

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenia zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkové zhrnutie vedeckého hodnotenia lieku Tavanic a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Tavanic (levofloxacín) je syntetická antibakteriálna látka zo skupiny fluorochinolónov a je to S (-) enantiomér racemickej liekovej substancie ofloxacín. Ako fluorochinolónová antibakteriálna látka levofloxacín inhibuje syntézu DNA tým, že pôsobí na DNA/DNA-gyrázový komplex a topoizomerázu IV.

Levofloxacín má široké antibakteriálne spektrum in vitro, ktoré zahŕňa grampozitívne organizmy, ako *Streptococcus pneumoniae* bez ohľadu na fenotyp rezistencie, *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilín a *Streptococci spp.*, vnímavé gram-negatívne baktérie, napr. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Enterobacteriaceae*, ako *Escherichia coli* a *Klebsiella spp.*, a organizmy zodpovedné za atypické infekcie, napr. *Legionella*, *Mycoplasma* a *Chlamydophila*. Levofloxacín je preto účinný proti rôznorodnej skupine častých kauzatívnych patogénov sínusitídy, akútnej exacerbácie chronickej bronchitídy (AECB), komunitne získanej pneumónie (CAP), infekcií močových ciest (UTI) a infekcií kože a mäkkých tkanív (SSTI).

Levofloxacín je v súčasnosti indikovaný u dospelých na liečbu infekcií dýchacej sústavy (RTI), SSTI, komplikovaných a nekomplikovaných UTI a chronickej bakteriálnej prostatitídy (CBP). Levofloxacín je tiež indikovaný v niekoľkých atypických indikáciách, ako sú urosepsa, infekcie tráviaceho traktu a hepatobiliárne infekcie, kuratívna liečba antraxu a pneumónia získaná v nemocničnom prostredí (HAP). V tomto postupe harmonizácie držiteľ povolenia na uvedenie na trh požadoval indikácie pre RTI (obmedzené), SSTI, komplikované a nekomplikované UTI, chronickú bakteriálnu prostatitídu a liečbu antraxu.

Levofloxacín bol celosvetovo prvý raz schválený v roku 1993 v Japonsku, a potom v roku 1996 v Spojených štátoch. V EÚ bolo povolenie pre levofloxacín udelené po prvý raz v Spojenom kráľovstve v roku 1997, po čom nasledovalo jedenásť ďalších členských štátov: Belgicko, Dánsko, Fínsko, Holandsko, Nemecko, Írsko, Taliansko, Luxembursko, Portugalsko, Rakúsko a Španielsko, a to v rámci postupu vzájomného uznávania, pričom Spojené kráľovstvo bolo referenčným členským štátom. Liek Tavanic je schválený aj vnútroštátne v trinástich ďalších členských štátoch: Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Estónsko, Francúzsko, Grécko, Maďarsko, Litva, Malta, Poľsko, Slovensko, Slovinsko a Švédsko.

Liek Tavanic sa dodáva vo forme filmom obalených tabliet (250 mg a 500 mg) a vo forme infúzneho roztoku (5mg/ml vo formách 250mg/50ml a 500mg/100ml). V niektorých členských štátoch bol schválený vo forme filmom obalených tabliet v sile 750 mg a vo forme infúzneho roztoku 750 mg/150 ml. Táto sila a forma boli spojené s indikáciou pneumónie získanej v nemocničnom prostredí (HAP), ktorú držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre tento postup harmonizácie neuvádzal. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh dobrovoľne stiahol povolenie na uvedenie filmom obalených tabliet v sile 750 mg na trh a zmenil podmienky povolení na uvedenie infúzneho roztoku na trh tým, že počas tohto konania o postúpenej veci odstránil formu 150 ml. Teda výsledok konania o postúpenej veci nezahŕňa žiadne hodnotenie levofloxacínu 750 mg.

Kvôli kombinácii postupu vzájomného uznávania a vnútroštátne udelených povolení na uvedenie na trh boli v informácii o lieku Tavanic zistené rozdielne informácie. Liek Tavanic bol teda zaradený do zoznamu liekov na harmonizáciu informácií o lieku zostaveným Koordinačnou skupinou pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy – humánne lieky, CMD(h), v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnení. Kvôli rozdielnym vnútroštátnym rozhodnutiam prijatým členskými štátmi, pokiaľ ide o schválenia uvedeného lieku (a súvisiace názvy) Európska komisia informovala sekretariát CHMP/EMA o oficiálnom konaní o postúpenej veci podľa článku 30 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnení, aby sa vyriešili rozdiely medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku, a tak sa harmonizovali odlišné informácie o lieku v celej Európskej únii.

Pri harmonizácii súhrnov charakteristických vlastností sa zvažovali všetky významné terapeutické a radiácie usmernenia v EÚ. Návrh predložený držiteľom povolenia na uvedenie na trh odrážal najnovšie vedecké informácie vrátane základných informácií o bezpečnosti (harmonizácia častí súhrnu charakteristických vlastností lieku o bezpečnosti lieku: 4.3 až 4.9), ktoré sa v apríli 2011 odsúhlasili ako výsledok rozdelenia prác pri správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku

(PSUR), nedávnych preskúmaní týkajúcich sa bezpečnosti fluorochinolónov a nových celosvetových údajov o bezpečnosti fluorochinolónu.

Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v záujme harmonizácie rôznych častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Infekcie dýchacej sústavy (RTI)

Levofloxacín je schválený v najčastejších troch indikáciách infekcií dýchacej sústavy (RTI): akútna bakteriálna sinusitída (ABS), akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (AECB) a komunitne získaná pneumónia (CAP). Najdôležitejšími patogénmi u týchto indikácií sú *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, spolu s intracelulárnymi/atypickými baktériami pre CAP. Pneumónia získaná v nemocničnom prostredí (HAP) je tiež infekcia dýchacej sústavy, pre ktorú bol levofloxacín schválený v dvoch členských štátoch a pre ktorú sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh nesnaží o zachovanie povolenia, ako je ďalej zhrnuté.

Akútna bakteriálna sinusitída (ABS)

Táto indikácia je schválená pre tablety levofloxacínu vo všetkých už uvedených členských štátoch vnútroštátnym postupom alebo postupom vzájomného uznávania okrem jedného členského štátu.

Všetky súhrny charakteristických vlastností lieku podľa postupu vzájomného uznávania uvádzajú v časti indikácií „akútnu bakteriálnu sinusitídu“ a tiež špecifikáciu „(dostatočne diagnostikovaná podľa vnútroštátnych a/alebo lokálnych usmernení k liečbe infekcií dýchacej sústavy)“. Tri pilotné štúdie podporili túto indikáciu schválenú v EÚ od roku 1997. Hlavnými námietkami brániacimi povoleniu tejto indikácie v jednom členskom štáte boli kritériá RTG vyšetrenia na podporu klinickej diagnózy sinusitídy, ktoré v jednej zo štúdií neboli definované jasne.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh odvtedy vykonal päť ďalších štúdií. V klinickej praxi sú najčastejšie predpisovanými antibiotikami na sinusitídu betalaktámové antibiotiká (amoxicilín s kyselinou klavulánovou alebo bez nej, perorálne cefalosporíny druhej a tretej generácie), makrolidy a fluorochinolóny účinné proti pneumokokom. Význam makrolidov však v mnohých krajinách dramaticky klesol kvôli zvýšenej hladine rezistencie *S. pneumoniae*. Aktuálne usmernenia k liečbe obvykle odporúčajú fluorochinolóny účinné proti pneumokokom v prípade závažnej ABS, alebo tam, kde zlyhala predchádzajúca liečba, alebo v prípade infekcií, pri ktorých sú prítomné rezistentné pneumokoky.

Na základe aktuálnych dostupných údajov, po zvážení aktuálnych usmernení k liečbe a tiež po zvážení aktuálneho znenia súhrnov charakteristických vlastností pre iné fluorochinolónové lieky vzhľadom na túto indikáciu navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh uvedené obmedzené znenie:

Akútna bakteriálna sinusitída (dostatočne diagnostikovaná podľa vnútroštátnych a/alebo lokálnych usmernení k liečbe infekcií dýchacej sústavy) v závažných prípadoch s rizikom komplikácií (napr. frontálna, sfenoidálna, etmoidálna sinusitída alebo pansinusitída), alebo v prípade známej či suspektnej bakteriálnej rezistencie voči často používaným triedam protiinfekčných liekov (podľa anamnézy pacientov alebo vnútroštátnych, prípadne regionálnych údajov o rezistencii), alebo ak zlyhala predchádzajúca protiinfekčná liečba.

Do úvahy treba vziať všeobecné konštatovanie, že ABS je celkovo nezávažná infekcia spojená s vysokou mierou spontánneho vyliečenia (90 %). Kvôli tejto vysokej miere spontánneho vyliečenia u tohto druhu infekcie, údaje ukazujúce superioritu nad placebom alebo komparátormi u závažnejšej ABS sa považujú za predpoklad vyváženia rozsiahlych rizík a zachovania rovnováhy prínosov a rizík len v situáciách, keď sa beta-laktámové antibiotiká, doxycyklín alebo makrolidy nemôžu použiť alebo zlyhali. Vyššie uvedené štúdie neumožňujú tento problém vyriešiť, lebo neboli vykonané štúdie kontrolované placebom. Výbor poznamenal, že pre iný fluorochinolónový liek sa v štúdií kontrolovanej placebom nepodarilo preukázať superioritu nad placebom, pokiaľ ide o klinickú odpoveď.

Z tohto dôvodu na základe údajov o účinnosti, ktoré poskytol pre ABS držiteľ povolenia na uvedenie na trh, po zvážení farmakokinetických/farmakodynamických údajov a rozsiahleho profilu rizika pre levofloxacín, bolo dohodnuté, že znenie pre indikáciu ABS má byť v súlade so znením dohodnutým pre iné fluorochinolónové lieky.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že filmom obalené tablety lieku Tavanic sú indikované na liečbu ABS u dospelých len vtedy, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií.

Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (AECB)

Táto indikácia bola schválená pre tablety levofloxacínu vo všetkých už uvedených členských štátoch vnútroštátnym postupom alebo postupom vzájomného uznávania. Túto indikáciu podporovali tri pilotné štúdie. K dispozícii bolo daných aj deväť ďalších štúdií (a jedna opakovaná analýza údajov z registračných štúdií). Levofloxacín bol skúšaný vo veľkých skúšaníach kontrolovaných AECB s aktívnym komparátorom, ale nebola vykonaná žiadna štúdia kontrolovaná placebom. Hoci levofloxacín sa nepovažuje za liek voľby na liečbu AECB, odporúča sa ako jedna z možných alternatív na liečbu v prípade častých exacerbácií a v prípade závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc (COPD). Betalaktámové antibiotiká, makrolidy a fluorochinolóny sú najčastejšie používanými antibiotikami na liečbu AECB. Fluorochinolóny sú osobitne užitočné v ťažkých prípadoch kvôli ich účinnosti na gram-negatívne organizmy, ako aj častejšie *H. influenzae* a *S. pneumoniae*.

V usmernení Európskej spoločnosti pre respiračné choroby (European Respiratory Society, ERS, 2005) sa navrhuje levofloxacín ako alternatívne antibiotikum na nemocničnú aj komunitnú liečbu AECB bez rizikových faktorov pre *P. aeruginosa*. V tomto prípade je „alternatívne“ definované ako: má sa použiť v prípade precitlivosti na preferovaný liek alebo rozšírenú prevalenciu klinicky významnej rezistencie u liečenej populácie.

Európska spoločnosť klinickej mikrobiológie a infekčných chorôb (ESCMID) schvaľuje „Usmernenia pre liečbu infekcií dolnej časti dýchacej sústavy u dospelých“, ktoré ustanovujú chinolóny ako liečbu druhej voľby v prípade klinicky významnej pneumokokovej rezistencie voči amoxicilínu a tetracyklínom, alebo silnejšej intolerancie.

Na základe aktuálnych dostupných údajov, po zvážení aktuálnych usmernení k liečbe a tiež po zvážení aktuálneho znenia súhrnov charakteristických vlastností pre iné fluorochinolónové lieky vzhľadom na túto indikáciu navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh nasledujúce obmedzené znenie:

Akútne bakteriálne exacerbácie chronickej bronchitídy (dostatočne diagnostikované podľa vnútroštátnych a/alebo lokálnych usmernení k liečbe infekcií dýchacieho traktu) u pacientov so závažnou základnou COPD a/alebo inými rizikovými faktormi, alebo v prípade známej či suspektnej bakteriálnej rezistencie voči bežne používaným triedam protiinfekčných liekov (podľa anamnézy pacientov alebo vnútroštátnych prípadne regionálnych údajov o rezistencii), alebo ak zlyhala predchádzajúca protiinfekčná liečba antibiotikami.

Navrhované harmonizované znenie indikácií bolo považované za znenie, ktoré lepšie odráža aktuálne celkové európske odporúčania k liečbe. Avšak po zvážení toho, že akútna bakteriálna exacerbácia chronickej bronchitídy (AECB) môže byť menej závažnou infekciou s vysokou mierou spontánneho vyliečenia, pre ktorú sa baktérie dajú zistiť len v 50 % všetkých exacerbácií a kvôli tomu, aby lepšie odrážali aktuálne usmernenia k liečbe, bolo držiteľom povolenia na uvedenie na trh odsúhlasené na harmonizáciu v EÚ toto znenie:

Filmom obalené tablety lieku Tavanic sú indikované na liečbu AECB u dospelých len vtedy, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií.

Komunitne získaná pneumónia (CAP)

Táto indikácia bola schválená vo všetkých členských štátoch na základe štyroch pilotných štúdií. Indikácia CAP je schválená aj pre tablety aj pre IV liekovú formu levofloxacínu. Od schválenia tejto indikácie v EÚ sa vykonalo dvadsať dva ďalších štúdií, vrátane 4 posledných skúšaní levofloxacínu použitého ako komparátora proti tigecyklínu (2 štúdie), docycyklínu (jedna štúdia) a nemonoxacínu (jedna štúdia). Celkovo sa levofloxacín ukázal byť minimálne tak účinný ako iné lieky odporúčané ako liečba prvej línie, napr. intravenózne podávaný ceftriaxon a/alebo perorálny cefuroxim axetil plus makrolidy a tiež ako amoxicilín/kyselina klavulanová.

Antibiotická terapia je indikovaná a obvykle sa začína empiricky, a je účinná proti typickým organizmom s atypickými organizmami alebo bez nich. Antibiotická terapia sa môže následne zmeniť podľa výsledkov kultivácie a klinickej odpovede. Pacienti s komunitne získanou pneumóniou (CAP), ktorí sú stredne až ťažko chorí, sú obvykle hospitalizovaní. Betalaktámové antibiotiká, makrolidy a antipneumokokové fluorochinolóny sú najčastejšie používanými antibiotikami liečbu komunitne získanej pneumónie (CAP), a to ako monoterapia alebo v kombinácii, v závislosti od rizík pacienta a závažnosti.

Usmernenia pre komunitne získanú pneumóniu (CAP) sú komplexnejšie než usmernenia pre iné infekcie dýchacej sústavy, lebo berú do úvahy niekoľko kritérií ako vek a/alebo komorbiditu, závažnosť ochorenia a liečbu ako ambulantnú, tak aj nemocničnú. V európskych smerniciach sa levofloxacin odporúča ako alternatívne antibiotikum s možnosťou použitia ako lieku prvej línie v krajinách s vysokou úrovňou klinicky významnej rezistencie voči liekom prvej línie.

Kvôli stručnejšej definícii úlohy levofloxacinu v tejto indikácii držiteľ povolenia na uvedenie na trh pôvodne navrhol nasledujúce harmonizované znenie pre tablety a IV roztok:

Komunitne získaná pneumónia u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi alebo vyžadujúcimi hospitalizáciu, alebo v prípade známej či suspektnej bakteriálnej rezistencie voči bežne používaným triedam protiinfekčných liekov (podľa anamnézy pacientov alebo vnútroštátnych a/alebo regionálnych údajov o rezistencii), alebo ak zlyhala predchádzajúca protiinfekčná liečba.

Tento návrh pre obmedzenú indikáciu je v súlade s aktuálnymi usmerneniami EÚ pre liečbu, aby sa vo všeobecnosti neodporúčali fluorochinolóny ako liečba prvej línie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že toto harmonizované znenie pre levofloxacin by malo byť tiež v súlade so znením pre iné fluorochinolóny. Bolo preto odsúhlasené, aby súhrny charakteristických vlastností pre tablety aj pre IV formu zohľadňovali, že liek Tavanic je indikovaný na liečbu komunitne získanej pneumónie (CAP) u dospelých len vtedy, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií.

Infekcie kože a mäkkých tkanív (SSTI)

Táto indikácia bola schválená vo všetkých členských štátoch ako pre tablety, tak aj pre IV formu, s výnimkou jedného členského štátu. Táto indikácia nebola schválená v jednom členskom štáte vzhľadom na fakt, že pilotné štúdie (päť štúdií) nepoužili konvenčný komparátor a tiež po zvážení, že pre nekomplikované SSTI sa použitie fluorochinolónov nepovažuje za vhodné a pre komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (SSTI) výsledky nepoukazovali jasne v prospech levofloxacinu.

Zaznamenalo sa, že fluorochinolóny vrátane levofloxacinu nie sú uznávané ako referenčná liečba pre stafylokoky a streptokoky. Zlatým štandardom pre tieto patogény zostáva penicilín (okrem MRSA - staphylococcus aureus rezistentný voči metilicínu). Avšak väčšina izolátov MRSA je voči levofloxacinu rezistentná. Vzhľadom na uvedené, ako aj na to, že obmedzený počet dostupných usmernení aktuálne odporúča fluorochinolóny len pri špeciálnych a komplikovaných chorobách, napr. polymikrobiálnych infekciách s účasťou gram-negatívnych organizmov, držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že upraví pôvodný návrh z („Infekcie kože a mäkkých tkanív, keď sa bežne odporúčané antibakteriálne látky považujú za nevhodné na liečbu tejto infekcie“) tak, aby zohľadňoval aktuálnu prax, že levofloxacin má byť indikovaný len na komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (SSTI) ako alternatíva (t.j. liečba druhej línie), keď sa odporúčané antibakteriálne látky považujú za nevhodné na liečbu tejto infekcie.

Okrem toho v časti týkajúcej sa upozornení v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) sa teraz odkazuje na výskyt korezistencie fluorchinolónov vrátane levofloxacinu voči MRSA.

Infekcie močových ciest (UTI)

Komplikované infekcie močových ciest (cUTI) vrátane pyelonefritídy (PN)

Komplikované infekcie močových ciest (cUTI) vrátane pyelonefritídy (PN) boli predložené a schválené vo všetkých členských štátoch EÚ okrem jedného, kde bola schválená len indikácia pre akútnu pyelonefritídu (APN).

Na základe prehodnotenia všetkých v súčasnosti dostupných údajov držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovať znenie pre levofloxacin tablety a IV roztok tak, aby boli odporúčané pri pyelonefritíde PN a komplikovaných infekciách močových ciest a so zohľadnením oficiálneho usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych látok. Ďalej bolo odsúhlasené, že sa majú zohľadniť európske usmernenia, podľa ktorých sú chinolóny odporúčanou terapiou prvej línie iba vtedy, ak je miera rezistencie pre E. coli (zodpovednej za 70 – 80 % všetkých infekcií močových ciest (UTI) spôsobených gram-negatívnymi organizmami) nižšia ako 10 %. Z tohto dôvodu je do časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku zaradené špeciálne upozornenie na vzor rezistencie E. coli voči fluorochinolónom.

Nekomplikované infekcie močových ciest (uUTI)

Indikácia nekomplikované infekcie močových ciest (uUTI) bola schválená pre 250 mg tablety levofloxacinu vo všetkých členských štátoch, s výnimkou troch členských štátov. Pilotnou štúdiou bola štúdia LOFBO-UTI-060: multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia porovnávajúca bezpečnosť a účinnosť perorálneho levofloxacinu s bezpečnosťou a účinnosťou lieku Floxin (ofloxacin) v liečbe nekomplikovaných infekcií močových ciest u žien.

Táto štúdia zahŕňala len pacientky s akútnou cystitídou a nie nekomplikovanou pyelonefritídou, hoci tie by mohli byť zahrnuté v klasifikácii „nekomplikované infekcie močových ciest (UTI)“. Keďže nekomplikované infekcie močových ciest (uUTI) sú definované ako výskyt epizód akútnej cystitídy a akútneho pyelonefritizmu, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovať túto indikáciu pre „nekomplikovanú cystitídu“ tak, aby lepšie odrážala populáciu pacientov zahrnutú v tejto štúdii. Bol dohodnutý odkaz na časť s upozoreniami vzhľadom na vzory rezistencie.

Chronická bakteriálna prostatitída

Chronická bakteriálna prostatitída (alebo „prostatitída“) je schválenou indikáciou pre levofloxacin vo všetkých členských štátoch, s výnimkou dvoch členských štátov. Pilotnou štúdiou bola CAPSS-101, veľká registračná štúdia, v ktorej sa preukázala rovnocennosť levofloxacinu s ciprofloxacínom u dobre dokumentovanej chronickej bakteriálnej prostatitídy a tieto údaje boli odvtedy doplnené dvoma publikovanými štúdiami.

Táto indikácia je schválená aj pre tablety aj pre IV liekovú formu levofloxacinu. Dohodnuté harmonizované znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku pre indikáciu prostatitídy bolo: „Chronická bakteriálna prostatitída“.

Inhalačný antrax

Táto indikácia bola schválená len v jednom členskom štáte pre tablety (na profylaxiu po expozícii a kuratívnu liečbu antraxu) aj IV roztok (na kuratívnu liečbu) od roku 2001 v súlade s vnútroštátnymi odporúčaniami. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol všetky dostupné údaje pre túto indikáciu, a to: údaje *in vitro*, neklinické údaje, farmakokinetické údaje a údaje publikované Americkými centrami pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC), a navrhnutú harmonizovanú indikáciu. Keďže antrax je látkou ohrozujúcou život, najmä pri inhalačnom spôsobe infekcie, bolo dohodnuté nasledujúce harmonizované znenie pre:

Tablety – *Inhalačný antrax: profylaxia po expozícii a kuratívna liečba*
IV roztok – *Inhalačný antrax: kuratívna liečba*

Navyše bolo dohodnuté zaradiť bezpečnostné upozornenia na použitie v prípade liečby antraxu v časti 4.4 tak, aby obsahovali odkaz na preštudovanie vnútroštátnych alebo medzinárodných konsenzuálnych dokumentov.

Harmonizované terapeutické indikácie pre liek Tavanic, filmom obalené tablety 250 mg a 500 mg, a pre infúzny roztok 5mg/ml, ktoré boli schválené, sú tieto:

Liek Tavanic, filmom obalené tablety 250 mg a 500 mg

Liek Tavanic je indikovaný u dospelých na liečbu týchto infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sinusitída
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy
- komunitne získaná pneumónia
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív

Na uvedené infekcie sa liek Tavanic má použiť len vtedy, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií.

- pyelonefritída a komplikované infekcie močových ciest (pozri časť 4.4)
- chronická bakteriálna prostatitída
- nekomplikovaná cystitída (pozri časť 4.4)
- inhalačný antrax profylaxia: po expozícii a kuratívna liečba (pozri časť 4.4)

Liek Tavanic sa tiež môže použiť na ukončenie cyklu liečby u pacientov, ktorí preukázali zlepšenie počas pôvodnej liečby intravenóznym levofloxacinom.

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie o vhodnom použití antibakteriálnych látok.

Liek Tavanic, infúzny roztok, 5 mg/ml

Liek Tavanic infúzny roztok je indikovaný u dospelých na liečbu týchto infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komunitne získaná pneumónia
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív

Na uvedené infekcie sa liek Tavanic má použiť len vtedy, keď sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na počiatočnú liečbu týchto infekcií.

- pyelonefritída a komplikované infekcie močových ciest (pozri časť 4.4)
- chronická bakteriálna prostatitída
- inhalačný antrax: profylaxia po expozícii a kuratívna liečba (pozri časť 4.4)

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie o vhodnom použití antibakteriálnych látok.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Pre väčšinu schválených indikácií bolo dávkovanie celkovo harmonizované prakticky vo všetkých členských štátoch, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol nasledujúce odporúčania k dávkovaniu:

- akútna bakteriálna sinusitída (ABS) (len tablety): 500 mg raz denne počas 10 – 14 dní liečby;
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (AECB) (len tablety): 250 – 500 mg raz denne počas 7 – 10 dní;
- komunitne získaná pneumónia (CAP) (tablety a IV roztok): 500 mg raz alebo dva razy denne počas 7 – 14 dní;
- pyelonefritída (PN) a komplikované infekcie močových ciest (cUTI) (tablety a IV roztok): 250 – 500 mg raz denne počas 7 – 10 dní;
- nekomplikovaná cystitída (len tablety): 250 mg raz denne počas 3 dní;
- chronická bakteriálna prostatitída (tablety a IV roztok): 500 mg počas 28 dní;
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI) (tablety): 250 mg raz denne alebo 500 mg raz alebo dva razy denne počas 7 – 14 dní;
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI) (IV roztok): 500 mg dva razy denne;

V tejto časti neboli zistené žiadne rozpory čo sa týka špeciálnych populácií: pacienti so zhoršenou funkciou obličiek a/alebo starší pacienti.

Navrhované harmonizované nižšie dávkovanie pre akútnu exacerbáciu chronickej bronchitídy (AECB) a pre komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI) 250 mg bolo predmetom ďalších diskusií z hľadiska farmakokinetického/farmakodynamického profilu levofloxacinu, druhu infekcie a najpravdepodobnejšej kauzatívnej bakteriálnej látky. Vzhľadom na to bolo poznamenané, že dávka 500 mg podávaná raz denne perorálne umožňuje dosiahnuť maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) rovnú 5 až 6 mg/l, pomer C_{max}/MIC rovný 10 - 12 a AUC rovnú asi 50 mg.h/l zodpovedajúcu pomeru AUC/MIC rovnému 50 - 100. Tieto koncentrácie poskytujú

dostatočnú baktericídnu aktivitu na bakteriálne kmene s úrovňou citlivosti až 0,5 - 1 mg/l. To je dostatočné pre väčšinu infekčných chorôb (respiračných a kožných) uvádzaných v indikáciách levofloxacinu. Pomer C_{max}/MIC rovný 10 a pomer AUC/MIC rovný 100 sú odporúčané v literatúre, ako hodnoty rýchlej bactericídnej aktivity. Odporúčaná dávka pre akútnu exacerbáciu chronickej bronchitídy (AECB) a pre komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (cSSTI) bola podľa toho upravená, t.j. 250 mg raz denne bolo odstránené.

Bola dohodnutá ďalšia úprava s ohľadom na dĺžku trvania liečby pyelonefritídy a pre komplikované infekcie močových ciest (cUTI) tak, aby boli v súlade s odporúčaniami podľa usmernení Európskej asociácie urológie (EAU) z roku 2010: pre dĺžku trvania liečby levofloxacinom 7 – 10 dní pre akútnu nekomplikovanú pyelonefritídu a 7 – 14 dní (IV forma s následným možným prechodom na perorálnu formu) pre závažné prípady (usmernenia EAU 2010).

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Rozpory v tejto časti sa týkali použitia počas gravidity a u pacientov s nedostatkom G-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) (rozpor v jednom členskom štáte). Bolo dohodnuté, aby sa použitie počas gravidity v tejto časti zachovalo. S ohľadom na kontraindikáciu u pacientov s nedostatkom G-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) bolo dohodnuté, aby sa táto relatívna kontraindikácia zachovala v časti upozornení súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, ako bola schválená vo všetkých členských štátoch až na jeden.

Okrem toho bola táto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku aktualizovaná tak, aby odrážala hlavný profil bezpečnosti dohodnutý v apríli 2011 ako výsledok postupu rozdelenia prác na periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku (PSUR).

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V tejto časti existujú rozdiely medzi členskými štátmi, pokiaľ ide o jednotlivé odseky. Vzal sa do úvahy základný bezpečnostný profil schválený ako výsledok postupu rozdelenia prác na periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku (PSUR), ktorý bol ukončený 1. apríla 2011. Hlavné rozdiely v tejto časti prijaté výborom CHMP sú uvedené ďalej.

Upozornenie o pneumokokovej pneumónii bolo odstránené, keďže je obsiahnuté v informáciách zaradených v časti 4.1, podľa ktorých by sa levofloxacin v takých prípadoch mal považovať len za alternatívnu liečbu. Okrem toho informácia o kombinovanej liečbe, ktorá môže byť vyžadovaná v prípade nozokomiálnych infekcií vyvolaných *P. aeruginosa* bola odstránená, lebo sa považovalo za nevhodné na zaradenie do tejto časti. Okrem toho znenie je zavádzajúce, keďže vyvoláva dojem, že štandardnou liečbou je monoterapia.

Je pridané upozornenie o potrebe mať dostatočne diagnostikovanú akútnu bakteriálnu sinusitídu (ABS) a akútnu exacerbáciu chronickej bronchitídy (AECB) ešte pred použitím levofloxacinu. Ako už bolo uvedené, rezistencia *E.coli* voči fluorochinolónu a požiadavka pre predpisujúcich lekárov, aby zväžili rezistenciu lokálnej prevalencie, boli zahrnuté do tejto časti.

Opatrnosť pri používaní v prípade inhalácie antraxu bola presunutá z časti 5.1 do tejto časti, aby upozornila predpisujúcich lekárov na potrebu pozrieť si v tejto situácii ďalšie usmernenie.

Upozornenie o tendinitíde a ruptúre šľachy bolo upravené tak, aby uvádzalo, že riziko tendinitídy a ruptúry šľachy je zvýšené u pacientov, ktorí dostávajú denné dávky 1 000 mg. Táto úprava je založená na novo predloženej analýze ukazujúcej, že starší ľudia sú náchylnejší na poranenie šliach, ak dostávali denne 1 000 mg v porovnaní so 750 mg, na epidemiologických štúdiách, na ďalšom riziku u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek bez úpravy dávky a zohľadňuje biologickú pravdepodobnosť cytotoxicity fluorochinolónov závislej od dávky. Tieto zistenia zároveň naznačujú, že dávkovanie 1 000 mg denne je ďalším rizikovým faktorom pre poranenie šliach.

Upozornenie na exacerbáciu myastenien gravis v hlavnom bezpečnostnom profile bolo revidované na základe kumulatívneho bezpečnostného prehodnotenia predloženého držiteľom povolenia na uvedenie na trh počas tohto konania o postúpenej veci. Táto revízia ukázala možnú súvislosť v rámci triedy fluorochinolónov, najmä použitia levofloxacinu a exacerbácie myastenien gravis hoci miera hlásenia pre túto udalosť zostáva mimoriadne nízka.

Navrhované harmonizované upozornenie o nedostatku G-6-PD bolo podporené revíziou všetkých prípadov G6PD poskytnutých držiteľom povolenia na uvedenie na trh a nezistili sa žiadne nové

informácie týkajúce sa bezpečnosti. Odporúča sa monitorovanie prípadov hemolytickej anémie u týchto pacientov.

Upozornenie o závažných bulózných reakciách navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh kvôli závažnosti týchto reakcií a na základe toho, že tieto bulózne erupcie boli už zaradené do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Harmonizované upozornenie o dysglykémii bolo ďalej upravené z hľadiska nedávno hlásených prípadov hypoglykemickej kómy pri fluorochinolónových liekoch.

Upozornenie o prevencii precitlivenosti na svetlo bolo revidované tak, aby ďalej odporúčalo opatrnosť počas liečby a 48 hodín po ukončení liečby.

Harmonizované upozornenie o predĺžení QT intervalu bolo upravené v súlade s aktualizovaným odporúčaním z pracovnej schôdze dohľadu nad liekmi výboru CHMP uskutočnenej 16. apríla 2012 týkajúcim sa fluorochinolónov a rizika predĺženia QT intervalu.

Upozornenie o superinfekcii bolo upravené v súlade so štandardným znením o tomto bode zaradeným do informácie o lieku pre všetky antibakteriálne látky.

Upozornenie o poruchách pečene a žlčových ciest bolo aktualizované tak, aby zohľadňovalo aktuálne dôkazy naznačujúce kauzálny vzťah medzi levofloxacinom a hepatotoxicitou, ktorá môže mať fatálne následky. Tieto dôkazy poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh spolu s kumulatívnou revíziou všetkých fatálnych prípadov spôsobených poruchami pečene a žlčových ciest.

Upozornenie pod podtitulom „Interferencia s laboratórnymi testami“ bolo aktualizované tak, aby zahŕňalo hlavne: vetu o *M. tuberculosis*, ktorá sa považuje za označenie triedy a ktorá je obsiahnutá v dokumente s názvom Company Core Data Sheet (CCDS).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, aby bolo zaradené nové upozornenie o možnom výskyte porúch zraku a o tom, aby sa v takom prípade pacient obrátil okamžite na očného lekára. V tejto súvislosti nedávno publikovaná epidemiologická štúdia odhalila zvýšené riziko odlupovanie sietnice v prípade fluorochinolónov (OR 4.5).

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Táto časť bola ďalej upravená tak, aby jasne uvádzala, že liečba levofloxacinom je kontraindikovaná počas dojčenia a aby obsahovala informácie o fertilitate tiež v súlade s *Usmernením CHMP o hodnotení rizík liekov na ľudskú reprodukciu a laktáciu: z údajov na označení obalu, január 2009*.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Výbor CHMP zaznamenal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na harmonizovaný text pre túto časť. Pri harmonizovaní uvedených nežiaducich reakcií medzi vnútroštátnymi súhrnmi charakteristických vlastností lieku lieku Tavanic bol zvážená základný bezpečnostný profil. Všeobecný text o klasifikácii frekvencií a nežiaducich reakcií získaných zo skúseností po uvedení lieku na trh bol objasnený a frekvencia počtu udalostí bola revidovaná. Metóda a štatistický prístup spolu s poskytnutými údajmi boli prehodnotené a výbor CHMP považoval odhadnutú frekvenciu za dostatočnú.

Počas tohto postupu boli pridané nové nežiaduce reakcie:

- *Hypoglykemická kóma*, v súlade s CCSI verziou 4 pre levofloxacin predložená ako súčasť správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku PSUR 27;
- *Benígna intrakraniálna hypertenzia*, v súlade s nedávnymi zmenami označenia obalu vykonanými v USA v apríli 2012 pre levofloxacin. Tieto prípady by mali byť ďalej starostlivo sledované a treba im venovať pozornosť v budúcich správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).
- *„Palpitácia“ a „ventrikulárna tachykardia, ktoré môžu spôsobiť zástavu srdca“* podporované údajmi z klinických skúšaní a údajov po uvedení lieku na trh poskytnutých držiteľom povolenia na uvedenie na trh;

- *Ruptúra šľachy*, v súlade s prehodnotením poskytnutým držiteľom povolenia na uvedenie na trh, v ktorom bol identifikovaný možný kauzálny vzťah v určitých prípadoch bez iných objasnení v kombinácii s biologickou pravdepodobnosťou.

Okrem toho informácie o hepatotoxicite boli doplnené tak, aby odkazovali na hlásené prípady žltacky a ťažkého poškodenia pečene levofloxacinom, obsahovali prípady s *fatálnym* akútnym zlyhaním pečene hlavne u pacientov so závažnými základnými ochoreniami.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP vzal do úvahy návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na túto časť a ďalej sa zhodol na počte revízií. Revidovaná bola hlavne tabuľka dôležitých bodov Európskeho výboru pre testovanie citlivosti na antibiotiká (EUCAST) a tabuľka citlivých druhov. Konkrétne bolo odstránené zaradenie *bacteroides sp.* iných než *B. fragilis* kvôli citlivosti prírodných medziproduktov na levofloxacín. Informácie EUCAST boli harmonizované s aktuálnymi odporúčaniami EUCAST. V závere prijal výbor CHMP harmonizované znenie časti 5.1.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby vyhodnotil všetky ďalšie časti vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku a navrhol vhodné zmeny v texte tam, kde existujú rozdiely a v určitých prípadoch zhrnul informácie už obsiahnuté v týchto častiach (napr. v časti 5.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku boli zhrnuté informácie o distribúcii v tkanivách).

Písomná informácia pre používateľov

Po všetkých tých zmenách v súhrne charakteristických vlastností lieku nasledovalo niekoľko zodpovedajúcich zmien v písomnej informácii pre používateľov. Výsledná písomná informácia pre používateľov bola odsúhlasená výborom CHMP. Vzhľadom na rozsah harmonizácie písomnej informácie pre používateľov bolo odsúhlasené predloženie testu čitateľnosti po prijatí tohto konania o postúpenej veci.

KVALITA – MODUL 3

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality. Informácie o vývoji, výrobe a kontrole filmom obalených tabliet a infúzneho roztoku boli predložené uspokojivým spôsobom. Výsledky vykonaných testov naznačujú dostatočnú zhodu a jednotnosť dôležitých vlastností kvality lieku, a toto zasa vedie k záveru, že lieky by mali mať uspokojivú a jednotnú účinnosť na klinikách.

Na základe prehodnotenia údajov výbor CHMP prijal harmonizovaný modul 3.

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh

Nakoniec na základe hodnotenia návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh a po diskusiách výboru CHMP prijal harmonizované súbory dokumentov týkajúcich sa informácií o lieku pre filmom obalené tablety a infúzny roztok lieku Tavanic a súvisiace názvy, berúc do úvahy liekové formy. Boli harmonizované najmä indikácie a súvisiace odporúčania pre dávkovanie.

Bol prijatý aj harmonizovaný modul 3. Na základe uvedeného výbor CHMP považuje pomer rizika a prínosu lieku Tavanic a súvisiace názvy za priaznivý a tieto harmonizované informácie o lieku za dokumenty, ktoré možno schváliť.

Keďže

- výbor zväžil konanie o postúpenej veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES;
- výbor zväžil zistené rozdiely pre Tavanic a súvisiace názvy v častiach týkajúcich sa terapeutických indikácií, dávkovania a spôsobu podávania, ako aj v zostávajúcich častiach súhrnov charakteristických vlastností lieku;
- výbor prehodnotil údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh z existujúcich klinických štúdií, údaje z dohľadu nad liekmi a publikovanej literatúry odôvodňujúce navrhovanú harmonizáciu informácií o lieku;
- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnov charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomných informácií pre používateľov navrhnutou držiteľmi povolenia na uvedenie na trh;

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok v povoleniach na uvedenie lieku Tavanic a súvisiace názvy (pozri prílohu I) na trh, pre ktoré sú v prílohe III uvedené súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomné informácie pre používateľov.