, dar nu s-a efectuat niciun studiu controlat cu placebo. Deși levofloxacin nu este considerat medicament de primă intenție pentru tratamentul exacerbării acute a bronșitei cronice, acesta este recomandat ca una dintre alternativele posibile de tratament în cazul exacerbărilor frecvente și în cazul bolii pulmonare obstructive cronice severe. Betalactamii, macrolidele și fluorochinolonele sunt antibioticele utilizate cel mai frecvent pentru tratamentul exacerbării acute a bronșitei cronice. Fluorochinolonele sunt utile în special în cazuri severe datorită faptului că acestea acoperă organismele gram-negative, precum și pe cele mai frecvente *H. influenzae* și *S. pneumoniae*.

Ghidul European al Respiratory Society (Societatea Europeană pentru Afecțiuni Respiratorii) (ERS, 2005) propune levofloxacin drept antibiotic alternativ pentru gestionarea exacerbării acute a bronșitei cronice, fără factori de risc pentru *P. aeruginosa*, atât în spitale, cât și în comunitate. În această situație, „alternativa” este definită ca: spre a fi utilizat în cazul hipersensibilității la un medicament preferat sau a prevalenței extinse a rezistenței clinice relevante la populația care este tratată.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase) (ESCMID) aprobă „Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections (Ghidul pentru gestionarea infecțiilor căilor respiratorii inferioare la adulți)” care consacră chinolonele drept variantă terapeutică în cazul rezistenței pneumococice relevante clinic la amoxicilină și la tetraciline sau al intoleranței majore.

Pe baza datelor disponibile în prezent, ținând cont de ghidurile de tratament actuale și având în vedere, de asemenea, formularea curentă a RCP pentru alte fluorochinolone cu privire la această indicație, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarea formulare limitativă:

Exacerbările bacteriene acute ale bronșitei cronice (diagnosticată adecvat în conformitate cu ghidurile naționale și/sau locale pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii) în cazul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică severă preexistentă și/sau cu alți factori de risc sau, în cazul rezistenței bacteriene, cunoscute sau suspectate, la clasele de antiinfecțioase utilizate în mod frecvent (în conformitate cu istoricul pacienților sau cu datele privind rezistența de la nivel național/regional) sau dacă tratamentul antiinfecțios anterior a eșuat.

S-a considerat că formularea indicației armonizate propuse reflectă mai bine recomandările de tratament curente la nivel general european. Totuși, având în vedere faptul că exacerbarea acută a

bronșitei cronice poate fi o infecție mai puțin severă, cu rate mari de remisiune spontană și în care bacteriile pot fi identificate numai în 50% din totalul exacerbărilor și pentru a reflecta mai bine ghidurile curente de tratament, deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord ca următoarea formulare să fie armonizată la nivelul Uniunii Europene:

Tavanic sub formă de comprimate filmate este indicat în tratamentul exacerbării acute a bronșitei cronice la adulți numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

Pneumonia comunitară

Această indicație a fost aprobată în toate statele membre pe baza a patru studii pivot. Indicația privind pneumonia comunitară este aprobată atât pentru levofloxacin în forma farmaceutică comprimate, cât și pentru cea cu administrare intravenoasă. De la acordarea acestei indicații în Uniunea Europeană au devenit disponibile douăzeci și două de studii suplimentare, inclusiv patru studii clinice recente ale levofloxacin utilizat drept comparator *versus* tigeciclină (două studii), doxiciclină (un studiu) și nemonoxacin (un studiu). Pe ansamblu, levofloxacin s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficient ca celelalte tratamente recomandate ca opțiuni de primă linie, de exemplu ceftriaxonă cu administrare intravenoasă și/sau cefuroximă axetil cu administrare orală plus macrolide și, de asemenea, pentru asocierea amoxicilină/acid clavulanic.

Tratamentul antibiotic este indicat și, de obicei, începe în mod empiric, acoperind organisme tipice cu sau fără organisme atipice. Tratamentul antibiotic poate fi modificat ulterior ținând cont de rezultatele culturilor și de răspunsul clinic. De obicei, pacienții cu pneumonie comunitară a căror boală este moderată până la severă sunt internați. Betalactamii, macrolidele și fluorochinolonele antipneumococice sunt antibioticele cel mai frecvent utilizate pentru tratamentul pneumoniei comunitare, în monoterapie sau în asociere, în funcție de riscurile prezentate de pacient și de severitate.

Ghidurile pentru pneumonia comunitară sunt mai complexe decât cele pentru alte infecții respiratorii, întrucât acestea țin cont de o serie de criterii cum sunt vârsta și/sau comorbiditățile, severitatea bolii și gestionarea pacienților spitalizați sau în sistem ambulatoriu. În ghidurile europene levofloxacin este recomandat ca antibiotic alternativ, cu posibilitatea utilizării drept medicament de primă linie în țările cu un înalt nivel de rezistență clinică relevantă la medicamentele de primă linie.

Pentru a defini mai concis rolul levofloxacin în această indicație, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus inițial următoarea formulare armonizată pentru comprimate și soluția pentru uz intravenos.

Pneumonia comunitară la pacienții cu factori de risc suplimentari sau care necesită spitalizare sau în cazul rezistenței bacteriene, cunoscute sau suspectate, la clasele de antiinfecțioase utilizate în mod frecvent (în conformitate cu istoricul pacienților sau cu datele privind rezistența de la nivel național/regional) sau dacă tratamentul antiinfecțios anterior a eșuat.

Această propunere pentru o indicație limitată este în conformitate cu ghidurile de tratament existente în Uniunea Europeană de a nu recomanda în general fluorochinolonele ca opțiune de tratament de primă linie. Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord că formularea armonizată pentru levofloxacin trebuie să fie, de asemenea, în conformitate cu formularea pentru celelalte fluorochinolone. În consecință, s-a convenit ca în RCP să se reflecte, atât pentru comprimate, cât și pentru soluția pentru uz intravenos, faptul că Tavanic este indicat în tratamentul pneumoniei comunitare la adulți numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi

Această indicație a fost aprobată în toate statele membre atât pentru forma farmaceutică comprimate, cât și pentru cea cu administrare intravenoasă, cu excepția unui singur stat membru. Această indicație nu a fost aprobată într-un stat membru datorită faptului că studiile pivot (cinci studii) nu utilizează un

comparator convențional, considerându-se, de asemenea, că în cazul infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi fără complicații utilizarea fluorochinolonei nu este adecvată, iar rezultatele în cazul infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi cu complicații nu au favorizat în mod clar levofloxacin.

S-a reținut faptul că fluorochinolonele, inclusiv levofloxacin, nu sunt recunoscute drept tratament de referință pentru stafilococi și streptococi. Referința principală pentru acești patogeni rămâne penicilina (cu excepția SAMR - *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent). Totuși, majoritatea izolatelor SAMR sunt rezistente la levofloxacin. Ținând cont de aceste considerații și de faptul că numărul limitat de ghiduri disponibile recomandă în prezent fluorochinolonele numai pentru afecțiuni specifice și complicate, de exemplu infecții polimicrobiene care implică organisme gram-negative, deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord să modifice propunerea inițială („*Infecții ale pielii și țesuturilor moi când medicamentele antibacteriene recomandate în mod obișnuit nu sunt considerate adecvate pentru tratamentul acestor infecții*”) pentru a reflecta practica curentă, și anume că levofloxacin ar trebui *indicat numai ca alternativă (respectiv ca tratament secundar) pentru infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi când medicamentele antibacteriene recomandate nu sunt considerate adecvate pentru tratarea acestor infecții.*

În plus, punctul referitor la avertismente din RCP se referă acum la rezistența concomitentă a fluorochinolonei, inclusiv a levofloxacinului, la SAMR.

Infecții ale tractului urinar

Infecții complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrite

Infecțiile complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefritele, au fost supuse spre examinare și aprobate în toate statele membre ale Uniunii Europene cu excepția unuia, în care a fost aprobată numai indicația pentru *pielonefrite acute*.

Pe baza analizei tuturor datelor disponibile în prezent, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus să armonizeze formularea pentru levofloxacin, în formele farmaceutice comprimate și soluție de uz intravenos, spre a fi recomandate în cazul pielonefritelor și al infecțiilor complicate ale tractului urinar, ținându-se cont de ghidul oficial cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. S-a mai convenit că trebuie ținut cont de ghidurile europene în care fluorochinolonele sunt recomandate ca tratament de primă linie numai dacă rata de rezistență la *E. coli* (responsabilă pentru 70-80% dintre infecțiile tractului urinar cauzate de bacterii gram-negative) este sub 10%. În consecință, la punctul 4.4 din RCP este inclus un avertisment pentru modelul de rezistență a *E. coli* la fluorochinolone.

Infecții necomplicate ale tractului urinar

Indicația pentru infecțiile necomplicate ale tractului urinar a fost aprobată pentru comprimatele de levofloxacin de 250 mg în toate statele membre, cu excepția a trei state membre. Studiul pivot a fost studiul LOFBO-UTI-060: Un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat pentru compararea siguranței și a eficacității levofloxacinului cu administrare orală cu cea a Floxin (ofloxacin) în tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar la femei.

Acest studiu a inclus numai pacienți cu cistite acute, nu și pielonefrite necomplicate, chiar dacă acestea ar putea fi incluse în clasificarea „infecțiilor necomplicate ale tractului urinar”. Întrucât infecțiile necomplicate ale tractului urinar sunt definite ca prezența episodică a cistitei acute și a pielonefritelor acute, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus armonizarea acestei indicații pentru „cistita necomplicată” pentru a reflecta mai bine populația de pacienți inclusă în studiu. S-a convenit asupra unei trimiteri la secțiunile referitoare la avertismente cu privire la modelele de rezistență.

Prostatită bacteriană cronică

Prostatita bacteriană cronică (sau „prostatita”) este o indicație aprobată pentru levofloxacin în toate statele membre, cu excepția a două dintre acestea. Studiul pivot a fost CAPSS-101, un studiu amplu pentru înregistrare care a indicat levofloxacin ca fiind echivalent ciprofloxacinului în cazul prostatitelor bacteriene cronice bine documentate, iar de atunci aceste date au fost completate cu două studii

publicate.

Această indicație este aprobată atât pentru levofloxacin în forma farmaceutică comprimate, cât și pentru cea cu administrare intravenoasă. Formularea armonizată a RCP convenită pentru indicația prostatită a fost: „Prostatită bacteriană cronică”.

Antrax prin inhalare

Această indicație a fost aprobată, începând cu 2001, în conformitate cu recomandările naționale, numai într-un stat membru atât pentru forma farmaceutică comprimate (pentru profilaxia după expunere și tratamentul curativ al antraxului), cât și pentru soluția de uz intravenos (pentru tratamentul curativ). Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat toate datele disponibile pentru această indicație, adică date *in vitro*, date non-clinice, date farmacocinetice și date publicate de Centrele de control și prevenire a bolilor din SUA (CDC) și a propus o indicație armonizată. Deoarece antraxul pune în pericol viața, mai ales când calea de infectare este reprezentată de inhalare, s-a convenit asupra următoarei formulări armonizate pentru:

Comprimate – *Antrax prin inhalare: profilaxie după expunere și tratament curativ*
Soluție de uz intravenos – *Antrax prin inhalare: tratament curativ*

În plus, s-a convenit ca, la punctul 4.4, să fie incluse precauții în utilizare în cazul tratamentului pentru antrax cu scopul de a îngloba trimiterea la consultarea documentelor de consens naționale și/sau internaționale.

Indicațiile terapeutice armonizate care au fost convenite pentru Tavanic comprimate filmate de 250 mg și 500 mg și soluție perfuzabilă 5 mg/ml, sunt

Tavanic comprimate filmate de 250 mg și 500 mg

Tavanic este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi punctele 4.4 și 5.1):

- *Sinuzită bacteriană acută*
- *Exacerbări acute ale bronșitei cronice*
- *Pneumonie comunitară*
- *Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi*

Pentru infecțiile menționate anterior, Tavanic trebuie utilizat numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

- *Pielonefrite și infecții complicate ale tractului urinar (vezi punctul 4.4)*
- *Prostatită bacteriană cronică*
- *Cistite necomplicate (vezi punctul 4.4)*
- *Antrax prin inhalare: profilaxie după expunere și tratament curativ (vezi punctul 4.4)*

Tavanic poate fi utilizat, de asemenea, pentru a veni în completarea unui ciclu de tratament în cazul pacienților care au prezentat ameliorări în cursul tratamentului inițial cu levofloxacin administrat intravenos.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Tavanic soluție perfuzabilă, 5 mg/ml

Tavanic soluție perfuzabilă este indicat la adulți pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi punctele 4.4 și 5.1):

- *Pneumonie comunitară*

- *Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi*

Pentru infecțiile menționate anterior, Tavanic trebuie utilizat numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea medicamentelor antibacteriene care sunt recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al acestor infecții.

- *Pielonefrite și infecții complicate ale tractului urinar (vezi punctul 4.4)*
- *Prostatită bacteriană cronică*
- *Antrax prin inhalare: profilaxie după expunere și tratament curativ (vezi punctul 4.4)*

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Pentru majoritatea indicațiilor aprobate - practic doza a fost în general armonizată în toate statele membre - deținătorul autorizației de punere pe piață a propus următoarele recomandări privind dozajul:

- Sinuzită bacteriană acută (numai comprimate): 500 mg o dată pe zi timp de 10-14 zile de tratament;
- Exacerbare acută a bronșitei cronice (numai comprimate): 250–500 mg o dată pe zi timp de 7-10 zile;
- Pneumonie comunitară (comprimate și soluție de uz intravenos): 500 mg o dată sau de două ori pe zi timp de 7-14 zile;
- Pielonefrită și infecții complicate ale tractului urinar (comprimate și soluție cu administrare intravenoasă): 250-500 mg o dată pe zi timp de 7-10 zile;
- Cistite necomplicate (numai comprimate): 250 mg o dată pe zi timp de 3 zile;
- Prostatită bacteriană cronică (comprimate și soluție de uz intravenos): 500 mg timp de 28 de zile;
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (comprimate): 250 mg o dată pe zi sau 500 mg o dată sau de două ori pe zi timp de 7-14 zile;
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi (soluție de uz intravenos): 500 mg de două ori pe zi;

În această secțiune nu au fost identificate alte discrepanțe cu privire la grupe speciale de pacienți: pacienți cu insuficiență renală și/sau vârstnici.

Dozajul armonizat mai mic, de 250 mg, propus pentru exacerbarea acută a bronșitei cronice și pentru infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi, a fost discutat în continuare ținându-se cont de profilul farmacocinetic/farmacodinamic al levofloxacin, de natura infecției și de agentul causal bacterian cel mai probabil. Din acest punct de vedere, s-a reținut faptul că doza de 500 mg administrată o dată pe zi, pe cale orală, permite atingerea unei concentrații plasmatice maxime (C_{max}) de 5-6 mg/l și un raport concentrație plasmatică maximă/concentrație minimă inhibitorie (C_{max}/C_{MI}) de 10-12 și ASC de aproximativ 50 mgh/l care corespunde unui raport ASC/C_{MI} de 50-100. Aceste concentrații furnizează activitate bactericidă suficientă asupra tulpinilor bacteriene, cu un nivel de sensibilitate de 0,5-1 mg/l. Această sensibilitate este adecvată pentru majoritatea bolilor infecțioase (respiratorii și de piele) enumerate în indicațiile levofloxacinului. Raportul C_{max}/C_{MI} de 10 și un raport ASC/C_{MI} de 100 sunt recomandate în literatura de specialitate ca reprezentând o activitate bactericidă rapidă. În consecință, doza recomandată pentru exacerbările acute ale bronșitei cronice și pentru infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi a fost modificată corespunzător, adică doza de 250 mg o dată pe zi a fost ștearsă.

Au fost convenite și alte modificări cu privire la durata tratamentului pentru pielonefrite și pentru infecții complicate ale tractului urinar, pentru a fi în conformitate cu recomandările din ghidurile din 2010 ale Asociației Europene de Urologie (EAU) pentru durata tratamentului cu levofloxacin de 7-10 zile, pentru pielonefritele acute necomplicate și de 7-14 zile (administrare intravenoasă urmată de posibila trecere la administrarea orală) pentru cazurile severe (Ghidurile EAU 2010).

Punctul 4.3 – Contraindicații

Discrepanțele din această secțiune se refereau la utilizarea în timpul sarcinii și în cazul pacienților cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD) (divergență într-un stat membru). S-a convenit asupra menținerii utilizării în timpul sarcinii în această secțiune. În ceea ce privește contraindicațiile în cazul pacienților cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD), s-a convenit menținerea acestei contraindicații relative la punctul referitor la avertismentele din RCP, întrucât acesta a fost aprobat în toate statele membre, cu excepția unuia.

În plus, această secțiune din RCP a fost actualizată pentru a reflecta profilul de siguranță de bază convenit în aprilie 2011 drept rezultat al procedurii de repartizare a sarcinilor din RPAS.

Punctul 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Între statele membre există diferențe cu privire la alineatele separate din această secțiune.

S-a ținut cont de profilul de siguranță de bază (CSP) aprobat ca rezultat al procedurii de repartizare a sarcinilor prevăzute în RPAS finalizat la 1 aprilie 2011. Diferențele principale din această secțiune, acceptate de CHMP, sunt enumerate mai jos.

Avertismentul cu privire la pneumonia pneumococică a fost șters întrucât s-a considerat că acesta este acoperit de informațiile incluse în punctul 4.1, și anume că levofloxacin ar trebui considerat numai ca tratament alternativ în astfel de cazuri. În plus, informațiile cu privire la tratamentul asociat care poate fi necesar în cazul infecțiilor nosocomiale datorate *P. aeruginosa* a fost șters întrucât nu se consideră adecvată includerea sa în această secțiune. Mai mult, formularea induce în eroare deoarece sugerează faptul că tratamentul standard este monoterapia.

Se adaugă un avertisment cu privire la necesitatea existenței unui diagnostic adecvat de sinuzită bacteriană acută și de exacerbare acută a bronșitei cronice înainte de utilizarea levofloxacinului. Așa cum s-a menționat mai sus, în această secțiune au fost incluse rezistența *E. coli* la fluoroquinolonă și necesitatea ca medicii care prescriu rețete să țină cont de prevalența rezistenței la nivel local.

Precauția de utilizare în cazul inhalării de antrax a fost mutată din punctul 5.1 la acest punct pentru a avertiza medicii care prescriu rețete asupra necesității ca, în această situație, să apeleze la ghiduri suplimentare.

Avertismentul referitor la tendinite și la ruptura de tendon a fost modificat pentru a menționa faptul că riscul de tendinite și de ruptură de tendon este crescut la pacienții cărora li se administrează doze zilnice de 1 000 mg. Această modificare se bazează pe o analiză prezentată recent care indică faptul că persoanele în vârstă sunt mai vulnerabile la leziuni ale tendoanelor dacă li s-a administrat 1 000 mg zilnic, în comparație cu 750 mg, pe studiile epidemiologice, pe riscul suplimentar la pacienții cu insuficiență renală fără ajustarea dozei și pe considerarea plauzibilității biologice a citotoxicității dependente de doză a fluorochinolonelor, toate aceste constatări sugerând faptul că dozajele zilnice de 1 000 mg reprezintă un factor de risc suplimentar pentru leziunile tendoanelor.

Avertismentul referitor la exacerbarea miasteniei gravis inclus în CSP a fost revizuit pe baza evaluărilor cumulate privind siguranța prezentate, în cursul acestei proceduri de sesizare, de către deținătorul autorizației de punere pe piață. Această evaluare a indicat posibila asociere în cadrul clasei fluorochinolonelor, în mod specific utilizarea levofloxacin și exacerbarea miasteniei gravis, deși rata de raportare pentru acest eveniment rămâne extrem de scăzută.

Avertismentul armonizat propus pentru deficitul de G6PD a fost susținut de o evaluare referitoare la toate cazurile de G6PD, furnizată de deținătorul autorizației de punere pe piață și nu a fost identificată nicio informație nouă privind siguranța. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cazurilor de anemie hemolitică.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus un avertisment referitor la reacții pustuloase severe, datorită gravității acestor reacții și ținând cont de faptul că erupțiile pustuloase fuseseră deja incluse la punctul 4.8 din RCP.

Avertismentul armonizat referitor la disglucemie a fost modificat având în vedere cazurile de comă hipoglicemică cu medicamente fluorochinolone raportate recent.

Avertismentul referitor la prevenirea fotosensibilității a fost revizuit pentru a recomanda în continuare precauții în timpul tratamentului și timp de 48 de ore după întreruperea tratamentului.

Avertismentul armonizat referitor la prelungirea intervalului QT a fost modificat în conformitate cu recomandările actualizate ale grupului de lucru CHMP pentru farmacovigilență, din data de 16 aprilie 2012, cu privire la fluorochinolone și riscul de prelungire a intervalului QT.

Avertismentul referitor la suprainfecțare a fost modificat în conformitate cu formularea standard de la acest punct inclusă în informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele antibacteriene.

Avertismentul referitor la afecțiunile hepatobiliare a fost actualizat pentru a reflecta dovezile recente care sugerează o relație cauzală între levofloxacin și hepatotoxicitate care se poate finaliza cu deces. Dovezile au fost furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață și includ o analiză cumulată a tuturor cazurilor de deces provocat de afecțiunile hepatobiliare.

Avertismentul de la subtitlul „Interferența cu analizele de laborator” a fost actualizat pentru a include în principal propoziția referitoare la *M. tuberculosis*, care este considerată clasă de etichetare și care este inclusă în fișa tehnică de bază a societății (CCDS).

Deținătorul autorizației de punere pe piață a fost de acord cu includerea unui nou avertisment referitor la posibilitatea apariției unor tulburări de vedere și la faptul că în astfel de cazuri trebuie consultat imediat un oftalmolog. Din acest punct de vedere, un studiu recent publicat a scos în evidență un risc crescut al fluorochinolonei pentru dezlipirea de retină (raport al cotelor de 4,5).

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Această secțiune a fost modificată suplimentar pentru a menționa în mod clar faptul că tratamentul cu levofloxacin este contraindicat în timpul alăptării și pentru a include informații referitoare la fertilitate, de asemenea, în conformitate cu *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, January 2009 (Ghidul CHMP referitor la evaluarea riscurilor medicamentelor asupra reproducerii umane și a lactației: De la date la etichetare, ianuarie 2009)*.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

CHMP a reținut propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru un text armonizat aferent acestei secțiuni. La armonizarea reacțiilor adverse enumerate între RCP-urile naționale pentru Tavanic s-a ținut cont de CSP. Textele generale în legătură cu clasificarea frecvențelor și reacțiile adverse rezultate pe parcursul experienței ulterioare punerii pe piață au fost clarificate, iar frecvența unei serii de evenimente a fost revizuită. Au fost evaluate metoda și abordarea statistică, împreună cu datele furnizate, iar CHMP a considerat frecvența estimată ca fiind corespunzătoare.

În cursul procedurii au fost adăugate următoarele reacții adverse noi:

- *Comă hipoglicemică*, în conformitate cu DCIS (Documentul societății cu informații referitoare la siguranță) versiunea a patra pentru levofloxacin, transmis ca parte a RPAS 27;
- *Hipertensiune intracraniană benignă*, în conformitate cu modificările recente privind etichetarea efectuate în Statele Unite, în aprilie 2012, pentru levofloxacin; aceste cazuri trebuie menținute sub o supraveghere strictă și discutate în continuare în viitoarele RPAS-uri.
- *„Palpitații” și „tahicardie ventriculară care poate determina stop cardiac”* susținute de date din studiile clinice și din date de după punerea pe piață furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață;
- *Ruptură de ligament*, în conformitate cu o evaluare furnizată de deținătorul autorizației de punere pe piață în care, în anumite cazuri, a fost identificată o posibilă relație cauzală, fără explicații alternative, în asociere cu plauzibilitatea biologică.

În plus, informațiile referitoare la hepatotoxicitate au fost completate pentru a menționa că, în cazurile raportate de icter și afecțiune hepatică severă cu levofloxacin, sunt incluse cazuri *letale* de insuficiență hepatică acută, în principal la pacienții cu boli severe preexistente.

Punctul 5.1 - Proprietăți farmacodinamice

CHMP a reținut propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru această secțiune și a fost de acord cu o serie de revizui. Au fost revizuite, în special, pragurile de absorbție din tabelul Comitetului European pentru Testarea Susceptibilității Antimicrobiene (EUCAST) și tabelul cu specii sensibile. Respectiv, a fost eliminată includerea *bacteroides sp.* altele decât *B. fragilis* datorită sensibilității naturale intermediare la levofloxacin. Informațiile EUCAST au fost aliniate la recomandările EUCAST actuale. În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată pentru punctul 5.1.

Alte secțiuni ale RCP

I s-a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să evalueze toate celelalte secțiuni ale RCP-urilor aprobate la nivel național și să sugereze modificările adecvate ale textului acolo unde există divergențe și, în anumite cazuri, să facă un rezumat al informațiilor deja incluse în aceste secțiuni (de exemplu, au fost prezentate pe scurt informațiile de la punctul 5.2 a RCP referitor la distribuția în țesuturi).

Prospect

Ca urmare a tuturor modificărilor din RCP, există o serie de modificări corespunzătoare pentru prospect. Formularea finală a prospectului a fost convenită de CHMP. Având în vedere gradul de armonizare al prospectului, s-a convenit ca, după adoptarea acestei proceduri de sesizare, să fie prezentat un test de lizibilitate.

CALITATE - MODULUL 3

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o propunere de armonizare a modulului Calitate. Informațiile referitoare la dezvoltarea, fabricarea și controlul comprimatelor filmate și ale soluției perfuzabile au fost prezentate într-un mod satisfăcător. Rezultatele testelor efectuate indică o conformitate și uniformitate satisfăcătoare a caracteristicilor importante de calitate ale produsului, iar acestea, la rândul lor, conduc la concluzia că produsele trebuie să prezinte o performanță satisfăcătoare și uniformă în mediul clinic.

Pe baza evaluării datelor, CHMP a adoptat un Modul 3 armonizat.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și a răspunsurilor deținătorului autorizației de punere pe piață și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat seturi de documente armonizate privind informațiile referitoare la produs pentru comprimatele filmate și pentru soluția perfuzabilă Tavanic și denumirile asociate, ținând cont de formele farmaceutice ale acestora. În special, au fost armonizate indicațiile și recomandările de dozare asociate acestora.

De asemenea, a fost adoptat un Modul 3 armonizat. Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Tavanic și denumirile asociate este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile referitoare la produs pot fi aprobate.

Întrucât

- Comitetul a examinat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE
- Comitetul a examinat divergențele identificate pentru Tavanic și denumirile asociate în privința secțiunilor referitoare la indicațiile terapeutice și doze și mod de administrare, precum și în privința celorlalte secțiuni ale RCP-urilor
- Comitetul a evaluat datele din studiile clinice existente, datele de farmacovigilență și datele din literatura de specialitate publicată, prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, care justifică armonizarea propusă a informațiilor referitoare la produs
- Comitetul a fost de acord cu armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului propusă de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectele sunt stabilite în Anexa III pentru Tavanic și denumirile asociate (vezi Anexa I).