

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Tavanic in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Tavanic (levofloksacin) je sintetično protibakterijsko sredstvo iz razreda fluorokinolonov in je S(-) enantiomer racematne snovi ofloksacina. Levofloksacin kot fluorokinolonsko protibakterijsko sredstvo zavira tvorbo DNK tako, da deluje na kompleks giraze DNK/DNK in topoizomerozo IV.

Levofloksacin ima širok spekter protibakterijskega delovanja *in vitro*, ki vključuje po Gramu pozitivne organizme, kot so *Streptococcus pneumoniae*, ne glede na fenotip odpornosti, za meticilin občutljivi *Staphylococcus aureus* in *Streptococci spp.*, občutljive po Gram negativne bakterije, kot so *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* in *Enterobacteriaceae*, kot sta *Escherichia coli* in *Klebsiella spp.*, ter organizmi, ki povzročajo atipične okužbe, npr. *Legionella*, *Mycoplasma* in *Chlamydophila*. Levofloksacin tako deluje proti številnim pogostim patogenom, ki povzročajo sinusitis, akutno eksacerbacijo (nenadno poslabšanje) kroničnega bronhitisa (AEKB), zunajbolnišnično pljučnico (ZBP), okužbe sečil ter okužbe kože in mehkih tkiv (OKMT).

Levofloksacin je trenutno indiciran za uporabo pri odraslih za zdravljenje okužb dihal, okužb kože in mehkih tkiv, zapletenih in nezapletenih okužb sečil ter kroničnega bakterijskega prostatitisa. Uporablja se tudi za nekatere atipične indikacije, kot so urosepsa, okužbe prebavil, jeter, žolčnika in žolčevodov, za zdravljenje vraničnega prisada in bolnišnične pljučnice. V tem postopku usklajevanja imetnik dovoljenja za promet uveljavlja indikacije za zdravljenje okužb dihal (z omejitvami), okužb kože in mehkih tkiv, zapletenih in nezapletenih okužb sečil, kroničnega bakterijskega prostatitisa in vraničnega prisada.

V svetovnem merilu je bil levofloksacin najprej odobren leta 1993 na Japonskem, nato pa leta 1996 v Združenih državah. V EU je bil levofloksacin najprej odobren v Združenem kraljestvu leta 1997, nato pa še v enajstih državah članicah: v Avstriji, Belgiji, na Danskem, Finskem, v Nemčiji, na Irskem, v Italiji, Luksemburgu, na Nizozemskem, Portugalskem in v Španiji po postopku z medsebojnim priznavanjem, v katerem je bilo Združeno kraljestvo referenčna država članica. Zdravilo Tavanic je tudi nacionalno odobreno v trinajstih drugih državah članicah: v Bolgariji, na Cipru, Češkem, v Estoniji, Franciji, Grčiji, na Madžarskem, v Litvi, na Malti, Poljskem, Slovaškem, v Sloveniji in na Švedskem.

Zdravilo Tavanic je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet (250 mg in 500 mg) in kot raztopina za infundiranje (5 mg/ml v pakiranjih po 250 mg/50 ml in 500 mg/100 ml). V nekaterih državah članicah je bila odobrena jakost 750 mg za filmsko obložene tablete in 750 mg/150 ml za raztopino za infundiranje. Ta jakost in pakiranje sta bila povezana z indikacijo za bolnišnično pljučnico, ki je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni uveljavljal v tem postopku usklajevanja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v času tega napotitvenega postopka prostovoljno umaknil dovoljenje za filmsko obložene tablete 750 mg in spremenil pogoje dovoljenja za promet z zdravilom za raztopino za infundiranje, tako da je umaknil pakiranje 150 ml. Zato izid tega napotitvenega postopka ne vključuje nobene ocene levofloksacina v odmerku 750 mg.

Zaradi kombinacije postopka z medsebojnim priznavanjem in nacionalno odobrenih dovoljenj za promet z zdravilom je bilo v informacijah o zdravilu Tavanic ugotovljenih nekaj razhajanj. Zato je bilo zdravilo Tavanic vključeno na seznam zdravil za uskladitev informacij o zdravilu, ki ga je sestavila Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila v humani medicini (CMD(h)) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila (in povezanih imen), je Evropska komisija obvestila Sekretariat CHMP/EMA o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, da bi razrešil razhajanja med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladil razhajajoče se informacije po vsej Evropski uniji.

Pri uskladitvi povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile upoštevane vse ustrezne terapevtske in regulatorne smernice v EU. Predlog, ki ga je predstavil imetnik dovoljenja za promet, je vseboval najnovejše znanstvene informacije, vključno z bistvenimi informacijami o varnosti (uskladitev poglavij o varnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila: od 4.3 do 4.9), ki so bile sprejete aprila 2011 kot izid projekta z deljenim delom PSUR (z zadnjimi podatki dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila), najnovejših pregledov varnosti fluorokinolonov in novih podatkov o varnosti fluorokinolona z vsega sveta.

Glavne točke razprave o usklajevanju različnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila so povzete v nadaljevanju.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Okužbe dihal

Levofloksacin je odobren za tri najpogostejše indikacije pri okužbah dihal: akutni bakterijski sinusitis (ABS), akutno eksacerbacijo kroničnega bronhitisa (AEKB) in zunajbolnišnično pljučnico (ZBP). Najpomembnejši patogeni pri teh indikacijah so *S. pneumoniae*, *H. influenzae* z dodanimi znotrajceličnimi/atipičnimi bakterijami za ZBP. Med okužbami dihal, za katere je bil levofloksacin odobren v dveh državah članicah, je tudi bolnišnična pljučnica (BP), za katero imetnik dovoljenja za promet ne uveljavlja ohranitve dovoljenja, kot je povzeto spodaj.

Akutni bakterijski sinusitis (ABS)

Ta indikacija je odobrena za tablete levofloksacina v vseh državah članicah, ki so navedene zgoraj, z nacionalnim postopkom ali postopkom z medsebojnim priznavanjem, razen v eni državi članici.

Vsi povzetki glavnih značilnosti zdravila v postopku z medsebojnim priznavanjem navajajo „akutni bakterijski sinusitis“ v poglavju z indikacijami in specifično „(ustrezno diagnosticiran v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal)“. To indikacijo, ki je v EU odobrena od leta 1997, so podprle tri ključne študije. Glavne ovire, ki so preprečile odobritev te indikacije v eni državi članici, so bila rentgenska merila za potrditev klinične diagnoze sinusitisa, ki v eni od študij niso bili jasno opredeljeni.

Od tedaj je imetnik dovoljenja za promet izvedel še pet dodatnih študij. V klinični praksi so najpogosteje predpisani antibiotiki za sinusitis betalaktami (amoksicilin s klavulansko kislino ali brez nje, peroralni cefalosporini druge in tretje generacije), makrolidi in antipnevmokokni fluorokinoloni. V mnogih državah pa je vloga makrolidov dramatično upadla zaradi povečane ravni odpornosti *S pneumoniae*. Trenutne smernice za zdravljenje običajno priporočajo antipnevmokokne fluorokinolone za hujše primere akutnega bakterijskega sinusitisa oz. primere, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje neuspešno, ali za okužbe, ki vključujejo odporne pnevmokoke.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov in ob upoštevanju trenutnih smernic za zdravljenje ter trenutnega besedila glavnih značilnosti zdravila za druga zdravila s fluorokinoloni v zvezi s to indikacijo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal naslednje omejeno besedilo:

Akutni bakterijski sinusitis (ustrezno diagnosticiran v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal) v hudih primerih s tveganjem za zaplete (kot so čelni, sfenoidalni, etmoidni ali pansinusitis), v primeru znane ali domnevne odpornosti bakterij proti običajno uporabljenim razredom protivnetnih zdravil (v skladu z anamnezo bolnikov ali nacionalnimi in/ali regijskimi podatki o odpornosti) ali če je bilo predhodno protivnetno zdravljenje neuspešno.

Treba je upoštevati splošno ugotovitev, da ABS običajno ni huda okužba in da je povezan z visokimi ravni spontane ozdravitve (90 %). Zaradi visokih ravni spontane ozdravitve pri tej vrsti okužbe so podatki, ki prikazujejo prednost zdravila v primerjavi s placebom ali primerljivimi zdravili pri hujših primerih ABS, upoštevani kot predpogoj, ki odtehta obsežna tveganja in ki ohranja koristi in tveganja v ravnovesju le v primerih, kadar zaradi kakršnega koli razloga ni mogoče uporabiti betalaktamov, doksiciklina ali makrolidov ali pa je bilo zdravljenje z njimi neuspešno. Zgoraj navedene študije te težave niso odpravile, saj ni bila izvedena nobena študija, ki bi bila nadzorovana s placebom. Odbor je opozoril, da študija z drugo fluorokinolonsko učinkovino, nadzorovana s placebom, ni dokazala prednosti zdravila v primerjavi s placebom, kar zadeva klinični odziv.

Zato je bil na podlagi podatkov o učinkovitosti, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za ABS, farmakokinetičnih/farmakodinamičnih ugotovitev ter obsežnega profila o tveganjih, povezanih z levofloksacinom, sprejet dogovor, da mora biti besedilo za indikacijo ABS skladno z besedilom, ki je bilo odobreno za druge fluorokinolone.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je soglašal, da so filmsko obložene tablete Tavanic indicirane za zdravljenje ABS pri odraslih samo, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za začetno zdravljenje teh okužb šteje za neustrezno.

Akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa (AEKB)

Ta indikacija je bila odobrena za tablete levofloksacina v vseh naštetih državah članicah z nacionalnim postopkom ali postopkom z medsebojnim priznavanjem. Izvedene so bile tri ključne študije, ki so podprle to indikacijo. Na voljo je še devet dodatnih študij (in ena ponovna analiza podatkov iz registracijskih študij). Levofloksacin je bil proučevan v obsežnih nadzorovanih preskušanih AEKB z aktivnim primerjalnim zdravilom, izvedena pa ni bila nobena študija, nadzorovana s placebom. Čeprav levofloksacin ni izbrano zdravilo za zdravljenje AEKB, je priporočeno kot ena izmed možnih alternativ za zdravljenje v primeru pogostih poslabšanj in v primeru hude kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). Betalaktami, makrolidi in fluorokinoloni so najpogosteje uporabljene antibiotiki za zdravljenje AEKB. Fluorokinoloni so še posebno uporabni v hudih primerih, saj pokrivajo po Gramu negativne organizme ter pogostejše organizme *H. influenzae* in *S. pneumoniae*.

Smernice Evropskega respiratornega društva (European Respiratory Society – ERS, 2005) predlagajo levofloksacin kot alternativni antibiotik za bolnišnično in domače zdravljenje AEKB brez dejavnikov tveganja za *P. aeruginosa*. V tem primeru je „alternativni“ definiran kot: za uporabo v primeru preobčutljivosti za izbrano zdravilo ali velike razširjenosti klinično pomembne odpornosti v zdravljeni populaciji.

Evropska zveza za klinično mikrobiologijo in infektivne bolezni (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) je sprejela „Smernice za obvladovanje okužb spodnjih dihal pri odraslih“, ki določajo kinolone za zdravljenje druge izbire v primeru klinično pomembne odpornosti pneumokokov na amoksicilin in tetracikline ali v primeru pomembne netolerance.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov in ob upoštevanju trenutnih smernic za zdravljenje ter trenutnega besedila povzetkov glavnih značilnosti za druga zdravila s fluorokinoloni glede te indikacije je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal naslednje omejeno besedilo:

Akutte bakterijske eksacerbacije kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirane v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal) pri bolnikih s hudo izhodiščno KOPB in/ali drugimi dejavniki tveganja, v primeru znane ali domnevne odpornosti bakterij na običajno uporabljene razrede protivnetnih zdravil (v skladu z anamnezo bolnikov ali nacionalnimi in/ali regijskimi podatki o odpornosti) ali če je bilo predhodno protivnetno zdravljenje neuspešno.

Za predlagano usklajeno besedilo o indikaciji se meni, da bolje izraža trenutna splošna evropska priporočila za zdravljenje. Ob upoštevanju, da je lahko AEKB blažja okužba z visoko ravno spontane ozdravitve, pri kateri je bakterije mogoče najti le v 50 % vseh poslabšanj, in z namenom večje skladnosti s trenutnimi smernicami za zdravljenje je imetnik dovoljenja za promet soglašal, da bo v EU usklajeno naslednje besedilo:

Filmsko obložene tablete Tavanic so indicirane za zdravljenje AEKB pri odraslih osebah samo, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za začetno zdravljenje teh okužb šteje za neustrezno.

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP)

Ta indikacija je bila odobrena v vseh državah članicah na podlagi štirih ključnih študij. Indikacija ZBP je odobrena za tablete in i.v. formulacijo levofloksacina. Od odobritve te indikacije v EU je na voljo že dvaindvajset dodatnih študij, vključno s štirimi nedavnimi preskušani levofloksacina, uporabljenega kot primerjalno zdravilo za primerjavo s tigeceklinom (dve študiji), dociciklinom (ena študija) in nemonoksacinom (ena študija). V splošnem je bilo za levofloksacin dokazano, da je vsaj tako učinkovit kot druga zdravila, ki so priporočena kot prva izbira – npr. intravenski ceftriakson in/ali peroralni cefuroksim aksetil z makrolidi ter amoksicilin/klavulanska kislina.

Zdravljenje z antibiotiki je indicirano in se običajno začne empirično, tako da pokriva tipične organizme z atipičnimi organizmi ali brez njih. Zdravljenje z antibiotiki je mogoče naknadno spreminjati glede na rezultate kultur in klinični odziv. Bolniki z ZBP, ki so zmerno do hudo bolni, so običajno hospitalizirani. Betalaktami, makrolidi in antipnevmokokni fluorokinoloni so najpogosteje uporabljene antibiotiki za zdravljenje ZBP kot monoterapija ali v kombinaciji, odvisno od tveganj za bolnika in od resnosti bolezni.

Smernice za ZBP so zapletenejšje od smernic za druge okužbe dihal, saj upoštevajo več meril, kot so starost in/ali sočasne bolezni, resnost bolezni in bolnišnično ali ambulantno zdravljenje. V evropskih smernicah je levofloksacin priporočen kot alternativni antibiotik, ki ga je mogoče uporabljati kot sredstvo prve izbire v državah z visoko ravno klinično pomembne odpornosti proti zdravilom prve izbire.

Za jasnejšo opredelitev vloge levofloksacina pri tej indikaciji je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprva predlagal naslednje usklajeno besedilo za tablete in i.v. raztopino:

Zunajbolnišnična pljučnica pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja ali pri bolnikih, ki potrebujejo hospitalizacijo, ali v primeru znane ali domnevne odpornosti bakterij na običajno uporabljene razrede protivnetnih zdravil (v skladu z anamnezo bolnikov ali nacionalnimi in/ali regijskimi podatki o odpornosti) ali če je bilo predhodno protivnetno zdravljenje neuspešno.

Predlog za omejeno indikacijo je v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje v EU, ki v splošnem fluorokinolonov ne priporočajo kot zdravljenja prve izbire. Imetnik dovoljenja za promet je soglašal, da mora biti usklajeno besedilo za levofloksacin skladno tudi z besedilom za druge fluorokinolone. Zato je bilo sklenjeno, da morajo povzetki glavnih značilnosti zdravila za obe vrsti tablet in i.v. obliko odražati, da je zdravilo Tavanic indicirano za zdravljenje ZBP pri odraslih samo, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za začetno zdravljenje teh okužb šteje za neustrezno.

Okužbe kože in mehkih tkiv (OKMT)

Ta indikacija ni bila odobrena v vseh državah članicah za obe vrsti tablet in za i.v. obliko, razen v eni državi članici. Indikacija ni bila odobrena v eni državi članici, ker ključne študije (pet študij) niso vključile običajnega primerjalnega zdravila, ter ob upoštevanju, da se za nezapletene OKMT uporaba fluorokinolonov ne zdi ustrezna, za zapletene OKMT pa izidi niso prikazali jasne prednosti levofloksacina.

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, niso opredeljeni kot referenčno zdravljenje proti stafilokokom in streptokokom. Zlati standard za te patogene ostaja penicilin (razen okužb z MRSA – proti meticilinu odpornimi *Staphylococcus aureus*). Kljub temu pa je večina izolatov MRSA odpornih na levofloksacin. Ob upoštevanju teh ugotovitev in tega, da omejeno število razpoložljivih smernic trenutno priporoča fluorokinolone samo pri specifičnih in zapletenih boleznih, kot so polimikrobne okužbe, ki vključujejo po Gramu negativne organizme, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom soglašal, da bo spremenil prvotni predlog za („okužbe kože in mehkih tkiv, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za zdravljenje te okužbe šteje za neustrezno“) tako, da bo odražal trenutno prakso, po kateri je levofloksacin lahko *indiciran samo za zapletene OKMT kot alternativa (torej kot zdravljenje druge izbire), kadar se uporaba priporočenih protibakterijskih sredstev za zdravljenje te okužbe šteje za neustrezno.*

Poleg tega poglavje z opozorili v povzetku glavnih značilnosti zdravila zdaj navaja soodpornost MRSA proti fluorokinolonom, vključno z levofloksacinom.

Okužbe sečil

Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom

Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritisom, so bile predložene in odobrene v vseh državah članicah EU razen v eni, kjer je bila odobrena samo indikacija za *akutni pielonefritis*.

Na podlagi pregleda vseh trenutno razpoložljivih podatkov je imetnik dovoljenja za promet predlagal uskladitev besedila za tablete in i.v. raztopino levofloksacina, tako da bo priporočeno zdravljenje pielonefritisa in zapletenih okužb sečil z upoštevanjem uradnih smernic za ustrezno uporabo protibakterijskih sredstev. Nadalje je bilo sklenjeno, da je treba upoštevati evropske smernice, v katerih so kinoloni priporočeni kot zdravljenje prve izbire samo, če je stopnja odpornosti *E. coli* (ki je odgovorna za 70–80 % vseh okužb sečil, ki jih povzročijo po Gramu negativni organizmi) nižja od 10 %. Zato je v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključeno posebno opozorilo na vzorec odpornosti *E. coli* proti fluorokinolonom.

Nezapletene okužbe sečil

Indikacija za nezapletene okužbe sečil je bila odobrena za 250 mg tablete levofloksacina v vseh državah članicah, razen v treh. Ključna študija je bila študija LOFBO-UTI-060: multicentrična, dvojno slepa, randomizirana študija, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost peroralnega levofloksacina z varnostjo in učinkovitostjo zdravila Floxin (ofloksacin) pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil pri ženskah.

Študija je vključevala le bolnice z akutnim cistitisom in ne tistih z nezapletenim pielonefritisom, tudi če bi lahko bile zajete v klasifikaciji „nezapletene okužbe sečil“. Ker je nezapletena okužba sečil opredeljena kot prisotnost epizod akutnega cistitisa in akutnega pielonefritizma, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal uskladitev te indikacije v „nezapleteni cistitis“, ki bi bolje odražala populacijo bolnic, zajetih v to študijo. Dogovorili so se tudi za navzkrižni sklic na poglavje z opozorili o vzorcih odpornosti.

Kronični bakterijski prostatitis

Kronični bakterijski prostatitis (ali „prostatitis“) je odobrena indikacija za levofloksacin v vseh državah članicah razen dveh. Ključna študija je bila CAPSS-101, obsežna registracijska študija, ki je dokazala, da je levofloksacin enakovreden ciprofloksacinu pri dobro dokumentiranem kroničnem bakterijskem prostatitisu, ti podatki pa so bili od tedaj dopolnjeni še z dvema objavljenima študijama.

Ta indikacija je odobrena za tablete in i.v. formulacijo levofloksacina. Dogovorjeno usklajeno besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila za indikacijo prostatitisa je bilo: „kronični bakterijski prostatitis“.

Inhalacijski vranični prisad

Ta indikacija je odobrena samo v eni državi članici za tablete (za profilakso po izpostavitvi in za kurativno zdravljenje vraničnega prisada) in za i.v. raztopino (za kurativno zdravljenje) od leta 2001 v skladu z nacionalnimi priporočili. Imetnik dovoljenja za promet je predložil vse razpoložljive podatke za to indikacijo – podatke *in vitro*, predklinične podatke, farmakokinetične podatke in podatke, ki jih je objavil ameriški Center za nadzorovanje in preprečevanje bolezni (CDC) – ter predlagal usklajeno indikacijo. Ker je vranični prisad življenjsko nevaren, zlasti če se okužba širi z vdihavanjem, so se dogovorili za naslednje usklajeno besedilo za:

tablete – *inhalacijski vranični prisad: profilaksa po izpostavitvi in kurativno zdravljenje;*
i.v. raztopina – *inhalacijski vranični prisad: kurativno zdravljenje.*

Poleg tega so se dogovorili za vključitev previdnostnih ukrepov v primeru zdravljenja vraničnega prisada v poglavje 4.4, ki tako vključuje sklic za upoštevanje veljavnih nacionalnih in/ali mednarodnih dokumentov o soglasju glede zdravljenja vraničnega prisada.

Usklajene terapevtske indikacije za zdravilo Tavanic, filmsko obložene tablete 250 mg in 500 mg ter za i.v. raztopino 5 mg/ml, o katerih so se dogovorili, so:

Tavanic, filmsko obložene tablete, 250 mg in 500 mg

Zdravilo Tavanic je indicirano pri odraslih za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- *akutni bakterijski sinusitis*
- *akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa*
- *zunajbolnišnična pljučnica*
- *zapletene okužbe kože in mehkih tkiv*

Za zgoraj navedene okužbe se zdravilo Tavanic uporablja le, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za začetno zdravljenje teh okužb šteje za neustrezno.

- *pielonefritis in zapletene okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)*
- *kronični bakterijski prostatitis*
- *nezapleteni cistitis (glejte poglavje 4.4)*
- *inhalacijski vranični prisad: profilaksa po izpostavitvi in kurativno zdravljenje (glejte poglavje 4.4)*

Zdravilo Tavanic je mogoče uporabljati tudi za zaključek terapije pri bolnikih, pri katerih je prišlo do izboljšanja v času začetnega zdravljenja z intravenskim levofloksacinom.

Treba je upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih sredstev.

Tavanic, raztopina za infundiranje, 5 mg/ml

Raztopina za infundiranje Tavanic je indicirana pri odraslih za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zunajbolnišnična pljučnica
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv

Za zgoraj navedene okužbe se zdravilo Tavanic uporablja le, kadar se uporaba splošno priporočenih protibakterijskih sredstev za začetno zdravljenje teh okužb šteje za neustrezno.

- pielonefritis in zapletene okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)
- kronični bakterijski prostatitis
- inhalacijski vranični prisad: profilaksa po izpostavitvi in kurativno zdravljenje (glejte poglavje 4.4)

Treba je upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih sredstev.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Za večino odobrenih indikacij je odmerjanje v splošnem usklajeno v praktično vseh državah članicah, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa je predlagal naslednja priporočila za odmerjanje:

- ABS (samo tablete): 500 mg enkrat dnevno za 10–14 dni zdravljenja;
- AEKB (samo tablete): 250–500 mg enkrat dnevno za 7–10 dni;
- ZBP (tablete in i.v. raztopina): 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno za 7–14 dni;
- pielonefritis in zapletene okužbe sečil (tablete in i.v. raztopina): 250–500 mg enkrat dnevno za 7–10 dni;
- nezapleteni cistitis (samo tablete): 250 mg enkrat dnevno za 3 dni;
- kronični bakterijski prostatitis (tablete in i.v. raztopina): 500 mg za 28 dni;
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (tablete): 250 mg enkrat dnevno ali 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno za 7 do 14 dni;
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (i.v. raztopina): 500 mg dvakrat dnevno.

V tem poglavju niso bila odkrita druga odstopanja glede posebnih skupin bolnikov: okvarjena ledvična funkcija in/ali starejši.

Predlagani usklajeni manjši odmerek za AEKB in zapletene okužbe kože in mehkih tkiv, 250 mg, je bil nadalje obravnavan z vidika farmakokinetičnega/farmakodinamičnega profila levofloksacina, narave okužbe in najverjetnejše bakterije povzročiteljice. V zvezi s tem je znano, da odmerek 500 mg, ki se daje enkrat dnevno peroralno, omogoča doseganje vrha plazemske koncentracije (Cmaks.) 5 do 6 mg/l in razmerja Cmaks./MIK 10–12 ter vrednosti AUC približno 50 mg.h/l, kar ustreza razmerju AUC/MIK 50–100. Te koncentracije zagotavljajo zadostno baktericidno dejavnost na bakterijske seve s stopnjo občutljivosti do 0,5–1 mg/l. To zadošča za večino infekcijskih bolezni (dihal in kože), ki so našteje med indikacijami za levofloksacin. Razmerje Cmaks./MIK 10 in razmerje AUC/MIK 100 sta v literaturi priporočeni kot hitra baktericidna dejavnost. Zato sta bila priporočena odmerka za AEKB in zapletene okužbe kože in mehkih tkiv ustrezno prilagojena, tako da je bil odmerek 250 mg enkrat dnevno izbrisan.

Dogovorili so se o nadaljnjih spremembah trajanja zdravljenja za pielonefritis in zapletene okužbe sečil, ki naj bo skladno s priporočili smernic Evropskega združenja za urologijo (European Association of Urology – EAU) iz leta 2010 o trajanju zdravljenja z levofloksacinom 7–10 dni za akutni nezapleteni pielonefritis in 7–14 dni (i.v. zdravljenje, ki mu po možnosti sledi nadomestno peroralno zdravljenje) za težje primere (smernice EAU 2010).

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Odstopanja v tem poglavju so se nanašala na uporabo pri nosečnicah in bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) (razhajanje v eni državi članici). Dogovorili so se, da bo uporaba med nosečnostjo še naprej navedena v tem poglavju. V zvezi s kontraindikacijo pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) so se dogovorili, da bo ta

relativna kontraindikacija ostala v poglavju z opozorili v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ker je bila odobrena v vseh, razen v eni državi članici.

Poleg tega je bilo to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila posodobljeno tako, da odraža osnovni varnostni profil, ki je bil sprejet aprila 2011 kot izid projekta z deljenim delom PSUR (z zadnjimi podatki dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila).

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V posameznih odstavkih tega poglavja obstajajo med državami članicami razlike.

Upoštevali so osnovni varnostni profil (CSP), ki je bil odobren 1. aprila 2011 kot izid projekta z deljenim delom PSUR (z zadnjimi podatki dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila). Glavne razlike v tem poglavju, ki jih je sprejel odbor CHMP, so naštetje spodaj.

Opozorilo o pnevmokokni pljučnici je bilo izbrisano, saj naj bi bilo zajeto že v informacijah, vključenih v poglavje 4.1, da je treba levofloksacin v takih primerih upoštevati samo kot alternativno zdravljenje. Poleg tega so bili izbrisane informacije o kombiniranem zdravljenju, ki je lahko potrebno v primeru nozokomialnih okužb s *P. aeruginosa*, saj naj vključitev v to poglavje ne bi bila ustrezna. Poleg tega je besedilo zavajajoče, saj nakazuje, da je standardno zdravljenje monoterapija.

Dodano je bilo opozorilo o potrebi po ustrezni diagnozi ABS in AEKB pred uporabo levofloksacina. Kot je navedeno zgoraj, sta bili v to poglavje vključeni odpornost *E.coli* proti fluorokinolonu in potreba, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti.

Previdnostni ukrep za inhalacijski vranični prisad je bil premaknjen iz poglavja 5.1 v to poglavje in opozarja zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, na potrebo po vpogledu v nadaljnjo dokumentacijo v zvezi s to okoliščino.

Opozorilo o tenditisu in pretrganju kit je bilo spremenjeno tako, da navaja, da je tveganje za tenditis in pretrganje kit povečano pri bolnikih, ki prejema dnevne odmerke 1 000 mg. Ta sprememba temelji na nedavno predloženi analizi, ki dokazuje, da so starejši bolniki bolj nagnjeni k poškodbam kit, če prejema dnevno 1 000 mg, v primerjavi s 750 mg, epidemioloških študijah in dodatnem tveganju za bolnike z okvarami jeter brez prilagoditve odmerka, ob upoštevanju biološke verjetnosti za od odmerka odvisno citotoksičnost fluorokinolonov pa ta odkritja nakazujejo, da so dnevni odmerki 1 000 mg dodaten dejavnik tveganja za poškodbe kit.

Opozorilo glede poslabšanja miastenije gravis, ki je bilo vključeno v osnovni varnostni profil, je bilo revidirano na podlagi kumulativnega varnostnega pregleda, ki ga je predstavil imetnik dovoljenja za promet v času tega napotitvenega postopka. Ta pregled je pokazal morebitno povezavo v okviru razreda fluorokinolonov, zlasti med uporabo levofloksacina in poslabšanjem miastenije gravis, čeprav stopnja poročanja o tem dogodku ostaja izjemno nizka.

Predlagano usklajeno opozorilo glede pomanjkanja G-6-PD je podprl pregled, ki ga je izvedel imetnik dovoljenja za promet za vse primere G6PD, v okviru katerega niso bile ugotovljene nobene nove informacije o varnosti. Pri teh bolnikih je priporočeno spremljanje hemolitične anemije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal opozorilo o hudih buloznih reakcijah zaradi resnosti teh reakcij in z upoštevanjem, da so bile bulozni izbruhi že zajeti v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Usklajeno opozorilo o disglidemiji je bilo nadalje spremenjeno z vidika nedavno prijavljenih primerov hipoglikemične kome pri uporabi fluorokinolonskih učinkovin.

Opozorilo o preprečevanju preobčutljivosti za svetlobo je bilo revidirano tako, da še naprej priporoča previdnost med zdravljenjem in 48 ur po zaključku zdravljenja.

Usklajeno opozorilo o podaljšanju intervala QT je bilo spremenjeno v skladu s posodobljenim priporočilom Delovne skupine za farmakovigilanco odbora CHMP z dne 16. aprila 2012, ki se nanaša na fluorokinolone in tveganje za podaljšanje intervala QT.

Opozorilo o superinfekciji je bilo prilagojeno v skladu z ustreznim standardnim besedilom, ki je vključeno v informacije o zdravilu za vsa protibakterijska sredstva.

Opozorilo o boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov je bilo posodobljeno tako, da odraža trenutne dokaze, ki kažejo na vzročno razmerje med levofloksacinom in hepatotoksičnostjo, ki ima lahko

tudi smrten izid. Dokaze je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s kumulativnim pregledom vseh smrtnih primerov zaradi bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov.

Opozorilo pod podnaslovom „Vpliv na laboratorijske teste“ je bilo posodobljeno tako, da vsebuje stavek o *M. tuberculosis*, ki naj bi označeval ves razred in ki je vključen v seznam osnovnih podatkov podjetja (CCDS).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je soglašal z novo vključenim opozorilom o morebitnem pojavu motenj vida in opozorilom, da je v takih primerih treba nemudoma obiskati specialista za oči. V zvezi s tem je nedavno objavljena epidemiološka študija odkrila povečano tveganje za odstop mrežnice (OR 4.5) pri uporabi fluorokinolonov.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

To poglavje je bilo nadalje spremenjeno tako, da jasno navaja, da je zdravljenje z levofloksacinom kontraindicirano v času dojenja, in da vključuje informacije o plodnosti v skladu s *Smernicami o oceni tveganja zdravil za razmnoževanje in laktacijo pri človeku* odbora CHMP: *od podatkov do označevanja, januar 2009*.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Odbor CHMP je preučil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za usklajeno besedilo tega poglavja. Pri usklajevanju neželenih učinkov med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila Tavanic je bil upoštevan osnovni varnostni profil (CSP). Splošno besedilo o razvrščanju pogostnosti in neželene reakcije, pridobljene iz izkušenj v času trženja zdravila, so bile razjasnjeni, pogostnost števila dogodkov pa revidirana. Metoda in statistični pristop sta bila pregledana skupaj s predloženimi podatki, odbor CHMP pa je presodil, da je ocenjena pogostnost ustrezna.

V tem postopku so bili dodani naslednji novi neželeni učinki:

- *hipoglikemična koma*, v skladu z različico CCSI 4 za levofloksacin, ki je bila oddana kot del poročila PSUR 27;
- *benigna intrakranialna hipertenzija*, v skladu z nedavnimi spremembami označevanja za levofloksacin v ZDA aprila 2012. Ti primeri morajo biti skrbni spremljani in nadalje obravnavani v prihodnjih poročilih PSUR;
- „*palpitacije*“ in „*ventrikularna tahikardija, ki ji lahko sledi srčni zastoj*“, ki so podprte s podatki iz kliničnih preskušanj in podatki iz časa trženja zdravila, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- *pretrganje vezi*, v skladu s pregledom, ki ga je posredoval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in v katerem je bilo v nekaterih primerih identificirano morebitno vzročno razmerje brez alternativnih razlag v kombinaciji z biološko verjetnostjo.

Poleg tega so bile informacije o hepatotoksičnosti dopolnjene tako, da navajajo prijavljene primere zlatenice in hude poškodbe jeter z levofloksacinom ter vključujejo primere akutne odpovedi jeter s *smrtnim izidom*, predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Odbor CHMP je proučil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za to poglavje in se strinjal s številnimi spremembami. Še zlasti so bile revidirane spremembe mejnih vrednosti Evropskega odbora za testiranje občutljivosti na antibiotike (EUCAST) in preglednice dozetnih vrst. Tako je bila vključitev *bacteroides sp.* razen *B. fragilis* odstranjena zaradi naravne srednje občutljivosti za levofloksacin. Informacije odbora EUCAST so bile usklajene z njegovimi trenutnimi priporočili. Če povzamemo, je odbor CHMP sprejel usklajeno besedilo poglavja 5.1.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Imetnik dovoljenja za promet, ki je bil naprošen za oceno vseh drugih poglavij nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, je predlagal ustrezne spremembe v besedilu, v katerem obstajajo razhajanja, in v nekaterih primerih povzel informacije, ki so že vključene v teh poglavjih (npr. v poglavju 5.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila je povzel informacije o razporeditvi v tkiva).

Navodilo za uporabo

Po spremembah povzetka glavnih značilnosti zdravila so več ustreznih sprememb vnesli še v navodilo za uporabo. Končno besedilo navodila za uporabo je potrdil odbor CHMP. Glede na obseg

usklajevanja navodila za uporabo je bilo dogovorjeno, da bo po sprejetju napotitvenega postopka predložen preskus razumljivosti besedila.

KAKOVOST – MODUL 3

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil predlog za uskladitev modula o kakovosti. Informacije o razvoju, izdelavi in nadzoru filmsko obloženih tablet in raztopine za infundiranje so bile zadovoljivo predstavljene. Rezultati izvedenih testov nakazujejo zadovoljivo doslednost in enotnost pomembnih značilnosti kakovosti zdravila, na podlagi česar je mogoče zaključiti, da bi zdravila morala izkazati zadovoljivo in enotno delovanje v kliničnem okolju.

Na podlagi pregleda podatkov je odbor CHMP sprejel usklajeni modul 3.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi ocene predloga in odzivov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter po razpravah v odbor CHMP je ta sprejel usklajene sklope dokumentov z informacijami o zdravilu za filmsko obložene tablete in raztopino za infundiranje Tavanic in povezana imena, pri čemer je upošteval farmacevtske oblike. Usklajene so bile zlasti indikacije in z njimi povezana priporočila o odmerjanju.

Sprejet je bil tudi usklajeni modul 3. Na podlagi navedenega odbor CHMP meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tavanic in povezanih imen ugodno ter da je mogoče odobriti usklajene dokumente z informacijami o zdravilu.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor je upošteval ugotovljena razhajanja za zdravilo Tavanic in povezana imena v poglavjih o terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe ter v preostalih poglavjih povzetkov glavnih značilnosti zdravila.
- Odbor je pregledal podatke iz obstoječih kliničnih študij, podatke o farmakovigilanci in podatke iz objavljene literature, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki upravičujejo predlagano uskladitev informacij o izdelku.
- Odbor je soglašal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki so jo predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravili,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Tavanic in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so določeni v Prilogi III .