

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännandena för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Tavanic och associerade namn (se bilaga I)

Tavanic (levofloxacin) är ett syntetiskt antibakteriellt läkemedel av klassen fluorokinolon och är S(-) enantiomeren av den racemiska läkemedelssubstansen ofloxacin. Som antibakteriellt läkemedel av klassen fluorokinolon hämmar levofloxacin DNA-syntesen genom att verka på DNA/DNA-gyraskomplexet och topoisomeras IV.

Levofloxacin har ett brett antibakteriellt spektrum in vitro som omfattar grampositiva organismer som *Streptococcus pneumoniae* oavsett resistansfenotyp, meticillinkänsliga *Staphylococcus aureus* och *Streptococci spp.*, krävande gramnegativa bakterier som *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* och *Enterobacteriaceae* som *Escherichia coli* och *Klebsiella spp.*, samt organismer som ger atypiska infektioner som *Legionella*, *Mycoplasma* och *Chlamydophila*. Därför är levofloxacin verksamt mot många olika vanliga patogener för sinusit, akut exacerbation av kronisk bronkit, samhällsförvärd pneumoni, urinvägsinfektioner (UVI) samt hud- och mjukvävnadsinfektioner.

Levofloxacin är för närvarande indicerat hos vuxna för behandling av luftvägsinfektioner, hud- och mjukvävnadsinfektioner, komplicerade och okomplicerade UVI samt kronisk bakteriell prostatit. Levofloxacin är även indicerat vid vissa atypiska indikationer såsom urosepsis, matsmältningsrelaterade och infektioner i lever och galla, kurativ antraxbehandling och sjukhusförvärd pneumoni. I detta harmoniseringsförfarande begärde innehavaren av godkännande för försäljning indikationer för luftvägsinfektioner (begränsade), hud- och mjukvävnadsinfektioner, komplicerade och okomplicerade UVI, kronisk bakteriell prostatit och antraxbehandling.

Globalt godkändes levofloxacin först av Japan 1993 och därefter av Förenta staterna 1996. I EU beviljades godkännande för levofloxacin först av Storbritannien 1997 följt av elva andra EU-länder: Belgien, Danmark, Finland, Irland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Portugal, Spanien, Tyskland och Österrike genom förfarandet för ömsesidigt erkännande med Storbritannien som referensmedlemsstat. Tavanic är också nationellt godkänt i tretton andra EU-länder: Bulgarien, Cypern, Estland, Frankrike, Grekland, Litauen, Malta, Polen, Slovakien, Slovenien, Sverige, Tjeckien och Ungern.

Tavanic finns som filmdragerade tabletter (250 mg och 500 mg) och som infusionsvätska, lösning (5mg/ml i formuleringar på 250 mg/50 ml och 500 mg/100 ml). Styrkan 750 mg i filmdragerad tablett och som infusionsvätska, lösning 750 mg/150 ml var godkänd i vissa EU-länder. Denna styrka och formulering var kopplad till indikationen för sjukhusförvärd pneumoni som innehavaren av godkännande för försäljning inte begärde för detta harmoniseringsförfarande. Innehavaren av godkännandet för försäljning drog frivilligt tillbaka godkännandet för försäljning för 750 mg filmdragerade tabletter och varierade villkoren för godkännandet för försäljning för infusionsvätska, lösning för att ta bort formuleringen 150 ml under detta hänskjutningsförfarande. Resultatet av detta hänskjutningsförfarande omfattar därför inte någon utvärdering av levofloxacin 750 mg.

Kombinationen av förfarandet för ömsesidigt erkännande och nationellt beviljade godkännanden för försäljning har gjort att viss divergerande information fastställts i produktinformationen till Tavanic. Tavanic inkluderades därför i listan över produkter för harmonisering av produktresuméerna, som togs fram av CMD(h), i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse. På grund av EU-ländernas divergerande beslut om godkännande av ovannämnda produkt (och dess associerade namn) informerade Europeiska kommissionen CHMP:s/EMA:s sekretariat om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera de divergerande produktresuméerna inom EU.

Vid harmoniseringen av produktresuméerna beaktades alla relevanta terapeutiska och föreskrivna riktlinjer inom EU. Förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning speglade den senaste vetenskapliga informationen, däribland central säkerhetsinformation (harmonisering av säkerhetsavsnitten i produktresumén: 4.3 till 4.9) avtalat i april 2011 som ett resultat av arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten, nyligen utförda säkerhetsgranskningar av fluorokinoloner och nya globala data om fluorokinolons säkerhet.

Här nedan sammanfattas de huvudsakliga ämnen som diskuterades för harmoniseringen av produktresuméns olika avsnitt.

#### **Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer**

##### ***Luftvägsinfektioner***

Levofloxacin är godkänt för de vanligaste indikationerna för luftvägsinfektioner: akut bakteriell sinusit, akut exacerbation av kronisk bronkit och samhällsförvärd pneumoni. De viktigaste patogenerna vid dessa indikationer är *S. pneumoniae*, *H. influenzae* med tillägget av intracellulära/atypiska bakterier för samhällsförvärd pneumoni. Sjukhusförvärd pneumoni är också en luftvägsinfektion som levofloxacin var godkänt för i två EU-länder och som innehavaren av godkännandet för försäljning inte söker upprätthålla, såsom framgår nedan.

##### ***Akut bakteriell sinusit***

Denna indikation är godkänd för levofloxacintabletter i alla ovanstående EU-länder via nationellt förfarande eller förfarandet för ömsesidigt erkännande undantaget ett av EU-länderna.

I alla produktresuméer i förfarandet för ömsesidigt erkännande anges "akut bakteriell sinusit" i avsnittet indikationer och även specificerat "(adekvat diagnostiserat enligt nationella och/eller lokala riktlinjer om behandling av luftvägsinfektioner)". Tre huvudstudier stödde denna indikation, som är beviljad i EU sedan 1997. De främsta invändningar som hindrar att denna indikation beviljas i ett av EU-länderna gällde röntgenkriteriet för att bekräfta den kliniska diagnosen sinusit, som inte var tydligt definierad i en av studierna.

Innehavaren av godkännande för försäljning har sedan dess utfört fem ytterligare studier. De antibiotikapreparat för sinusit som oftast förskrivs i klinisk praxis är betalaktamer (amoxicillin med eller utan klavulansyra, orala andra och tredje generationens cefalosporiner), makrolider och fluorokinoloner mot pneumokocker. Makrolidernas betydelse har dock minskat dramatiskt i många länder till följd av den ökade nivån av *S pneumoniae*-resistens. I de aktuella behandlingsriktlinjerna rekommenderas vanligtvis fluorokinoloner mot pneumokocker för svåra fall av akut bakteriell sinusit eller där tidigare behandling har misslyckats, eller för infektioner förknippade med resistent pneumokocker.

Mot bakgrund av de för närvarande tillgängliga uppgifterna och de aktuella behandlingsriktlinjerna och även med tanke på den nuvarande ordalydelsen i produktresumén för andra aktuella fluorokinolonprodukter för denna indikation, föreslog innehavaren av godkännande för försäljning följande begränsade ordalydelse:

*Akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad enligt nationella och/eller lokala riktlinjer om behandling av luftvägsinfektioner) i svåra fall med risk för komplikationer (t.ex. frontal, sfenoidal, etmoidal eller pansinusit), eller i fall av känd eller misstänkt bakterieresistens mot vanligen använda klasser av antiinfektiva medel (enligt patienters sjukdomshistoria eller nationella och/eller regionala resistensdata), eller om tidigare antiinfektiv behandling misslyckats.*

Det bör uppmärksammas att akut bakteriell sinusit vanligtvis är en lindrig infektion förknippad med en hög andel spontant botade (90 procent). Till följd av den höga andelen spontant botade vid denna typ av infektion uppfattas data om överlägsenhet över placebo eller jämförelseläkemedel vid svårare akut bakteriell sinusit som en förutsättning för att uppväga de omfattande riskerna och för att hålla nyttan och riskerna balanserade endast i situationer där betalaktamantibiotika, doxycyklin eller makrolider av någon anledning inte kan användas eller har misslyckats. Ovanstående studier övervinner inte detta problem eftersom placebokontrollerade studier inte har utförts. Kommittén noterade att en placebokontrollerad studie av ett annat fluorokinolonmedel inte lyckades uppvisa överlägsenhet över placebo i form av kliniskt svar.

Det bestämdes därför, utifrån de effektdata som tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning för akut bakteriell sinusit, farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden och den omfattande riskprofilen för levofloxacin, att ordalydelsen för indikationen för akut bakteriell sinusit ska överensstämma med den ordalydelse som avtalats för andra fluorokinoloner.

*Innehavaren av godkännande för försäljning godtog att Tavanic filmdragerade tabletter är indicerat för behandling av akut bakteriell sinusit hos vuxna endast om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som inledande behandling av dessa infektioner.*

### **Akut exacerbation av kronisk bronkit**

Denna indikation har godkänts för levofloxacin-tabletter i alla ovanstående EU-länder via nationellt förfarande eller förfarandet för ömsesidigt erkännande. Tre huvudstudier gav stöd åt denna indikation. Nio ytterligare studier (och en ny analys av data från registreringsstudier) har blivit tillgängliga. Levofloxacin har studerats i stora kontrollerade prövningar av akut exacerbation av kronisk bronkit med ett aktivt jämförelseläkemedel men ingen placebokontrollerad studie har utförts. Trots att levofloxacin inte ses som förstavspreparatet för behandling av akut exacerbation av kronisk bronkit, rekommenderas det som ett av de möjliga alternativen för behandling vid täta exacerbationer och vid allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Betalaktamer, makrolider och fluorokinoloner är de antibiotika som används mest för behandling av akut exacerbation av kronisk bronkit. Fluorokinoloner är särskilt användbara i svåra fall då de både klarar av gramnegativa organismer och de vanligare *H. influenzae* och *S. pneumoniae*.

I riktlinjerna från European Respiratory Society (ERS, 2005) föreslås levofloxacin som alternativt antibiotikapreparat för både sjukhus- och samhällsrelaterad hantering av akut exacerbation av kronisk bronkit utan riskfaktorer för *P. aeruginosa*. I detta fall definieras "alternativ" som: ska användas vid överkänslighet mot det bästa läkemedlet eller utbredd prevalens av kliniskt relevant resistens i den behandlade populationen.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) godkänner "Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections" som fastställer kinoloner som andrahandsbehandling vid kliniskt relevant pneumokockresistens mot amoxicillin och tetracykliner, eller större intolerans.

Utifrån de för närvarande tillgängliga uppgifterna och de aktuella behandlingsriktlinjerna och även med tanke på den nuvarande ordalydelsen i produktresumén för andra aktuella fluorokinolonprodukter beträffande denna indikation, föreslog innehavaren av godkännande för försäljning följande begränsade ordalydelse:

*Akuta bakteriella exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad enligt nationella och/eller lokala riktlinjer om behandling av luftvägsinfektioner) hos patienter med svår underliggande KOL och/eller andra riskfaktorer, eller i fall av känd eller misstänkt bakterieresistens mot vanligen använda klasser av antiinfektiva medel (enligt patienters sjukdomshistoria eller nationella och/eller regionala resistensdata), eller om tidigare antiinfektiv behandling misslyckats.*

Den föreslagna ordalydelsen för harmoniserad indikation ansågs bättre spegla de nuvarande övergripande europeiska behandlingsrekommendationerna. Med tanke på att akut exacerbation av kronisk bronkit kan vara en mindre allvarlig infektion, med en hög andel spontant botade hos vilka bakterier bara påträffas i 50 procent av alla exacerbationer och för att bättre spegla de aktuella behandlingsriktlinjerna, godtog innehavaren av godkännande för försäljning att följande ordalydelse harmoniseras inom EU:

*Tavanic filmdragerade tabletter är indicerat för behandling av akut exacerbation av kronisk bronkit hos vuxna endast om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som inledande behandling av dessa infektioner.*

### **Samhällsförvärd pneumoni**

Denna indikation har godkänts i alla EU-länder baserat på fyra huvudstudier. Indikationen samhällsförvärd pneumoni är godkänd för både tabletter och intravenös formulering av levofloxacin. Efter att denna indikation beviljats inom EU har 22 ytterligare studier blivit tillgängliga, bland annat fyra nyligen utförda prövningar av levofloxacin använt som jämförelseläkemedel *versus* tigecyklin (två studier), docycyklin (en studie) och nemonoxacin (en studie). Totalt sett var levofloxacin minst lika effektivt som andra behandlingar som rekommenderas som förstahandsalternativ, t.ex. intravenöst ceftriaxon och/eller oral cefuroxim axetil plus makrolider och även jämfört med amoxicillin/klavulansyra.

Antibiotikabehandling indiceras och inleds vanligtvis empiriskt, och täcker typiska organismer med eller utan atypiska organismer. Antibiotikabehandling kan därefter ändras mot bakgrund av odlingsresultat och kliniskt svar. Patienter med samhällsförvärd pneumoni som är måttligt till svårt sjuka blir vanligtvis inlagda på sjukhus. Betalaktamer, makrolider och fluorokinoloner mot pneumokocker är de antibiotika som används mest för behandling av akut exacerbation av

samhällsförvärd pneumoni, som monoterapi eller i kombination, beroende på patientriskerna och svårighetsgraden.

Riktlinjerna för samhällsförvärd pneumoni är mer komplexa än de för andra luftvägsinfektioner då de tar hänsyn till flera olika kriterier såsom ålder och/eller kända sjukdomstillstånd, sjukdomens svårighetsgrad och hantering som öppenvårdspatienter eller inlagda patienter. I de europeiska riktlinjerna rekommenderas levofloxacin som alternativt antibiotikapreparat, men det kan också användas som förstahandspreparat i länder med en hög nivå av kliniskt relevant resistens mot förstahandsläkemedlen.

För att mer kortfattat definiera rollen för levofloxacin vid denna indikation föreslog innehavaren av godkännande för försäljning inledningsvis följande harmoniserade ordalydelse för tablettorna och den intravenösa lösningen:

*Samhällsförvärd pneumoni hos patienter med ytterligare riskfaktorer eller som kräver inläggning på sjukhus, eller i fall av känd eller misstänkt bakterieresistens mot vanligen använda klasser av antiinfektiva medel (enligt patienters sjukdomshistoria eller nationella och/eller regionala resistensdata), eller om tidigare antiinfektiv behandling misslyckats.*

Detta förslag till en begränsad indikation överensstämmer med EU:s aktuella behandlingsriktlinjer att inte övergripande rekommendera fluorokinoloner som förstahandsalternativ för behandling. Innehavaren av godkännande för försäljning godtog att den harmoniserade ordalydelsen för levofloxacin också ska överensstämma med ordalydelsen för andra fluorokinoloner. Det godtogs därför att produktresumén för både tablett och intravenös lösning skulle spegla att Tavanic är indicerat för behandling av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna endast om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som inledande behandling av dessa infektioner.

### **Hud- och mjukvävnadsinfektioner**

Denna indikation har godkänts i alla EU-länder för både tablett och intravenös formulering, utom i ett EU-land. Denna indikation godkändes inte i ett av EU-länderna eftersom huvudstudierna (fem studier) inte hade använt ett konventionellt jämförelseläkemedel men också för att användningen av fluorokinoloner inte anses lämplig för okomplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner och att resultaten för komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner inte tydligt gynnade levofloxacin.

Det noteras att fluorokinoloner, däribland levofloxacin, inte är erkända som referensbehandling för stafylokocker och streptokocker. Den gyllene standarden för dessa patogener förblir penicillin (med undantag för MRSA - meticillinresistent staphylococcus aureus). De flesta isolat av MRSA är dock resistenta mot levofloxacin. Med hänsyn tagen till detta och till att fluorokinoloner i det begränsade antalet tillgängliga riktlinjer för närvarande bara rekommenderas vid specifika och komplicerade tillstånd såsom polymikrobiella infektioner med gramnegativa organismer, godtog innehavaren av godkännande för försäljning att det ursprungliga förslaget ("*Hud- och mjukvävnadsinfektioner när vanligen rekommenderade antibakteriella läkemedel anses olämpliga för behandling av denna infektion*") ändras för att spegla nuvarande praxis av att levofloxacin ska indiceras bara för komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner som ett alternativ (dvs. andrahandsbehandling) när de rekommenderade antibakteriella läkemedlen anses olämpliga för behandling av denna infektion.

Dessutom hänvisar produktresuméns varningsavsnitt nu till samresistensen av fluorokinolonerna, däribland levofloxacin mot MRSA.

### **Urinvägsinfektioner (UVI)**

#### ***Komplicerade urinvägsinfektioner (komplicerade UVI), däribland pyelonefrit***

Indikationen komplicerade UVI inklusive pyelonefrit har lämnats in och godkänts i alla EU-länder utom en, där bara indikationen för *akut pyelonefrit* godkändes.

Baserat på granskningen av alla de för närvarande tillgängliga uppgifterna föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att ordalydelsen för levofloxacin tablett och intravenös lösning skulle harmoniseras så att dessa rekommenderas vid pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner med hänsyn tagen till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella läkemedel. Vidare godtogs att hänsyn skulle tas till de europeiska riktlinjerna så att kinoloner endast rekommenderas som förstahandsbehandling om resistenstalet för E. coli (svarar för 70-80 procent av alla UVI orsakade av gramnegativa bakterier) understiger 10 procent. Därför infördes en

särskild varning för resistensmönstret för fluorokinoloner som är resistenta mot E. coli i avsnitt 4.4 i produktresumén.

### ***Okomplicerade urinvägsinfektioner (okomplicerade UVI)***

Indikationen okomplicerade UVI har godkänts för 250 mg tabletter av levofloxacin i alla utom tre EU-länder. Huvudstudie var studien LOFBO-UTI-060: En multicentrerad, dubbelblind, randomiserad studie för att jämföra säkerheten och effekten hos oralt levofloxacin med den av Floxin (ofloxacin) vid behandling av okomplicerade urinvägsinfektioner hos kvinnor.

I denna studie ingick endast patienter med akut cystit och inte okomplicerad pyelonefrit, även om dessa kan täckas inom klassificeringen av "okomplicerad UVI". Eftersom okomplicerad UVI definieras som förekomst av episoder av akut cystit och okomplicerad pyelonefrit föreslog innehavaren av godkännande för försäljning harmonisering av denna indikation för "okomplicerad cystit" för att bättre spegla patientpopulationen i studien. En korshänvisning till varningsavsnitten beträffande resistensmönstren godtogs.

### ***Kronisk bakteriell prostatit***

Kronisk bakteriell prostatit (eller "prostatit") är en godkänd indikation för levofloxacin i alla utom två EU-länder. Huvudstudien var CAPSS-101, en stor registreringsstudie som visade att levofloxacin är ekvivalent med ciprofloxacin vid väldokumenterad kronisk bakteriell prostatit, och dessa data har sedan dess kompletterats av två publicerade studier.

Denna indikation är godkänd för både tabletter och intravenös formulering av levofloxacin. Ordalydelsen i den harmoniserade produktresumén som avtalades för indikationen prostatit var "kronisk bakteriell prostatit".

### **Inhalationsantrax**

Denna indikation har godkänts i ett EU-land för både tabletter (för profylax efter exponering och kurativ antraxbehandling) och intravenös lösning (för den kurativa antraxbehandlingen) sedan 2001 i enlighet med nationella rekommendationer. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll alla tillgängliga data för denna indikation, dvs. in vitro-data, icke-kliniska uppgifter, farmakokinetiska uppgifter och data publicerade av USA:s "Centers of Disease Control and Prevention" (CDC) och föreslog en harmoniserad indikation. Då antrax är livshotande, särskilt när infektionsvägen är inhalation godtogs följande harmoniserade ordalydelse för:

Tabletter – *Inhalationsantrax: profylax efter exponering och kurativ behandling*

Intravenös lösning – *Inhalationsantrax: kurativ behandling*

Dessutom godtogs att försiktighetsåtgärder vid eventuell behandling av antrax läggs in i avsnitt 4.4 där en hänvisning till nationella och/ eller internationella konsensusdokument ska ingå.

De harmoniserade behandlingsindikationerna för Tavanic, filmdragerade tabletter 250 mg och 500 mg och för infusionsvätska, lösning 5 mg/ml som har godtagits är:

### ***Tavanic, filmdragerade tabletter, 250 mg och 500 mg***

*Tavanic är indicerat hos vuxna för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):*

- *Akut bakteriell sinusit*
- *Akuta exacerbationer av kronisk bronkit*
- *Samhällsförvärd pneumoni*
- *Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner*

*För ovanstående infektioner bör Tavanic endast användas om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som inledande behandling av dessa infektioner.*

- *Pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)*
- *Kronisk bakteriell prostatit*
- *Okomplicerad cystit (se avsnitt 4.4)*
- *Inhalationsantrax: profylax efter exponering och kurativ behandling (se avsnitt 4.4)*

*Tavanic kan också användas för att avsluta en behandlingskur hos patienter som har visat sig bli*

bättre under den inledande behandlingen med intravenöst levofloxacin.

Hänsyn ska tas till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella medel.

### **Tavanic, infusionsvätska, lösning, 5 mg/ml**

Tavanic infusionsvätska, lösning är indicerat hos vuxna för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Samhällsförvärd pneumoni
- Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner

För ovanstående infektioner bör Tavanic endast användas om det anses olämpligt att använda de antibakteriella läkemedel som vanligen rekommenderas som inledande behandling av dessa infektioner.

- Pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)
- Kronisk bakteriell prostatit
- Inhalationsantrax: profylax efter exponering och kurativ behandling (se avsnitt 4.4)

Hänsyn ska tas till de officiella riktlinjerna om lämplig användning av antibakteriella medel.

### **Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt**

För de flesta godkända indikationer var doseringen harmoniserad i praktiskt taget alla EU-länder och innehavaren av godkännande för försäljning föreslog följande doseringsrekommendationer:

- Akut bakteriell sinusit (endast tabletter): 500 mg en gång dagligen under 10–14 behandlingsdagar.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit (endast tabletter): 250 – 500 mg en gång dagligen under 7–10 dagar.
- Samhällsförvärd pneumoni (tabletter och intravenös lösning): 500 mg en gång eller två gånger dagligen under 7–14 dagar.
- Pyelonefrit och komplicerade UVI (tabletter och intravenös lösning): 250 – 500 mg en gång dagligen under 7–10 dagar.
- Okomplicerad cystit (endast tabletter): 250 mg en gång dagligen under 3 dagar.
- Kronisk bakteriell prostatit (tabletter och intravenös lösning): 500 mg under 28 dagar.
- Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner (tabletter): 250 mg en gång dagligen eller 500 mg en gång eller två gånger dagligen under 7 till 14 dagar.
- Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner (intravenös lösning): 500 mg två gånger dagligen.

Inga andra avvikelser upptäcktes i detta avsnitt beträffande särskilda populationer: personer med nedsatt njurfunktion och/eller äldre.

Den föreslagna harmoniserade lägre dosen på 250 mg för akut exacerbation av kronisk bronkit och för hud- och mjukvävnadsinfektioner diskuterades mer utförligt mot bakgrund av levofloxacins farmakokinetiska/farmakodynamiska profil, infektionens art och den troligaste patogena bakterien. I samband med detta noteras det att den orala dosen på 500 mg en gång dagligen gör det möjligt att uppnå en högsta plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) från 5 till 6 mg/l och en C<sub>max</sub>/MIC-kvot på 10–12 och en AUC på cirka 50 mg.h/l motsvarande en AUC/MIC-kvot från 50–100. Dessa koncentrationer ger tillräcklig bakteriedödande aktivitet på bakteriestammar med en känslighetsnivå upp till 0,5–1 mg/l. Detta är tillräckligt för de flesta infektionssjukdomar (andningsväg- eller hudrelaterade) som räknas upp i levofloxacinindikationerna. C<sub>max</sub>/MIC-kvoten på 10 och en AUC/MIC-kvot på 100 rekommenderas i litteraturen för att uppnå snabb bakteriedödande aktivitet. Därför ändrades den rekommenderade dosen för akut exacerbation av kronisk bronkit och för komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner i enlighet med detta, dvs. 250 mg en gång dagligen är borttagen.

Ytterligare ändringar avtalades så att behandlingstiden för pyelonefrit och för komplicerade UVI följer rekommendationerna i 2010 års riktlinjer från European Association of Urology (EAU) för en behandlingstid med levofloxacin på 7–10 dagar för akut okomplicerad pyelonefrit, och 7–14 dagar (intravenöst följt av eventuellt byte till oralt) för allvarliga fall (EAU:s riktlinjer 2010).

### **Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer**

Avvikelseerna i detta avsnitt gällde användningen under graviditet och hos patienter som lider brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (avvikelse i ett EU-land). Det avtalades att användning under graviditet skulle behållas i detta avsnitt. Vad gäller kontraindikationen för patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) avtalades det att denna relativa kontraindikation skulle behållas i varningsavsnittet i produktresumén eftersom det var godkänt i alla utom ett av EU-länderna.

Detta avsnitt i produktresumén uppdaterades även för att spegla den centrala säkerhetsprofil som avtalades i april 2011 som ett resultat av arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten.

#### **Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet**

Det finns skillnader mellan EU-länderna vad gäller de enskilda styckena i detta avsnitt. Hänsyn togs till den centrala säkerhetsprofilen (CSP) som godkändes som ett resultat av arbetsdelningen vid den periodiska säkerhetsrapporten och avslutades den 1 april 2011. De främsta skillnaderna i detta avsnitt som är accepterade av CHMP förtecknas här nedan.

Varningen om pneumokockorsakad pneumoni togs bort då den ansågs täckas av informationen i avsnitt 4.1 om att levofloxacin endast ska övervägas som alternativ behandling i sådana fall. Informationen om den kombinationsbehandling som kan krävas vid nosokomiala infektioner till följd av *P. aeruginosa* togs dessutom bort då den inte ansågs lämplig i detta avsnitt. Dessutom är ordalydelsen missvisande eftersom den innebär att monoterapi är standardbehandling.

En varning om behovet av en adekvat diagnos för akut bakteriell sinusit och akut exacerbation av kronisk bronkit före användningen av levofloxacin har lagts till. Som tidigare nämnts har i detta avsnitt lagts till resistensen hos *E. coli* mot fluorokinolon och att förskrivare bör tänka på lokalt prevalent resistens.

Försiktighet vid inhalation av antrax flyttades från avsnitt 5.1 till detta avsnitt för att varna förskrivare om behovet av att hänvisa till annan vägledning i denna situation.

Varningen om tendinit och senbristning ändrades till att risken för tendinit och senbristning är förhöjd hos patienter som får dagliga doser på 1000 mg. Denna ändring är baserad på en nyligen inlämnad analys, från epidemiologiska studier, som visar att äldre lättare drabbas av senbristning om de dagligen fick 1000 mg jämfört med 750 mg, med förhöjd risk för patienter med nedsatt njurfunktion utan dosjustering. Med hänsyn tagen till den biologiska sannolikheten av dosberoende cytotoxicitet av fluorokinoloner tyder dessa fynd på att doser på 1000 mg om dagen innebär ännu en riskfaktor för senskador.

Varningen om exacerbation av myastenia gravis som ingick i den centrala säkerhetsprofilen (CSP) reviderades utifrån den kumulativa säkerhetsgranskning som innehavaren av godkännande för försäljning lade fram under detta hänskjutningsförfarande. Denna granskning visade på ett möjligt samband inom klassen fluorokinolon, särskilt användningen av levofloxacin och exacerbation av myastenia gravis, även om rapporteringstalen för denna händelse fortsätter att vara extremt låga.

Den föreslagna harmoniserade varningen om brist på G-6-PD fick stöd av en granskning, som tillhandahölls av innehavaren av godkännande för försäljning, av alla G6PD-fall och ingen ny säkerhetsinformation påträffades. Övervakning av fall av hemolytisk anemi hos dessa patienter rekommenderas.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en varning om allvarliga bullösa reaktioner till följd av dessa reaktioners svåra följder och eftersom bullösa reaktioner redan ingick i avsnitt 4.8 i produktresumén.

Den harmoniserade varningen om dysglykemi ändrades ytterligare på grund av de nyligen rapporterade fallen av hypoglykemisk koma med fluorokinoloner.

Varningen om förebyggande av överkänslighet för solljus reviderades till att vidare rekommendera försiktighet under behandling och 48 timmar efter avslutad behandling.

Den harmoniserade varningen om förlängt QTc-intervall ändrades i linje med den uppdaterade rekommendationen från CHMP:s arbetsgrupp för säkerhetsövervakning av den 16 april 2012 om fluorokinoloner och risken för förlängt QTc-intervall.



Varningen om superinfektionen ändrades i linje med den standardmässiga ordalydelsen på denna punkt i produktinformationen till alla antibakteriella medel.

Varningen om lever- och gallvägsrubbningar uppdaterades för att spegla de aktuella fynd som tyder på ett orsakssamband mellan levofloxacin och levertoxicitet som kan leda till dödsfall. Fynden tillhandahölls av innehavaren av godkännande för försäljning tillsammans med en kumulativ granskning av alla dödsfall till följd av lever- och gallvägsrubbningar.

Varningen nedanför underrubriken "Interferens med laboratorietester" uppdaterades främst för att låta meningen om *M. tuberculosis* ingå, som betraktas som klassmärkning och ingår i Company Core Data Sheet (CCDS).

Innehavaren av godkännande för försäljning godtog att en ny varning införs om potentiella synrubbningar och att en ögonspecialist omedelbart bör rådfrågas i dessa fall. Beträffande detta avslöjade en nyligen publicerad epidemiologisk studie en förhöjd risk (eller 4.5) av fluorokinoloner för näthinneavlossning.

#### **Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning**

Detta avsnitt ändrades ytterligare för att göra det tydligt att behandling med levofloxacin är kontraindicerat under amning och att information om fertilitet ingår i linje med CHMP:s "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling", januari 2009.

#### **Avsnitt 4.8 - Biverkningar**

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om en harmoniserad text för detta avsnitt. Den centrala säkerhetsprofilen användes vid harmoniseringen av de uppräknade biverkningarna mellan nationella produktresuméer för Tavanic. Den allmänna texten om frekvensklassificering och de biverkningar som erhöles från erfarenhet efter godkännandet för försäljning förtydligades och frekvensen av ett antal händelser reviderades. Metoden och det statistiska tillvägagångssättet granskades tillsammans med de tillhandahållna uppgifterna och CHMP fann att den uppskattade frekvensen var korrekt.

Följande nya biverkningar lades till under detta förfarande:

- *Hypoglykemisk koma*, i linje med CCSI version 4 för levofloxacin inlämnad som del av periodisk säkerhetsrapport 27.
- *Benign intrakraniell hypertoni*, i linje med nyligen utförda ändringar av märkningen för levofloxacin i USA i april 2012. Dessa fall ska hållas under strikt övervakning och diskuteras vidare i framtida periodiska säkerhetsrapporter.
- "*Palpitation*" och "*vänsterkammartakykardi som kan leda till hjärtstillestånd*" med stöd av uppgifter från kliniska prövningar och data efter godkännandet för försäljning som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning.
- *Ligamentbristning*, i linje med en granskning som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning, där vissa fall av ett möjligt orsakssamband utan alternativa förklaringar i kombination med biologisk sannolikhet identifierades.

Komplettering gjordes dessutom med information om levertoxicitet för att det skulle framgå att rapporterade fall av gulsot och svår leverskada med levofloxacin innefattar fall av *fatal* akut leversvikt, främst hos patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomar.

#### **Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper**

CHMP noterade förslaget för detta avsnitt från innehavaren av godkännande för försäljning och godtog dessutom ett antal revideringar. I synnerhet reviderades gränsvärdestabellen av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) och tabellen över känsliga arter. Dvs. inkluderandet av *bacteroides sp.* andra än *B. fragilis* togs bort till följd av den naturliga intermediära känsligheten för levofloxacin. EUCAST-informationen anpassades i enlighet med de aktuella EUCAST-rekommendationerna. Sammanfattningsvis antog CHMP en harmoniserad ordalydelse för avsnitt 5.1.

#### **Andra avsnitt av produktresumén**

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads utvärdera alla andra avsnitt av de nationellt godkända produktresuméerna och föreslog lämpliga ändringar i texten där skillnader förekom och sammanfattade i vissa fall information som redan ingick i dessa avsnitt (t.ex. sammanfattades avsnitt 5.2 i produktresuméns information om vävnadsdistribution).

### **Bipacksedel**

Efter alla ändringar av produktresumén ska flera motsvarande ändringar göras i bipacksedeln. Ordalydelsen i den slutgiltiga produktinformationen antogs av CHMP. Med tanke på den omfattande harmoniseringen av produktinformationen godtogs ett läsbarhetstest som skulle lämnas in efter att detta hänskjutningsförfarande antagits.

### **KVALITET – MODUL 3**

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett förslag för harmonisering av kvalitetsmodulen. Informationen om utveckling, tillverkning och kontroll av filmdragerade tabletter och infusionsvätska, lösning har lagts fram på ett tillfredställande sätt. Resultaten av de utförda testerna visar på en tillfredsställande samstämmighet och enhetlighet hos viktiga kännetecken på produktkvaliteten, och dessa leder vidare till slutsatsen att produkterna bör fungera på ett tillfredsställande och enhetligt sätt i kliniken.

Efter att ha gått igenom uppgifterna antog CHMP en harmoniserad Modul 3.

### ***Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning***

Sammanfattningsvis och utifrån bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP harmoniserade uppsättningar av produktinformationens handlingar för filmdragerade tabletter och infusionsvätska, lösning av Tavanic och associerade namn, med hänsyn tagen till läkemedelsformerna. I synnerhet harmoniserades indikationerna och deras förknippade doseringsrekommendationer.

En harmoniserad Modul 3 antogs också. Med tanke på ovanstående anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Tavanic och associerade namn är positivt och att de harmoniserade dokumenten i produktinformationen kan godkännas.

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Tavanic och associerade namn beträffande avsnitten behandlingsindikationer och dosering och administrerings sätt, liksom de återstående avsnitten i produktresumén
- Kommittén har granskat uppgifterna som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in från befintliga kliniska studier, säkerhetsövervakningsuppgifter och publicerad litteratur som bekräftar den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen
- Kommittén har godtagit harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedlarna som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedlarna återfinns i bilaga III för Tavanic och associerade namn (se bilaga I).