

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Tavanic ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Tavanic (levofloksatsiin) on fluorokinoloonide klassi kuuluv sünteetiline antibakteriaalne aine, mis on ratseemilise ravimi ofloksatsiini S(-) enantiomeer. Fluorokinoloonide klassi kuuluva antibakteriaalse ainega inhibeerib levofloksatsiin bakterirakkude DNA sünteesi, toimides DNA/DNA-güraasi kompleksile ja topoisomeraas IV-le.

Levofloksatsiinil on *in vitro* lai antibakteriaalne toimespekter, mis hõlmab grampositiivseid mikroorganisme, nagu *Streptococcus pneumoniae* (resistentsuse fenotüübist sõltumata), metitsilliinitundlikud *Staphylococcus aureus* ja *Streptococci spp.*, resistentsed gramnegatiivsed bakterid, nagu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ja *Enterobacteriaceae*, sh *Escherichia coli* ja *Klebsiella spp.*, ning atüüpilisi infektsioone põhjustavad bakterid, nagu *Legionella*, *Mycoplasma* ja *Chlamydia*. Seetõttu on levofloksatsiin efektiivne sinusiiti, kroonilise bronhiidi ägenemist, keskkonnatekkelist pneumooniat, kuseteede infektsioone ning naha ja pehmete kudede infektsioone sagedamini põhjustavate mikroobide vastu.

Levofloksatsiin on praegu näidustatud hingamisteede infektsioonide, naha ja pehmete kudede infektsioonide, tüsistustega ja tüsistusteta kuseteede infektsioonide ning kroonilise bakteriaalse prostatiidi raviks täiskasvanutel. Peale selle on levofloksatsiin näidustatud veel mõnede atüüpiliste infektsioonide raviks, nagu urosepsis, seedetrakti ning maksa ja sapiteede infektsioonid, antraks (ravi) ning haiglatekkeline pneumoonia. Müügilubade ühtlustamise menetluses taotles müügiloa hoidja hingamisteede infektsioonide (piirangutega), naha ja pehmete kudede infektsioonide, tüsistustega ja tüsistusteta kuseteede infektsioonide, kroonilise bakteriaalse prostatiidi ja antraksi ravi näidustust.

Levofloksatsiin sai esmakordselt müügiloa 1993. aastal Jaapanis, millele järgnes müügiluba Ameerika Ühendriikides 1996. aastal. Euroopa Liidus sai levofloksatsiin esmakordselt müügiloa 1997. aastal Ühendkuningriigis, millele järgnesid müügiloa vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu (viiteliikmesriik Ühendkuningriik) veel 11 Euroopa Liidu liikmesriigis: Austria, Belgia, Hispaania, Iirimaa, Itaalia, Luksemburg, Madalmaad, Portugal, Saksamaa, Soome ja Taani. Tavanic sai riikliku menetlusega müügiloa ka 13 ülejäänud liikmesriigis: Bulgaaria, Eesti, Kreeka, Küpros, Leedu, Malta, Poola, Prantsusmaa, Slovakkia, Sloveenia, Rootsi, Tšehhi Vabariik ja Ungari.

Tavanicut turustatakse õhukese polümeerikattega tablettidena (250 ja 500 mg) ja infusioonilahusena (5 mg/ml, pakendi suurused 250 mg / 50 ml ja 500 mg / 100 ml). Mõnedes liikmesriikides on lubatud turustada ka 750 mg õhukese polümeerikattega tablette ja 750 mg / 150 ml infusioonilahust. Viimane tugevus ja ravimvorm on seotud haiglatekkelise pneumoonia ravi näidustusega, mida müügiloa hoidja käesolevas müügilubade ühtlustamise menetluses ei taotlenud. Müügiloo hoidja võttis esildismenetluse ajal vabatahtlikult tagasi 750 mg õhukese polümeerikattega tablettide müügiloa ja muutis infusioonilahuse müügilubasid, eemaldades 150 ml pakendi suuruse. Seetõttu ei ole käesolevas esildismenetluses hinnatud levofloksatsiini 750 mg ravimvormi.

Et levofloksatsiini müügiloa väljastati nii vastastikuse tunnustamise kui ka riiklike menetlustega, esinesid Tavanicu ravimiteabes mõned lahknevused. Seetõttu lisas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm Tavanicu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30(2) kohaselt koostatud ravimiteabe ühtlustamist vajavate ravimite nimekirja. Liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsuste tõttu ülalnimetatud ravimi (ja sarnaste nimetuste) müügiloa osas teavitas Euroopa Komisjon inimravimite komitee / Euroopa Ravimiameti sekretariaati ametliku esildise algatamisest muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 alusel, et kõrvaldada erinevused riikliku menetlusega väljaantud müügilubades ning ühtlustada ravimiteave kogu Euroopa Liidus.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamisel lähtuti kõigist Euroopa Liidus kehtivatest ravijuhistest ja regulatiivjuhenditest. Müügiloa hoidja ettepanek põhines uusimal teaduslikul informatsioonil, sealhulgas põhilisel ohutusteabel (ravimi omaduste kokkuvõtte ohutusalaiste lõikude ühtlustamine: lõigud 4.3 kuni 4.9), mis kiideti heaks aprillis 2011 perioodilise ohutusaruande hindamisele järgnenud tööjaotusmenetluse käigus, hiljutistel fluorokinoloonide ohutushindamise andmetel ja uutel rahvusvahelistel andmetel fluorokinoloonide ohutuse kohta.

Allpool on esitatud peamised punktid, mida ravimi omaduste kokkuvõtte erinevate lõikude ühtlustamisel arutati.

Lõik 4.1 – Näidustused

Hingamisteede infektsioonid

Levofloksatsiin kiideti heaks kolme kõige sagedama hingamisteede infektsiooni raviks: äge bakteriaalne sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine ja keskkonnatekkeline pneumoonia. Kõige olulisemad haigustekitajad nende kolme näidustuse korral on *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ja keskkonnatekkelise pneumoonia korral intratsellulaarsed/atüüpilised bakterid. Kahes liikmesriigis kiideti levofloksatsiin heaks ka haiglatekkelise pneumoonia raviks, aga müügiloa hoidja ei taotlenud selle näidustuse säilitamist.

Äge bakteriaalne sinusiit

See näidustus kiideti levofloksatsiini tablettide puhul vastastikuse tunnustamise või riikliku menetlusega heaks kõigis liikmesriikides peale ühe.

Kõigis vastastikuse tunnustamise menetlusega heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes oli „äge bakteriaalne sinusiit“ näidustuste lõigus ära toodud ja lisatud nõue „adekvaatselt diagnoositud riikliku ja/või kohaliku hingamisteede infektsioonide ravijuhiste järgi“. Seda näidustust, mis kiideti Euroopa Liidus heaks 1997. aastal, toetasid kolm keskset uuringut. Peamine vastuargument selle näidustuse heakskiitmiseks ühes liikmesriigis oli röntgenuuringu nõue sinusiidi kliinilise diagnoosi püstitamisel, mida ühes uuringus ei olnud selgelt defineeritud.

Lisaks esitas müügiloa hoidja veel viie uuringu andmed. Kliinilises praktikas kirjutatakse sinusiidi raviks kõige sagedamini välja beetalaktaamantibiootikume (amoksitsilliin koos klavulaanhappegaga või ilma, suukaudsed teise või kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid), makroliide ja pneumokokkide vastased fluorokinoloone. Ometi kasutatakse makroliide *S. pneumoniae* suurenenud resistentsuse tõttu nende antibiootikumide suhtes paljudes liikmesriikides oluliselt vähem. Kehtivad ravijuhised soovivad raske ägeda bakteriaalse sinusiidi, eelneva ravi ebaõnnestumise või resistentsetest pneumokokkidest põhjustatud infektsioonide korral pneumokokkide vastaseid fluorokinoloone.

Olemasolevate andmete alusel ja võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid ning teiste fluorokinolonide ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastust antud näidustusel, pakkus müügiloa hoidja välja järgmise piirangutega sõnastuse:

Ägeda bakteriaalse sinusiidi (adekvaatselt diagnoositud riiklike ja või kohalike hingamisteede infektsioonide ravijuhiste järgi) ravi rasketel juhtudel, kui esineb tüsistuste tekkeoht (näiteks otsmikuluu, kiilluu või sõelluu sinusiit või pansinusiit), või kui on teada või kahtlustatakse bakterite resistentsust tavaliselt kasutatavate infektsiooniravimite suhtes (patsiendi anamneesi või riiklike ja/või regionaalsete bakterite resistentsusandmete alusel) või kui varasem infektsioonivastane ravi on ebaõnnestunud.

Oluline aspekt, mida antud juhul tuleb arvestada, on asjaolu, et äge bakteriaalne sinusiit on enamasti mitte kuigi tõsine infektsioon, millele on omane kõrge spontaanse tervistumise määr (90%). Arvestades seda tüüpi infektsiooni kõrget spontaanse tervistumise määra, on selle näidustuse heakskiitmiseks vaja andmeid, mis näitaksid platseebo või võrdlusravimitega võrreldes paremust raskematel ägeda bakteriaalse sinusiidi juhtudel, kui beetalaktaame, doksütsükliini või makroliide ei saa mingil põhjusel kasutada või kui varasem ravi nendega on ebaõnnestunud, ning kaaluksid seega üles levofloksatsiini kasutamisest tulenevad suuremad riskid ja tagaksid kasulikkuse ja riskide tasakaalu. Ülalmainitud uuringud ei vasta sellele nõudele, sest platseebokontrolliga uuringuid ei ole läbi viidud. Inimravimite komitee märkis veel, et ühe teise fluorokinoloniga läbiviidud uuringus ei täheldatud kliinilise ravivastuse osas paremust võrreldes platseeboga.

Seetõttu otsustati müügiloa hoidja poolt ägeda bakteriaalse sinusiidi näidustusel esitatud efektiivsusandmetele, ravimi farmakokineetilistele/farmakodünaamilistele omadustele ja levofloksatsiini ohutusprofiilile tuginedes kasutada ägeda bakteriaalse sinusiidi näidustuse puhul sama sõnastust, mis on juba heaks kiidetud teiste fluorokinolonide puhul.

Müügiloa hoidja nõustus, et Tavanicu õhukese polümeerikattega tabletid on täiskasvanutel ägeda bakteriaalse sinusiidi raviks näidustatud üksnes juhul, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

Kroonilise bronhiidi ägenemine

See näidustus kiideti levofloksatsiini tablettide puhul vastastikuse tunnustamise või riikliku menetlusega heaks kõikides liikmesriikides. Näidustust toetasid kolme keskse uuringu andmed. Müügiloa väljastamise järel avaldati veel üheksa täiendava uuringu andmed (lisaks üks registreerimisuuringu korduvalanalüüs). Levofloksatsiini on uuritud ulatuslikes kroonilise bronhiidi ägenemise uuringutes, milles kasutati aktiivset võrdlusravimit, aga platseebokontrolliga uuringuid ei ole tehtud. Ehkki levofloksatsiini ei peeta kroonilise bronhiidi ägenemise valikravimiks, soovitatakse seda siiski kasutada ühe võimaliku alternatiivina sagedaste ägenemiste ja raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral. Kõige sagedamini kasutatavad antibiootikumid kroonilise bronhiidi ägenemise korral on beetalaktaamid, makroliidid ja fluorokinoloonid. Fluorokinoloonide kasutamine on eriti kasulik rasketel juhtudel, sest nad toimivad nii gramnegatiivsetele mikroorganismidele kui ka sagedamatele haigustekitajatele *H. influenzae* ja *S. pneumoniae*.

Euroopa kopsuarstide assotsiatsiooni juhised (ERS, 2005) soovitavad kasutada levofloksatsiini alternatiivse antibiootikumina nii kroonilise bronhiidi ägenemise ambulatoorses kui ka statsionaarses ravis, kui haigel ei esine riskitegureid bakterist *P. aeruginosa* põhjustatud infektsiooni esinemiseks. Neis juhistes on mõiste „alternatiivne“ defineeritud järgmiselt: võib kasutada eelistatava ravimi vastu tekkinud ülitundlikkuse või kliiniliselt olulise resistentsuse laialdase leviku korral ravitavas populatsioonis.

Euroopa kliinilise mikrobioloogia ja infektsioosete haiguste assotsiatsioon (ESCMID) on vastu võtnud juhised alumiste hingamisteede infektsioonide raviks täiskasvanutel, mille kohaselt on kinoloonid teise valiku ravimid pneumokokkide kliiniliselt olulise resistentsuse korral amoksitsilliini või tetratsükliinide suhtes või nende antibiootikumide olulise talumatuse korral.

Olemasolevate andmete alusel ja võttes arvesse kehtivaid ravijuhiseid ning teiste fluorokinoloonide ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastust antud näidustusel, pakkus müügiloa hoidja välja järgmise piirangutega sõnastuse:

Kroonilise bronhiidi äge bakteriaalne ägenemine (adekvaatselt diagnoositud riiklike ja või kohalike hingamisteede infektsioonide ravijuhiste järgi) raske kaasuva kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja/või muude riskiteguritega patsientidel või kui on teada või kahtlustatakse bakterite resistentsust tavaliselt kasutatavate infektsiooniravimite suhtes (patsiendi anamneesi või riiklike ja/või regionaalsete bakterite resistentsusandmete alusel) või kui varasem infektsioonivastane ravi on ebaõnnestunud.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja pakutud ühtlustatud näidustus vastab paremini Euroopas kehtivatele ravijuhistele kui praegune kehtiv näidustus. Võttes aga arvesse asjaolu, et kroonilise bronhiidi ägenemine võib olla vähemtõsine infektsioon, millel on kõrge spontaanse paranemise määr ja mille korral õnnestub bakterid kindlaks teha vaid 50%-l juhtudest, ning et paremini vastata kehtivatele ravijuhistele, nõustus müügiloa hoidja järgmise Euroopa Liidus ühtlustatud näidustusega:

Tavanicu õhukese polümeerikattega tabletid on täiskasvanutel kroonilise bronhiidi ägenemise raviks näidustatud üksnes juhul, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

Keskkonnatekkeline pneumoonia

See näidustus kiideti nelja keskse uuringu tulemuste alusel heaks kõigis liikmesriikides. Keskkonnatekkeline pneumoonia on näidustusena heaks kiidetud nii levofloksatsiinitablettide kui ka infusioonilahuse puhul. Pärast selle näidustuse heakskiitmist Euroopa Liidus avaldati veel 22 täiendava uuringu tulemused, sealhulgas 4 hiljutist uuringut, milles levofloksatsiini võrreldi tigetsükliiniga (2 uuringut), doksütsükliiniga (1 uuring) ja nemonoksatsiiniga (1 uuring). Kokkuvõttes oli levofloksatsiin nendes uuringutes vähemalt sama efektiivne kui teised esmaraviks soovitatavad ravimid, nagu intravenoosne tseftriaksoon ja/või suukaudne tsefuroksiimasetiil koos makroliididega, samuti amoksitsilliin/klavulaanhape.

Keskkonnatekkelise pneumoonia korral on näidustatud antibakteriaalne ravi, mis katab tavaliselt tüüpilisi haigustekitajaid koos atüüpiliste tekitajatega või ilma. Sõltuvalt mikroobikülvi tulemustest ja kliinilisest ravivastusest võib antibiootikumravi hiljem muuta. Keskmise raskusega või raske keskkonnatekkelise pneumooniaga patsiendid tavaliselt hospitaliseeritakse. Kõige sagedamini kasutatavad antibiootikumid keskkonnatekkelise pneumoonia korral on beetalaktaamid, makroliidid ja

pneumokokkide vastased fluorokinoloonid nii monoterapiana kui ka kombinatsioonidena, sõltuvalt patsiendi riskidest ja haiguse raskusastmest.

Keskonnatekkelise pneumoonia ravijuhised on keerulisemad kui teiste hingamisteede infektsioonide ravijuhised, sest need võtavad arvesse mitmeid kriteeriume, nagu vanus ja/või kaasuvad haigused, haiguse raskusaste ja ravi kas statsionaarses või ambulatoorses korras. Euroopa ravijuhistes soovitatakse levofloksatsiini kasutada alternatiivse antibiootikumina, kusjuures riikides, kus esineb kliiniliselt oluline resistentsus esmavaliku ravimite suhtes, võib seda kasutada esmavaliku ravimina.

Selleks, et täpsemalt määratleda levofloksatsiini osa antud näidustusel, pakkus müügiloa hoidja välja järgmise tablettide ja infusioonilahuse ühtlustatud sõnastuse:

Keskonnatekkeline pneumoonia patsientidel, kellel esinevad täiendavad riskitegurid või kes vajavad haiglaravi või kui on teada või kahtlustatakse bakterite resistentsust tavaliselt kasutatavate infektsiooniravimite suhtes (patsiendi anamneesi või riiklike ja/või regionaalsete bakterite resistentsusandmete alusel) või kui varasem infektsioonivastane ravi on ebaõnnestunud

See väljapakutud piirangutega näidustus on kooskõlas kehtivate Euroopa ravijuhistega, mis üldreeglina ei soovita fluorokinoloonide kasutamist esmavaliku ravimina. Müügiloa hoidja nõustus, et levofloksatsiini näidustuse sõnastus peab olema sarnane teiste fluorokinoloonide näidustuste sõnastusega. Seetõttu lepiti kokku, et nii Tavanicu tablettide kui ka infusioonilahuse ravimi omaduste kokkuvõttes märgitakse, et see ravim on täiskasvanutel keskonnatekkelise pneumoonia raviks näidustatud üksnes juhul, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

See näidustus kiideti nii levofloksatsiinitablettide kui ka infusioonilahuse puhul heaks kõigis liikmesriikides peale ühe. Ühes liikmesriigis ei kiidetud seda näidustust heaks põhjusel, et kesksetes uuringutes (kokku viis uuringut) ei kasutatud tavapäraselt võrdlusravimit, samuti seepärast, et fluorokinoloonide kasutamist tüsistusteta naha ja pehmete kudede infektsioonide korral ei peeta vajalikuks. Ka ei olnud tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonide korral uuringu tulemused levofloksatsiiniga selgelt paremad.

Tuleb märkida, et fluorokinoloon, sh levofloksatsiini, ei tunnustata võrdlusravimina stafülokokkidest ja streptokokkidest põhjustatud infektsioonide korral. Nimetatud patogeenide suhtes on nn kuldreegel endiselt penitsilliin (välja arvatud metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) korral). Samas on enamik MRSA isolaatidest levofloksatsiini suhtes resistentsed. Nimetatud asjaolusid arvesse võttes ja arvestades, et olemasolevad piiratud ravijuhised soovivad fluorokinolooni üksnes spetsiifiliste ja tüsistustega infektsioonide korral, nagu gramnegatiivseid baktereid hõlmavad polümikroobsed infektsioonid, nõustus müügiloa hoidja muutma esialgset näidustust („*Naha ja pehmete kudede infektsioonid, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide raviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume*“), et võtta arvesse tänapäevast ravipraktikat, mille kohaselt on levofloksatsiin näidustatud alternatiivse (st teise valiku) ravimina üksnes tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonide korral, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide raviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

Peale selle lisati ravimi omaduste kokkuvõtte sellesse lõiku viide hoiatuste lõigule, milles mainitakse MRSA resistentsust fluorokinoloonide, sealhulgas levofloksatsiini suhtes.

Kuseteede infektsioonid

Tüsistustega kuseteede infektsioonid, sealhulgas püelonefriit

Tüsistustega kuseteede infektsioonid, sealhulgas püelonefriit, esitati näidustuse hulgas ja kiideti heaks kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides peale ühe, kus kiideti heaks üksnes näidustus *äge püelonefriit*.

Kõigi olemasolevate andmete ülevaatamise järel pakkus müügiloa hoidja välja ühtlustada levofloksatsiini tablettide ja infusioonilahuse sõnastuse ning soovitada kasutada neid püelonefriidi ja tüsistustega kuseteede infektsioonide raviks, võttes arvesse antibakteriaalsete ravimite aruka kasutamise ametlikke suuniseid. Lisaks lepiti kokku, et lähtutakse Euroopa ravijuhistest, mille kohaselt on kinoloonid soovitatavad esmavaliku ravimitena üksnes juhul, kui *E. coli* (70–80% gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud kuseteede infektsioonide tekitaja) resistentsuse määr on alla 10%. Seetõttu lisati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 hoiatus *E. coli* resistentsusskeemide kohta fluorokinoloonide suhtes.

Tüsistusteta kuseteede infektsioonid

Tüsistusteta kuseteede infektsioonide ravi näidustus kiideti levofloksatsiini 250 mg tablettide puhul heaks kõigis liikmesriikides peale kolme. Selle näidustuse keskne uuring oli LOFBO-UTI-060: mitmekeskuseline topelpime randomiseeritud uuring, milles võrreldi suukaudse levofloksatsiini efektiivsust ja ohutust ofloksatsiiniga (Floxin) tüsistusteta kuseteede infektsioonide ravis naistel.

Nimetatud uuringusse kaasati üksnes ägeda tsüstiidiga patsiendid, aga mitte tüsistusteta põelonefriidiga patsiendid, mida võib samuti liigitada „tüsistusteta kuseteede infektsioonide“ alla. Et tüsistusteta kuseteede infektsioonid on defineeritud kui ägeda tsüstiidi ja ägeda põelonefriidi episoodid, siis tegi müügiloa hoidja ettepaneku lisada ühtlustatud näidustuse juurde täpsustus „tüsistusteta tsüstiit“, et see vastaks paremini uuringusse kaasatud patsientide populatsioonile. Samuti lepiti kokku lisada hoiatuste lõiku viide resistentsuskeemidele.

Krooniline bakteriaalne prostatiit

Krooniline bakteriaalne prostatiit (või prostatiit) on levofloksatsiini heakskiidetud näidustus kõigis liikmesriikides peale kahe. Selle näidustuse keskne uuring oli CAPSS-101, ulatuslik registreerimisuuring, mis näitas, et levofloksatsiin on põhjalikult dokumenteeritud kroonilise bakteriaalse prostatiidi ravis sama tõhus kui tsiprofloksatsiin. Selle uuringu andmeid toetavad veel kahe uuringu andmed.

Kõnealune näidustus kiideti heaks nii levofloksatsiinitablettide kui ka infusioonilahuse puhul. Lepiti kokku järgmine prostatiidi näidustuse sõnastus ravimi omaduste kokkuvõttes – „krooniline bakteriaalne prostatiit“.

Antraksi kopsuvorm

Alates 2001. aastast on käesolev näidustus riiklike ravijuhiste kohaselt heaks kiidetud ainult ühes liikmesriigis nii tablettide (antraksi profülaktika pärast haigustekitajaga kokkupuutumist või ravi) kui ka infusioonilahuse puhul (antraksi ravi). Müügiloa hoidja esitas kõik olemasolevad andmed selle näidustuse kohta, sh *in vitro* uuringute, mittekliinilised, farmakokineetilised ning USA haigustõrje ja -ennetuskeskuse (CDC) andmed, ning pakkus välja ühtlustatud näidustuse. Et antraksi näol on tegemist eluohtliku haigusega, eriti juhul, kui nakatumistee on haigustekitajate sissehingamine, lepiti kokku järgmises ühtlustatud näidustuses:

Tabletid. *Antraksi kopsuvorm: profülaktika pärast haigustekitajaga kokkupuutumist ja ravi.*
Infusioonilahus. *Antraksi kopsuvorm: ravi.*

Peale selle lisati lõiku 4.4 hoiatus, et kui ravimit kasutatakse antraksi raviks, tuleb lähtuda riiklikest ja/või rahvusvahelisi kokkuleppeid puudutavatest dokumentidest.

Ühtlustatud heakskiidetud näidustused Tavanicu 250 mg ja 500 mg õhukese polümeerikattega tablettidel ja 5 mg/ml infusioonilahusel on järgmised.

Tavanicu 250 mg ja 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tavanic on täiskasvanutel näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- *äge bakteriaalne sinusiit*
- *kroonilise bronhiidi ägenemine*
- *keskkonnatekkeline pneumoonia*
- *tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonid*

Ülalnimetatud infektsioonide raviks võib Tavanicut kasutada üksnes juhul, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

- *põelonefriit ja tüsistustega kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.4)*
- *krooniline bakteriaalne prostatiit*
- *tüsistusteta tsüstiit (vt lõik 4.4)*
- *antraksi kopsuvorm: profülaktika pärast haigustekitajaga kokkupuutumist ja ravi (vt lõik 4.4)*

Tavanicu tablette võib kasutada ka ravikuuri lõpetamiseks patsientidel, kelle seisund paranes levofloksatsiini infusioonilahusega tehtud esmaravi ajal.

Lähtuda tuleb antibakteriaalsete ravimite aruka kasutamise ametlikest juhistest.

Tavanicu 5 mg/ml infusioonilahus

Tavanicu infusioonilahus on täiskasvanutel näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- keskkonnatekkeline pneumoonia
- tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonid

Ülalnimetatud infektsioonide raviks võib Tavanicu kasutada üksnes juhul, kui ei saa kasutada seda tüüpi infektsioonide esmaraviks tavaliselt soovitatavaid antibiootikume.

- põelonefriit ja tüsistustega kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.4)
- krooniline bakteriaalne prostatiit
- antraksi kopsuvorm: profülaktika pärast haigustekitajaga kokkupuutumist ja ravi (vt lõik 4.4)

Lähtuda tuleb antibakteriaalsete ravimite aruka kasutamise ametlikest juhistest.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Enamikul heakskiidetud näidustustel oli annustamine kõigis liikmesriikides üldjoontes ühtlustatud ja müügiloa hoidja pakkus välja järgmised annustamissoovitused:

- äge bakteriaalne sinusiit (ainult tabletid): 500 mg üks kord ööpäevas 10–14 päeva vältel;
- kroonilise bronhiidi ägenemine (ainult tabletid): 250–500 mg üks kord ööpäevas 7–10 päeva vältel;
- keskkonnatekkeline pneumoonia (tabletid ja infusioonilahus): 500 mg üks või kaks korda ööpäevas 7–14 päeva vältel;
- põelonefriit ja tüsistustega kuseteede infektsioonid (tabletid ja infusioonilahus): 250–500 mg üks kord ööpäevas 7–10 päeva vältel;
- tüsistusteta tsüstiit (ainult tabletid): 250 mg üks kord ööpäevas 3 päeva vältel;
- krooniline bakteriaalne prostatiit (tabletid ja infusioonilahus): 500 mg 28 päeva vältel;
- tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonid (ainult tabletid): 250 mg üks kord ööpäevas või 500 mg üks või kaks korda ööpäevas 7–14 päeva vältel;
- tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonid (infusioonilahus): 500 mg kaks korda ööpäevas.

Patsientide eripopulatsioonide osas (neerufunktsiooni kahjustusega ja/või eakad patsiendid) antud lõigus erinevusi ei täheldatud.

Väljapakutud väikseimat annust kroonilise bronhiidi ägenemise ning tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsioonide raviks (250 mg) arutati levofloksatsiini farmakokineetilise/ farmakodünaamilise profiili, infektsioonide raskusastme ja kõige tõenäolisemate bakteriaalsete tekitajate kontekstis. Selles osas märgiti, et levofloksatsiini suukaudse annuse 500 mg võtmisel üks kord ööpäevas saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 5–6 mg/l. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (C_{max}/MIC) suhe on vahemikus 10–12 ning kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurus on umbes 50 mg.h/l, mis vastab AUC/MIC suhtele vahemikus 50–100. Need kontsentratsioonid tagavad piisava bakterivastase toime bakteritüvedele, mille tundlikkuse tase on vahemikus 0,5–1 mg/l. Sellest piisab enamiku infektsioossete haiguste korral (hingamisteede ja naha infektsioonid), mis on loetletud levofloksatsiini näidustuste hulgas. Kirjanduses soovitatakse kiire bakterivastase toime saavutamiseks C_{max}/MIC suhet 10 ja AUC/MIC suhet 100. Seetõttu muudeti vastavalt levofloksatsiini soovitatavat annust kroonilise bronhiidi ägenemise ning tüsistustega naha ja pehmete kudede infektsiooni raviks (kustutati annus 250 mg üks kord ööpäevas).

Samuti muudeti Euroopa uroloogide assotsiatsiooni (EAU) 2010. aasta ravijuhiste kohaselt põelonefriidi ja tüsistustega kuseteede infektsioonide levofloksatsiiniga teostatava ravi kestust: vastavalt 7–10 päeva ägeda tüsistusteta põelonefriidi ja 7–14 päeva raskete infektsioonide korral (esialgne intravenoosne ravi, millele järgneb võimaluse korral suukaudne ravi) (EAU ravijuhised 2010).

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Lahknevused selles lõigus olid seotud vastunäidustusega kasutamiseks rasedatel ja patsientidel, kellel on glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkus (lahknevus ühes liikmesriigis). Rasedusaegne vastunäidustus otsustati lõiku alles jätta. Mis puudutab vastunäidustust kasutamiseks glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidel, siis lepiti kokku jätta see suhteline vastunäidustus ravimi omaduste kokkuvõtte hoiatuste lõiku, sest see kiideti heaks kõigis liikmesriikides peale ühe.

Lisaks ajakohastati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku, et see vastaks ohutusprofiilile, mis kiideti heaks aprillis 2011 perioodilise ohutusaruande hindamise järel tööjaotusmenetluse käigus.

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Käesoleva alajaotuse lõikudes esinesid liikmesriigiti erinevused. Inimravimite komitee lähtus ohutusprofiilist, mis kiideti heaks 1. aprillil 2011 perioodilise ohutusaruande hindamise järel tööjaotusmenetluse käigus. Allpool on esitatud peamised erinevused, mis inimravimite komitee heaks kiitis.

Hoiatus pneumokokkiline pneumoonia kohta kustutati, sest see on juba kaetud lõigus 4.1 esitatud teabega, et sellistel juhtudel tuleb levofloksatsiini pidada alternatiivseks ravimiks. Peale selle kustutati andmed kombinatsioonravi kohta, mis võib olla vajalik haiglatekkeliste infektsioonide korral, mille põhjustajaks on *P. aeruginosa*, sest see teave ei sobi antud lõiku. Pealegi on selline sõnastus eksitav, sest võib jääda mulje, et standardravi on monoterapia.

Lisati hoiatus, et enne levofloksatsiini kasutamist peab äge bakteriaalne sinusiit või kroonilise bronhiidi ägenemine olema adekvaatselt diagnoositud. Nagu eespool mainitud, lisati lõiku teave *E.coli* resistentsuse kohta fluorokinolonide suhtes ja vajadus arvestada ravimisel mikroobide resistentsuse kohalike andmetega.

Hoiatus kasutamise kohta antraksi kopsuvormi korral tõsteti lõigust 5.1 sellesse lõiku, et teavitada ravimit väljakirjutavaid arste vajadusest tutvuda antud olukorras kehtivate suunistega.

Muudeti tendiniidi ja kõõluse rebendi riski hoiatust, märkides, et tendiniidi ja kõõluse rebendi risk on suurem patsientidel, kes kasutavad levofloksatsiini ööpäevaseid annuseid üle 1000 mg. Teave põhineb hiljutisel analüüsil, mis näitas, et eakatel patsientidel on ööpäevase 1000 mg annuse korral suurem oht kõõluse vigastuste tekkeks võrreldes annusega 750 mg, epidemioloogilistel uuringutel, neerupuudulikkusega patsientide (kelle annust pole kohandatud) lisariskil ning fluorokinolonide bioloogiliselt tõenäolisel annusepõhisel tsütotoksilisusel, mis näitab, et annus 1000 mg ööpäevas on seotud kõõluse vigastuste lisariskiga.

Ohutusprofiilis sisaldunud *myasthenia gravis*'e ägenemise teavet muutis müügiloa hoidja esildismenetluse ajal esitatud kumulatiivse ohutusanalüüsi järgi. Nimetatud analüüs näitas võimalikku seost fluorokinolonide klassi kuuluva levofloksatsiini kasutamise ja *myasthenia gravis*'e ägenemise vahel, ehkki vastavate teatiste arv on väga väike.

Väljapakutud ühtlustatud sõnastust G-6-PD puudulikkuse kohta toetas müügiloa hoidja ülevaade kõigist G-6-PD juhtudest, millest ei leitud uusi olulisi ohutusandmeid. Nimetatud patsientidel on soovitatav jälgida hemolüütilise aneemia juhte.

Müügiloa hoidja pakkus välja hoiatuse tõsiste bulloosete nahareaktsioonide kohta, arvestades selliste reaktsioonide tõsidust ja asjaolu, et bulloosseid nahareaktsioone on juba mainitud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8.

Muudeti ühtlustatud sõnastust düsglükeemia kohta, võttes arvesse hiljuti teatatud hüpoplükeemilise kooma juhte fluorokinolonide kasutamisel.

Hoiatus fotosensitisatsiooni ennetamise kohta sõnastati ümber, lisati soovitus võtta ettevaatusabinõusid ravi ajal ja 48 tunni vältel pärast ravi lõpetamist.

Ühtlustatud sõnastust QT intervalli pikendamise kohta muudeti inimravimite komitee ravimiohutuse järelevalve töörühma 16. aprilli 2012 ajakohastatud soovitus järgi, mis käsitles QT intervalli pikenemist fluorokinolonide kasutamisel.

Muudeti superinfektsioonide hoiatust, kasutades standardsõnastust, mis on lisatud kõigi antibakteriaalsete ravimite ravimiteabesse.

Ajakohastati hoiatust maksa ja sapiteede häirete kohta, et see kajastaks olemasolevaid andmeid levofloksatsiiniravi ja hepatotoksilisuse põhjusliku seose kohta, mis võib lõppeda surmaga. Vastavad tõendusmaterjalid esitas müügiloa hoidja, sh kumulatiivse ülevaate kõigist surmajuhtudest maksa ja sapiteede häirete tõttu.

Ajakohastati sõnastust lõigus „Laboratoorsete analüüside mõjutamine“, lisades lause *M. tuberculosis*'e kohta, mida peetakse fluorokinolonide iseloomulikuks toimeks ja mida nimetati ka ettevõtte põhianndmete lehel.

Müügiloa hoidja nõustus ka uue hoiatuse lisamisega võimalike nägemishäirete kohta, milles rõhutatakse vajadust pöörduda sellisel juhul kohe silmaarsti poole. Hiljuti avaldatud epidemioloogiline uuring näitas reetina irdumise suuremat riski (OR 4,5) fluorokinolonide kasutamisel.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Käesolevat lõiku muudeti, et oleks selgelt välja toodud vastunäidustus levofloksatsiini kasutamiseks rinnaga toitmise ajal. Lisati fertiilsusteave kooskõlas inimravimite komitee 2009. aasta jaanuari juhendiga „Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling“ (juhised ravimite riski hindamiseks inimese reproduktiivsusele ja imetamisele: andmetest ravimiteabeni).

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee tutvus müügiloa hoidja esitatud lõigu ühtlustamise ettepanekuga. Tavanicu kõrvaltoimete lõigu ühtlustamisel erinevates liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes lähtuti levofloksatsiini ohutusprofiilist. Täpsustati üldist teksti kõrvaltoimete esinemissageduse liigitamise ja turustamisjärgselt teavitatud kõrvaltoimete kohta ning muudeti terve rea kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriat. Inimravimite komitee tutvus esitatud andmetega, nende kogumise ja statistilise analüüsi meetodiga ning pidas esitatud esinemissagedusi sobivaks.

Menetluse käigus lisati järgmiste uute kõrvaltoimete teave:

- *hüpoglükeemiline kooma*: levofloksatsiini ohutusprofiili (CCSI) 4. versiooni kohaselt, mis esitati koos 27. perioodilise ohutusaruandega;
- *healoomuline koljusise rõhu tõus*: levofloksatsiini ravimiteabe hiljutise muudatuse kohaselt (Ameerika Ühendriigid, aprill 2012). Nimetatud juhtumeid tuleb hoolikalt jälgida ja järgmistes perioodilistes ohutusaruannetes eraldi käsitleda;
- „*südamepekslemine*“ ja „*ventrikulaarne tahhükardia, mis võib põhjustada südameseiskuse*“: müügiloa hoidja esitatud kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsetele andmete kohaselt;
- *ligamentide rebend*: müügiloa hoidja esitatud ülevaate kohaselt, milles leiti võimalik põhjuslik seos muude võimalike tekkepõhjusteta koos bioloogilise tõenäosusega.

Peale selle täiendati hepatotoksilisuse teavet, viidates ikteruse ja raske maksakahjustuse juhtudele, sealhulgas surmaga lõppenud ägeda maksapuudulikkuse juhtudele, millest on teatatud levofloksatsiini kasutamisel, eelkõige raskete kaasuvate haigustega patsientidel.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee tutvus müügiloa hoidja ettepanekutega antud lõigu kohta ja otsustas teha rea muudatusi. Eelkõige muudeti Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomitee (EUCAST) piirväärtuste tabelit ja tundlike liikide tabelit. Lisaks *B. fragilis*'ele eemaldati viimatinimetatud tabelist ka *Bacteroides sp.* nende loomuliku keskmise tundlikkuse tõttu levofloksatsiini suhtes. EUCASTi teave ühtlustati EUCASTi kehtivate soovitustega. Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee lõigu 5.1 ühtlustatud sõnastuse heaks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõigud

Müügiloa hoidjal paluti hinnata liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõike. Ta pakkus välja muudatused teksti ühtlustamiseks ja mõnel juhul muudes lõikudes juba kajastatud teabe kokkuvõtteid (näiteks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.2 esitati teave koejaotumise kohta).

Pakendi infoleht

Ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatustele vastavad muudatused tehti ka pakendi infolehes. Inimravimite komitee kiitis heaks pakendi infolehe lõpliku sõnastuse. Arvestades pakendi infolehte ühtlustamise käigus tehtud muutuste ulatust, otsustati, et müügiloo hoidja esitab pärast esildismenetluse lõppu pakendi infolehe loetavustesti tulemused.

KVALITEET – 3. MOODUL

Müügiloo hoidja tegi ettepaneku ka kvaliteedimooduli ühtlustamiseks. Õhukese polümeerikattega tablettide ja infusioonilahuse väljatöötamise, tootmise ja kontrollimise teave esitati rahuldavalt. Katsetulemused näitavad ravimi oluliste kvaliteediomaduste rahuldavat järjepidevust ja ühtlust, millest omakorda järeldub, et ravimitel on rahuldav ja ühetaoline toime.

Läbivaadatud andmete tuginedes kinnitas inimravimite komitee ühtlustatud 3. mooduli.

Müügiloo tingimuste muutmise alused

Müügiloo hoidja ettepaneku ja vastuste hindamise tulemustest lähtudes ning pärast inimravimite komitee arutelusid kiitis komitee ravimi Tavanic ja sarnaste nimetuste õhukese polümeerikattega tablettide ning infusioonilahuse mitmesuguste ravimvormide korral heaks ravimiteabe ühtlustatud dokumendid. Eelkõige ühtlustati sellised ravimiteabe alalõigud nagu näidustused ja annustamine,

Samuti kiideti heaks ravimidokumentatsiooni ühtlustatud 3. moodul. Eespool kirjeldatust lähtudes leiab inimravimite komitee, et ravimi Tavanic ja sarnaste nimetuste kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid ning et ravimiteabe ühtlustatud dokumendid võib heaks kiita.

Võttes arvesse et,

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- inimravimite komitee arutas kindlakstehtud lahknevusi ravimi Tavanic ja sarnaste nimetuste ravimi omaduste kokkuvõtte näidustuste ning annustamise ja manustamisviisi lõikudes, samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidja poolt ravimiteabe ühtlustamise toetuseks esitatud andmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest, ravimiohutuse andmetest ja kirjanduses avaldatud andmetest;
- ühtlustas inimravimite komitee müügiloo hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe.

Inimravimite komitee soovib muuta ravimi Tavanic ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisa.