

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Tavanic un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tavanic (levofloksacīns) ir sintētisks fluorhinolonu grupas antibakteriāls līdzeklis un racēmiskās zāļu vielas ofloksacīna S(-) enantiomērs fluorhinolonu grupas antibakteriālais līdzeklis levofloksacīns nomāc DNS sintēzi, iedarbojoties uz DNS/DNS-girāzes kompleksu un topoizomerāzi IV.

Levofloksacīnam *in vitro* ir plašs antibakteriālās darbības spektrs, kas ietver grampozitīvus mikroorganismus, piemēram, *Streptococcus pneumoniae*, neatkarīgi no rezistences fenotipa, pret meticilīnu jutīgu *Staphylococcus aureus* un streptokoku sugas, jutīgas *gramnegatīvās* baktērijas, piemēram, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* un *Enterobacteriaceae*, piemēram, *Escherichia coli* un *Klebsiella* sugas, kā arī mikroorganismus, kas izraisa atipiskas infekcijas, piemēram, *Legionella*, *Mycoplasma* un *Chlamydia*. Tādēļ levofloksacīns darbojas pret daudziem patogēniem mikroorganismiem, kas bieži izraisa sinusītu, akūtu hroniska bronhīta paasinājumu (AHBP), sadzīvē iegūtu pneimoniju (SIP), urīnceļu infekcijas (UCI) un ādas un mīksto audu infekcijas (AMSI).

Levofloksacīns pašlaik ir indicēts pieaugušajiem elpceļu infekciju (ECI), ādas un mīksto audu infekciju, komplikētu un nekomplikētu urīnceļu infekciju un hroniska bakteriāla prostatīta (HBP) ārstēšanai. Levofloksacīns ir indicēts arī dažu atipisku indikāciju gadījumā, piemēram, urosepses, gremošanas trakta un hepatobiliāru infekciju, Sibīrijas mēra un hospitālas pneimonijas (HP) ārstēšanai. Šajā saskaņošanas procedūrā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot elpceļu infekciju indikācijas (ierobežotas), ādas un mīksto audu infekciju, komplikētu un nekomplikētu urīnceļu infekciju, hroniska bakteriāla prostatīta un Sibīrijas mēra ārstēšanas indikācijas.

Pasaulē levofloksacīnu pirmo reizi reģistrēja 1993. gadā Japānā, pēc tam 1996. gadā ASV. Eiropas Savienībā levofloksacīnu pirmo reizi reģistrēja Apvienotajā Karalistē (AK) 1997. gadā, bet pēc tam vienpadsmit citās dalībvalstīs (DV): Austrijā, Beļģijā, Dānijā, Somijā, Vācijā, Īrijā, Itālijā, Luksemburgā, Nīderlandē, Portugālē un Spānijā savstarpējās atzīšanas procedūras veidā ar Apvienoto Karalisti kā atsauces dalībvalsti. *Tavanic* ir reģistrēts nacionālās procedūras veidā arī trīspadsmit citās dalībvalstīs: Bulgārijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Igaunijā, Francijā, Grieķijā, Ungārijā, Lietuvā, Maltā, Polijā, Slovēnijā, Slovākijā, Slovēnijā un Zviedrijā.

Tavanic ir pieejams apvalkotu tablešu veidā (250 mg un 500 mg) un kā šķīdums infūzijām (5 mg/ml zāļu formās pa 250 mg/50 ml un 500 mg/100 ml). Dažās dalībvalstīs bija reģistrētas 750 mg stipruma apvalkotās tabletes un šķīdums infūzijām 750 mg/150 ml. Šis stiprums un zāļu formas bija saistītas ar HAP indikāciju, kuru reģistrācijas apliecības īpašnieks nelūdza saskaņot šīs saskaņošanas procedūras ietvaros. Reģistrācijas apliecības īpašnieks brīvprātīgi atsauca reģistrācijas apliecību (RA) 750 mg apvalkotām tabletēm un mainīja reģistrācijas apliecības nosacījumus infūziju šķīdumam, izņemot 150 ml zāļu formu šīs pārvērtēšanas procedūras laikā. Tādējādi šīs pārvērtēšanas procedūras iznākums neietver levofloksacīna 750 mg tablešu vērtējumu.

Tā kā reģistrācijas apliecības bija piešķirtas savstarpējās atzīšanas procedūras un nacionālās procedūras veidā, dažās *Tavanic* zāļu apraksta daļās konstatēja atšķirīgu informāciju. Tādēļ *Tavanic* bija iekļauts CMD(h) saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 30. panta 2. punktu izveidotajā sarakstā, kurā iekļauti līdzekļi, kam nepieciešama zāļu aprakstu saskaņošana. Tā kā dalībvalstis nacionālā līmenī bija pieņēmušas atšķirīgus lēmumus par iepriekš minēto (un sinonīmisku nosaukumu) zāļu reģistrāciju, Eiropas Komisijas CHMP/EMA sekretariātā ierosināja oficiālu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veiktu pārvērtēšanas procedūru, lai novērstu atšķirības starp nacionāli reģistrētiem zāļu aprakstiem un tādējādi saskaņotu dažādos zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

Saskaņojot zāļu aprakstus, ņēma vērā visas atbilstošās Eiropas Savienības terapeitiskās un normatīvās vadlīnijas. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums atspoguļoja jaunāko zinātnisko informāciju, kā arī pamata drošuma informāciju (saskaņoti zāļu apraksta apakšpunkti, kuros sniegta informācija par drošumu – no 4.3. līdz 4.9. apakšpunktam), kas apstiprināta 2011. gada aprīlī periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma darba dalīšanas procedūras rezultātā, jaunākos drošuma pārskatus par fluorhinoloniem un jaunus pasaulē iegūtos datus par fluorhinolonu drošumu.

Turpmāk apkopotu galvenie fakti, kas apspriesti, saskaņojot dažādus zāļu apraksta apakšpunktus.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Elpceļu infekcijas (ECI)

Levofloksacīns ir reģistrēts trīs biežāko elpceļu infekciju ārstēšanai: akūts bakteriāls sinusīts (ABS), akūts hroniska bronhīta paasinājums (AHBP) un sadzīvē iegūta pneimonija (SIP). Nozīmīgākie patogēni šo indikāciju gadījumā ir *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, kā arī intracelulāras/atipiskas baktērijas sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā. Hospitāla pneimonija (HP) arī ir elpceļu infekcija, kuras ārstēšanai levofloksacīns bija reģistrēts divās dalībvalstīs un kuras saglabāšanu indikāciju vidū reģistrācijas apliecības īpašnieks nepieprasa, par ko informācija sniegta turpmāk.

Akūts bakteriāls sinusīts (ABS)

Šī indikācija ir apstiprināta levofloksacīna tabletēm visās iepriekš minētajās dalībvalstīs nacionālās vai savstarpējās atzīšanas procedūras veidā, izņemot vienu dalībvalsti.

Visos savstarpējās atzīšanas procedūras veidā apstiprinātajos zāļu aprakstos "Akūts bakteriāls sinusīts" ir norādīts indikāciju apakšpunktā, kā arī norādīts "(atbilstoši diagnosticēts saskaņā ar valsts un/vai vietējām vadlīnijām par elpceļu infekciju ārstēšanu)". Šo, Eiropas Savienībā kopš 1997. gada reģistrēto indikāciju atbalstīja trīs pivotāli pētījumi. Galvenie iebildumi, kas neļāva reģistrēt šo indikāciju vienā dalībvalstī, bija rentgenoloģiskie kritēriji sinusīta klīniskās diagnozes apstiprināšanai, kas vienā no pētījumiem nebija skaidri definēti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks kopš tā laika ir veicis piecus papildu pētījumus. Klīniskajā praksē sinusīta ārstēšanai biežāk parakstītās antibiotikas ir beta laktāmi (amoksicilīns kopā ar klavulānskābi vai bez tās, iekšķīgi lietojami otrās un trešās paaudzes cefalosporīni), makrolīdi un pretpneimokoku fluorhinoloni. Taču makrolīdu nozīme daudzās valstīs ir dramatiski samazinājusies palielinātā *S. pneumoniae* rezistences līmeņa dēļ. Pašlaik ārstēšanas vadlīnijas parasti iesaka pretpneimokoku fluorhinolonus smaga akūta bakteriāla sinusīta gadījumā vai tad, ja iepriekš veiktā ārstēšana bijusi nesekmīga vai infekciju ir izraisījuši rezistenti pneimokoki.

Ņemot vērā pašlaik pieejamos datus, spēkā esošās ārstēšanas vadlīnijas, kā arī pašreizējo formulējumu zāļu aprakstā par citiem fluorhinolonu preparātiem šīs indikācijas gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādu formulējumu ar ierobežojumiem:

Akūts bakteriāls sinusīts (atbilstoši diagnosticēts saskaņā ar valsts un/vai vietējām vadlīnijām par elpceļu infekciju ārstēšanu) smagos gadījumos ar komplikāciju risku (piemēram, pieres dobuma iekaisums, sfenoidāls, etmoidāls vai pansinusīts) vai gadījumos, kad ir apstiprināta vai iespējama baktēriju rezistence pret bieži lietotām antibakteriālo līdzekļu grupām (saskaņā ar pacienta anamnēzes datiem vai valsts un/vai reģionāliem rezistences datiem), vai arī tad, ja iepriekš veiktā antibakteriālā terapija ir bijusi nesekmīga.

Vispārējs apsvērums, kas jāņem vērā, ir fakts, ka akūts bakteriāls sinusīts parasti nav smaga infekcija, un tās gadījumā bieži (90 %) notiek spontāna izveseļošanās. Tā kā šāda veida infekciju gadījumā bieži notiek spontāna izveseļošanās, uzskata, ka dati, kas pierāda pārākumu salīdzinājumā ar placebo vai salīdzināšanai izmantotiem līdzekļiem smagākos akūta bakteriāla sinusīta gadījumos, ir nepieciešami, lai attaisnotu plašo risku un saglabātu ieguvumu un riska līdzsvaru tikai tādos gadījumos, kad beta laktāmus, doksiciklīnu vai makrolīdus kāda iemesla dēļ nevar lietot vai to lietošana bijusi nesekmīga. Iepriekš minētie pētījumi neļauj atrisināt šo jautājumu, jo ar placebo kontrolēti pētījumi nav veikti. Komiteja ņēma vērā, ka kādam citam fluorhinolonam ar placebo kontrolētā pētījumā nav pierādīts pārākums salīdzinājumā ar placebo klīniskās atbildes reakcijas ziņā.

Tādēļ, ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par efektivitāti akūta bakteriāla sinusīta gadījumā, farmakokinētikas/farmakodinamikas apsvērumus un plašo levofloksacīna riska profilu, vienojās, ka akūta bakteriāla sinusīta indikācijas formulējumam ir jāatbilst citiem fluorhinoloniem apstiprinātajam formulējumam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka Tavanic apvalkotās tabletes ir indicētas akūta bakteriāla sinusīta ārstēšanai pieaugušajiem tikai tad, kad uzskata, ka parasti šo infekciju sākotnējai ārstēšanai ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana nav piemērota.

Akūts hroniska bronhīta paasinājums (AHBP)

Šī indikācija levofloksacīna tabletēm ir apstiprināta visās iepriekš minētajās dalībvalstīs nacionālās vai savstarpējās atzišanas procedūras veidā. Šo indikāciju atbalstīja trīs pivotāli pētījumi. Kļuvusi pieejama informācija par deviņiem papildu pētījumiem (un vienu reģistrācijas pētījumu datu atkārtotu analīzi). Levofloksacīns ir pētīts lielos akūta hroniska bronhīta paasinājuma kontrolētos pētījumos ar aktīvu salīdzināšanai izmantotu līdzekli, bet ar placebo kontrolēts pētījums nav veikts. Lai gan levofloksacīnu neuzskata par izvēles zālēm akūta hroniska bronhīta paasinājuma ārstēšanai, to ieteicams lietot par vienu no iespējamiem alternatīviem ārstēšanas līdzekļiem biežu paasinājumu gadījumā un tad, ja pacientam ir smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS). Beta laktāmi, makrolīdi un fluorhinoloni ir akūta hroniska bronhīta paasinājuma ārstēšanai biežāk lietotās zāles. Fluorhinoloni ir īpaši noderīgi smagos gadījumos, jo tie darbojas pret gramnegatīviem mikroorganismiem, kā arī pret biežāk sastopamo *H. influenzae* un *S. pneumoniae*.

Eiropas Respiratorās biedrības vadlīnijās (ERS, 2005) levofloksacīnu ierosināts lietot par alternatīvu antibiotiku, slimnīcā vai ambulatori ārstējot akūtu hroniska bronhīta paasinājumu bez iespējamās *P. aeruginosa* infekcijas riska. Šajā gadījumā "alternatīvs" definēts kā: lietojams tad, ja pacientam ir paaugstināta jutība pret ieteicamajām zālēm vai konstatējama plaša klīniski nozīmīgas rezistences sastopamība ārstētajā populācijā.

Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību biedrība (*ESCMID*) apstiprina "Vadlīnijas par dziļo elpceļu infekciju ārstēšanu pieaugušajiem", kas ierosina lietot hinolonus par otrās izvēles terapiju, ja ir vērojama klīniski nozīmīga pneimokoku rezistence pret amoksicilīnu un tetraciklīniem vai izteikta nepanesība.

Ņemot vērā pašlaik pieejamos datus, spēkā esošās ārstēšanas vadlīnijas, kā arī pašreizējo formulējumu zāļu aprakstā par citiem fluorhinolonu preparātiem šīs indikācijas gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādu formulējumu ar ierobežojumiem:

Akūti hroniska bronhīta paasinājumi (atbilstoši diagnosticēti saskaņā ar valsts un/vai vietējām vadlīnijām par elpceļu infekciju ārstēšanu) pacientiem ar smagu HOPS un/vai citiem riska faktoriem vai tad, ja ir diagnosticēta vai iespējama baktēriju rezistence pret bieži lietotām antibakteriālo līdzekļu grupām (saskaņā ar pacienta anamnēzes vai valsts un/vai reģionāliem rezistences datiem), vai ja iepriekš veiktā antibakteriālā terapija ir bijusi nesekmīga.

Uzskatīja, ka ierosinātais saskaņotais indikācijas formulējums labāk atspoguļo pašreizējos vispārējos Eiropā izplatītos ārstēšanas ieteikumus. Taču ņemot vērā, ka akūts hroniska bronhīta paasinājums var būt mazāk smaga infekcija, kas bieži izzūd spontāni un kuras gadījumā baktērijas konstatējamas tikai 50 % visu paasinājumu, un lai labāk atspoguļotu spēkā esošās ārstēšanas vadlīnijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita šādam Eiropas Savienībā saskaņotam formulējumam:

Tavanic apvalkotās tabletes ir indicētas akūta hroniska bronhīta paasinājuma ārstēšanai pieaugušajiem tikai tad, kad uzskata, ka parasti šo infekciju sākotnējai ārstēšanai ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana nav piemērota.

Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP)

Šī indikācija ir apstiprināta visās dalībvalstīs, pamatojoties uz četriem pivotāliem pētījumiem. Sadzīvē iegūtas pneimonijas indikācija ir apstiprināta gan levofloksacīna tabletēm, gan i. v. zāļu formai. Kopš šīs indikācijas reģistrācijas Eiropas Savienībā kļuvuši pieejami divdesmit divi papildu pētījumi, tostarp četri nesen veikti pētījumi, lietojot levofloksacīnu salīdzinājumā ar tigeciklīnu (divi pētījumi), doksiciklīnu (viens pētījums) un nemonoksacīnu (viens pētījums). Kopumā pierādīts, ka levofloksacīns ir vismaz tikpat efektīvs kā citi pirmās rindas terapijai ieteiktie līdzekļi, piemēram, intravenozi ievadīts ceftriaksons un/vai iekšķīgi lietots cefuroksima aksetils kopā ar makrolīdiem, kā arī amoksicilīns/klavulānskābe.

Antibakteriālā terapija ir indicēta un parasti tiek sākota empīriski, vēršot to pret tipiskiem un atipiskiem, vai tikai pret tipiskiem mikroorganismiem. Pēc tam, ņemot vērā uzsējuma rezultātus un klīnisko atbildes reakciju, antibakteriālo terapiju var mainīt. Vidēji smagi vai smagi slimus pacientus ar sadzīvē iegūtu pneimoniju parasti hospitalizē. Beta laktāmi, makrolīdi un pretpneimokoku fluorhinoloni ir antibiotikas, kuras visbiežāk lieto sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā atkarībā no riska, kādam ir pakļauts pacients, un slimības smaguma pakāpes.

Sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanas vadlīnijas ir daudz sarežģītākas nekā citu elpceļu infekciju gadījumā, jo tajās ir iekļauti vairāki kritēriji, piemēram, vecums un/vai blakusslimības, slimības smaguma pakāpe un ārstēšana slimnīcā vai ambulatori. Eiropas vadlīnijās levofloksacīnu iesaka lietot kā alternatīvu antibiotiku, to var lietot kā pirmās rindas līdzekli valstīs ar augstu klīniski nozīmīgas rezistences līmeni pret pirmās rindas zālēm.

Lai īsāk definētu levofloksacīna nozīmi šīs indikācijas gadījumā, reģistrācijas apliecības īpašnieks sākotnēji ierosināja šādu saskaņotu formulējumu tabletēm un i. v. lietojamam šķīdumam:

Sadzīvē iegūta pneimonija pacientiem ar papildu riska faktoriem vai tiem, kuriem nepieciešama hospitalizācija, vai tad, ja ir diagnosticēta vai iespējama baktēriju rezistence pret bieži lietotām antibakteriālo līdzekļu grupām (saskaņā ar pacientu anamnēzes un/vai reģionāliem rezistences datiem), vai tad, ja iepriekš veiktā antibakteriālā terapija ir bijusi nesekmīga.

Šis ierobežotās indikācijas ierosinājums atbilst pašlaik spēkā esošām Eiropas Savienības ārstēšanas vadlīnijām, kas kopumā neiesaka fluorhinolonus par pirmās rindas terapijas līdzekļiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka saskaņotajam formulējumam levofloksacīna dokumentācijā ir jāatbilst arī citu fluorhinolonu dokumentācijā izmantotajam formulējumam. Tādēļ vienojās gan tablešu, gan i. v. zāļu formas zāļu aprakstā norādīt, ka *Tavanic* ir indicēts sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai pieaugušajiem tikai tad, kad šo infekciju sākotnējai ārstēšanai bieži ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošanu uzskata par nepiemērotu.

Ādas un mīksto audu infekcijas (ĀMAI)

Šī indikācija ir apstiprināta visās dalībvalstīs gan tabletēm, gan i. v. zāļu formai, izņemot vienu dalībvalsti. Šī indikācija nebija apstiprināta vienā dalībvalstī, jo pivotālos pētījumos (piecos pētījumos) nebija izmantots tradicionālais salīdzināšanas līdzeklis, kā arī nekomplicētas ādas un mīksto audu infekcijas gadījumā fluorhinolonu lietošana netiek uzskatīta par piemērotu un komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas gadījumā rezultāti pārliecinoši neliecināja par levofloksacīna pārākumu.

Ņēma vērā, ka fluorhinolonus, arī levofloksacīnu neuzskata par atsaucē terapiju pret stafilokokiem un streptokokiem. Zelta standarts šo patogēnu izraisītu infekciju ārstēšanai aizvien ir penicilīns (izņemot MRSA – pret meticilīnu rezistentu *Staphylococcus aureus*). Taču lielākā daļa MRSA izolātu ir rezistenti pret levofloksacīnu. Ņemot vērā šos apsvērumus un faktu, ka ierobežots skaits pieejamo vadlīniju pašlaik iesaka fluorhinolonus tikai specifiskos un komplicētos gadījumos, piemēram, kad ir vairāku mikroorganismu, tostarp gramnegatīvu mikroorganismu izraisītas infekcijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita grozīt sākotnējo ierosinājumu ("*Ādas un mīksto audu infekcijas, kad parasti ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošanu uzskata par nepiemērotu šīs infekcijas ārstēšanai*"), lai atspoguļotu pašreizējo praksi, ka levofloksacīns ir *indicēts tikai komplicētu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanai kā alternatīvs līdzeklis (t. i., otrās rindas terapijas līdzeklis), ja ieteiktos antibakteriālos līdzekļus uzskata par nepiemērotiem šīs infekcijas ārstēšanai.*

Turklāt zāļu apraksta brīdinājumu apakšpunktā tagad ievietota arī informācija par MRSA korezistenci pret fluorhinoloniem, arī levofloksacīnu.

Urīnceļu infekcijas (UCI)

Komplicētas urīnceļu infekcijas (kUCI), tostarp pielonefrīts (PN)

Komplicētu urīnceļu infekciju (kUCI), tostarp pielonefrīta (PN) indikācija ir iesniegta un apstiprināta visās Eiropas Savienības dalībvalstīs, izņemot vienu, kurā reģistrēta tikai *akūta pielonefrīta (APN)* indikācija.

Pamatojoties uz visu pašlaik pieejamo datu pārskatu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot formulējumu levofloksacīna tabletēm un i. v. šķīdumam, iesakot tā lietošanu pielonefrīta un komplicētu urīnceļu infekciju gadījumā, ņemot vērā vadlīnijas par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Tāpat vienojās, ka jāņem vērā Eiropas vadlīnijas, kas hinolonus kā pirmās rindas līdzekļus iesaka lietot tikai tad, ja *E. coli* (kas izraisa 70–80 % visu gramnegatīvo baktēriju ierosināto urīnceļu infekciju) rezistences pakāpe ir mazāka par 10 %. Tādēļ zāļu apraksta 4.4 apakšpunktā ir iekļauts īpašs brīdinājums par *E. coli* rezistences veidu pret fluorhinoloniem.

Nekomplīcētas urīnceļu infekcijas (nUCI)

Nekomplīcētu urīnceļu infekciju indikācija ir apstiprināta levofloksacīna 250 mg tabletēm visās dalībvalstīs, izņemot trīs. Pivotalais pētījums bija pētījums LOFBO-UTI-060: Daudzcentru, dubultmaskēts, nejaušināts pētījums iekšķīgi lietota levofloksacīna un *Floxin* (ofloksacīna) drošības un efektivitātes salīdzināšanai, ārstējot nekomplīcētas urīnceļu infekcijas sievietēm.

Šajā pētījumā iekļāva tikai pacientus ar akūtu cistītu, bet neiekļāva pacientus ar nekomplīcētu pielonefrītu, lai gan to varētu pieskaitīt pie "nekomplīcētas urīnceļu infekcijas". Tā kā nekomplīcētu urīnceļu infekciju definē kā akūta cistīta un akūta pielonefrīta epizodes, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot šo indikāciju un norādīt "nekomplīcēts cistīts", lai labāk atspoguļotu šajā pētījumā iekļauto pacientu populāciju. Vienojās par krustenisku atsauci uz brīdinājumu apakšpunktu, kurā aprakstīta rezistence.

Hronisks bakteriāls prostatīts

Hronisks bakteriāls prostatīts (vai "prostatīts") ir levofloksacīna indikācija, kas apstiprināta visās dalībvalstīs, izņemot divas. Pivotalais pētījums bija CAPSS-101, liels reģistrācijas pētījums, kurā pierādīja, ka levofloksacīns ir līdzvērtīgs ciprifloksacīnam labi dokumentēta hroniska prostatīta gadījumā, un šos datus papildina divi publicēti pētījumi.

Šī ir apstiprināta gan levofloksacīna tabletēm, gan i.v. zāļu formai. Saskaņotais zāļu apraksta formulējums prostatīta indikācijai ir šāds: "Hronisks bakteriāls prostatīts".

Inhalācijas veidā iegūts Sibīrijas mēris

Šī indikācija bija apstiprināta tikai vienā dalībvalstī gan tabletēm (profilaksei pēc saskares un Sibīrijas mēra ārstēšanai), gan i. v. šķīdumam (ārstēšanai) kopš 2011. gada saskaņā ar valsts ieteikumiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza visus par šo indikāciju pieejamos datus, proti, *in vitro* datus, neklīniskos datus, farmakokinētikas datus un ASV Slimību kontroles un profilakses centru (CDC) publicētos datus un ierosināja saskaņotu indikāciju. Tā kā Sibīrijas mēris ir dzīvībai bīstama slimība, īpaši tad, ja inficēšanās notikusi ieelpojot, vienojās par šādu saskaņotu formulējumu:

Tabletes – *Inhalācijas veidā iegūts Sibīrijas mēris: profilakse pēc saskares un ārstēšana.*
i. v. šķīdums – *Inhalācijas veidā iegūts Sibīrijas mēris: ārstēšana*

Tāpat vienojās 4.4 apakšpunktā iekļaut piesardzības pasākumus, kas jāievēro Sibīrijas mēra ārstēšanas gadījumā, norādot, ka jāiepazīstas ar valsts un/vai starptautiskiem vienošanās dokumentiem.

Tavanic 250 mg un 500 mg apvalkotām tabletēm un 5 mg/ml šķīdumam infūzijām saskaņotās terapeitiskās indikācijas ir šādas:

***Tavanic* 250 mg un 500 mg apvalkotās tabletes**

Tavanic ir indicēts pieaugušajiem šādu infekciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- akūts bakteriāls sinusīts;
- akūti hroniska bronhīta paasinājumi;
- sadzīvē iegūta pneimonija;
- komplīcētas ādas un mīksto audu infekcijas.

Iepriekš minēto infekciju gadījumā *Tavanic* drīkst lietot tikai tad, ja uzskata, ka parasti šo infekciju sākotnējai ārstēšanai ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana nav piemērota.

- Pielonefrīts un komplīcētas urīnceļu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Hronisks bakteriāls prostatīts
- Nekomplīcēts cistīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Inhalācijas veidā iegūts Sibīrijas mēris: profilakse pēc saskares un ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Tavanic drīkst lietot arī, lai pabeigtu ārstēšanas kursu pacientiem, kuriem konstatēta uzlabošanās sākotnējās ārstēšanas laikā, ievadot levofloksacīnu intravenozi.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

Tavanic, šķīdums infūzijām, 5 mg/ml

Tavanic šķīdums infūzijām ir indicēts pieaugušajiem šādu infekciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- *sadzīvē iegūta pneimonija;*
- *komplīcētas ādas un mīksto audu infekcijas.*

Iepriekš minēto infekciju gadījumā Tavanic drīkst lietot tikai tad, ja uzskata, ka parasti šo infekciju sākotnējai ārstēšanai ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana nav piemērota.

- *Pielonefrīts un komplīcētas urīnceļu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)*
- *Hronisks bakteriāls prostatīts*
- *Inhalācijas veidā iegūts Sibīrijas mēris: profilakse pēc saskares un ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Lielākajai daļai apstiprināto indikāciju devas kopumā bija saskaņotas praktiski visās dalībvalstīs, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja šādus ieteikumus par devām:

- akūts bakteriāls sinusīts (tikai tabletes): 500 mg vienreiz dienā 10–14 dienas;
- akūts hroniska bronhīta paasinājums (tikai tabletes): 250–500 mg vienreiz dienā 7–10 dienas;
- sadzīvē iegūta pneimonija (tabletes un i.v. šķīdums): 500 mg vienreiz vai divreiz dienā 7–14 dienas;
- pielonefrīts un komplīcētas urīnceļu infekcijas (tabletes un i.v. šķīdums): 250–500 mg vienreiz dienā 7–10 dienas;
- nekomplicēts cistīts (tikai tabletes): 250 mg vienreiz dienā trīs dienas;
- hronisks bakteriāls prostatīts (tabletes un i.v. šķīdums): 500 mg 28 dienas;
- komplīcētas ādas un mīksto audu infekcijas (tabletes): 250 mg vienreiz dienā vai 500 mg vienreiz vai divreiz dienā 7–14 dienas;
- komplīcētas ādas un mīksto audu infekcijas (i.v. šķīdums): 500 mg divreiz dienā.

Citas atšķirības šajā apakšpunktā attiecībā uz īpašām pacientu grupām - pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai gados vecākiem pacientiem, nekonstatēja.

Ierosināto saskaņoto mazāko 250 mg devu akūta hroniska bronhīta paasinājuma un komplīcētu ādas un mīksto audu infekciju gadījumā apsprieda sīkāk, ņemot vērā levofloksacīna farmakokinētiskās/farmakodinamiskās īpašības, infekcijas veidu un iespējamāko ierosinošo baktēriju. Šajā kontekstā ņēma vērā, ka 500 mg deva, lietota vienreiz dienā iekšķīgi, ļauj sasniegt maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) 5–6 mg/l, C_{max}/MIC attiecību 10–12 un AUC aptuveni 50 mg.h/l, kas atbilst AUC/MIC attiecībai 50–100. Šīs koncentrācijas nodrošina pietiekamu baktericīdisko iedarbību uz baktēriju celmiem ar jutīguma līmeni līdz 0,5 – 1 mg/ml. Tas attiecas uz lielāko daļu infekcijas slimību (elpceļu un ādas), kas minētas pie levofloksacīna indikācijām. Literatūrā straujas baktericīdiskās iedarbības nodrošināšanai ieteicamā C_{max}/MIC attiecība ir 10 un AUC/MIC attiecība - 100. Tādēļ akūta hroniska bronhīta paasinājuma un komplīcētu ādas un mīksto audu infekciju gadījumā ieteicamo devu atbilstoši pielāgoja, t.i., dzēsa 250 mg vienreiz dienā.

Vienojās arī par grozījumiem attiecībā uz pielonefrīta un komplīcētu urīnceļu infekciju ārstēšanas ilgumu, lai tas atbilstu Eiropas Uroloģijas asociācijas (EAU) 2010. gada vadlīniju ieteikumiem, ka levofloksacīna terapijas ilgumam akūta nekomplicēta pielonefrīta gadījumā būtu jābūt 7–10 dienas, bet smagos gadījumos 7–14 dienas (i.v., pēc tam ar iespējamu pāreju uz perorālu lietošanu) (EAU 2010. gada vadlīnijas).

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Atšķirības šajā apakšpunktā bija saistītas ar lietošanu grūtniecības laikā un pacientiem ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes (G6FD) deficītu (atšķirīgs teksts vienā dalībvalstī). Vienojās, ka teksts par lietošanu grūtniecības laikā jāatstāj šajā apakšpunktā. Attiecībā uz kontrindikāciju pacientiem ar

glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes (G6FD) deficītu vienojās saglabāt šo relatīvo kontrindikāciju zāļu apraksta brīdinājumu apakšpunktā, jo tā bija apstiprināta visās dalībvalstīs, izņemot vienu.

Turklāt šo zāļu apraksta apakšpunktu atjaunināja, lai atspoguļotu pamata datus par drošumu, par kuriem vienošanās panākta 2011. gada aprīlī PADZ darba dalīšanas procedūras rezultātā.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Atsevišķas šī apakšpunkta rindkopas dalībvalstīs ir atšķirīgas.

Ņēma vērā pamata datus par drošumu (*Core Safety Profile – CSP*), kas apstiprināti PADZ darba dalīšanas procedūras rezultātā 2011. gada 1. aprīlī. Turpmāk norādītas galvenās *CHMP* apstiprinātās šī apakšpunkta atšķirības.

Izdzēsa brīdinājumu par pneimokoku pneimoniju, jo uzskatīja, ka tas ir iekļauts 4.1. apakšpunktā norādītajā informācijā, minot, ka šajos gadījumos levofloksacīns apsverams tikai kā alternatīvs līdzeklis. Dzēsa arī informāciju par kombinētu terapiju, kas var būt nepieciešama *P. aeruginosa* izraisītu nozokomiālu infekciju gadījumā, jo uzskatīja, ka tās iekļaušana šajā apakšpunktā nav piemērota. Turklāt formulējums ir maldinošs, jo tas liecina, ka standarta ārstēšana ir monoterapija.

Pievienoja brīdinājumu par nepieciešamību pirms levofloksacīna lietošanas atbilstoši diagnosticēt akūtu bakteriālu sinusītu un akūtu hroniska bronhīta paasinājumu. Kā minēts iepriekš, šajā apakšpunktā iekļāva informāciju par *E. coli* rezistenci pret fluorhinoloniem un nepieciešamību zāļu parakstītājiem ņemt vērā vietējo rezistences sastopamību.

Informāciju par piesardzību, lietojot inhalācijas veidā iegūta Sibīrijas mēra gadījumā, pārvietoja no 5.1. apakšpunkta uz šo apakšpunktu, lai brīdinātu zāļu parakstītājus par nepieciešamību skatīt papildu norādījumus par šo situāciju.

Brīdinājumu par tendinītu un cīpslas plīsumu grozīja, norādot, ka pacientiem, kuri saņem 1000 mg lielas dienas devas, ir palielināts tendinīta un cīpslas plīsuma risks. Šis grozījums ir veikts, balstoties uz jaunu iesniegtu analīzi, kas liecina, ka, lietojot 1000 mg dienā, gados vecākiem cilvēkiem cīpslu bojājumu iespējamība ir lielāka, nekā lietojot 750 mg dienā, uz epidemioloģiskiem pētījumiem, papildu risku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam netiek pielāgota deva, kā arī ņemot vērā no devas atkarīgas fluorhinolonu citotoksicitātes bioloģisko ticamību; šis atrades liecina, ka 1000 mg dienas deva ir cīpslu bojājumu papildu riska faktors.

Brīdinājumu par *myasthenia gravis* paasinājumu, kas iekļauts pamata datus par drošību, pārskatīja, pamatojoties uz kumulatīvo drošuma pārskatu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis šīs pārvērtēšanas procedūras laikā. Šis pārskats liecināja par iespējamu saistību starp fluorhinolonu, īpaši levofloksacīna lietošanu un *myasthenia gravis* paasinājumu, lai gan ziņojumu skaits par šo traucējumu aizvien ir ļoti mazs.

Ierosināto saskaņoto brīdinājumu par G-6-FD deficītu atbalstīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais pārskats par visiem G6FD gadījumiem un jaunu informāciju par drošumu nekonstatēja. Šiem pacientiem ieteicams uzraudzīt hemolītiskas anēmijas gadījumus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut brīdinājumu par smagām pūšļveida reakcijām šo reakciju nopietnības dēļ un ņemot vērā, ka bullozi izsitumi jau bija minēti zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā.

Saskaņoto brīdinājumu par disglīkēmiju grozīja, ņemot vērā nesen saņemtos ziņojumus par hipoglikēmiskas komas gadījumiem, lietojot fluorhinolonu.

Brīdinājumu par fotosensibilizācijas novēršanu pārskatīja, arī turpmāk iesakot ievērot piesardzību ārstēšanas laikā un 48 stundas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Saskaņoto brīdinājumu par QT intervāla pagarināšanos grozīja atbilstoši jaunākajam *CHMP* farmakovigilances darba grupas 2012. gada 16. aprīļa ieteikumam par fluorhinoloniem un QT intervāla pagarināšanās risku.

Brīdinājumu par superinfekciju grozīja saskaņā ar šī punkta standartformulējumu, kas iekļauts visu antibakteriālo līdzekļu zāļu aprakstos.

Brīdinājumu par hepatobiliāriem traucējumiem atjaunināja, lai atspoguļotu pašreizējos pierādījumus, kas liecina par cēlonisku saistību starp levofloksacīnu un hepatotoksicitāti, kas var beigties letāli. Pierādījumus iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks kopā ar kumulatīvu pārskatu par visiem hepatobiliāro traucējumu izraisītiem nāves gadījumiem.

Brīdinājumu zem apakšvirsraksta "Ietekme uz laboratorijas pārbaudēm" atjaunināja galvenokārt tādēļ, lai iekļautu teikumu par *M. tuberculosis*, ko uzskata par grupai raksturīgu un kas ir iekļauts uzņēmuma pamatdatu lapā (*Company Core Data Sheet – CCDS*).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja jauna brīdinājuma iekļaušanu par iespējamiem redzes traucējumiem un nepieciešamību šādos gadījumos nekavējoties konsultēties ar acu ārstu. Šajā saistībā nesen publicēts epidemioloģisks pētījums atklāja palielinātu tīklenes atslāņošanās risku (OR 4,5), lietojot fluorhinolonus.

4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Šo apakšpunktu grozīja, lai skaidri norādītu, ka ārstēšana ar levofloksacīnu ir kontrindicēta zīdīšanas periodā un lai iekļautu informāciju par auglību saskaņā ar *CHMP Vadlīniju par zāļu ietekmes uz cilvēka reprodukcijas spēju un zīdīšanu riska novērtēšanu: no datiem līdz marķējumam, 2009. gada janvāris*.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka šī apakšpunkta saskaņotā teksta ierosinājumu. Saskaņojot *Tavanic* valstu zāļu aprakstos minētās blakusparādības, ņēma vērā pamata datus par drošību. Paskaidroja vispārējo tekstu par sastopamības biežuma klasifikāciju un blakusparādībām, kas veidots, ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi, un pārskatīja vairāku traucējumu sastopamības biežumu. Pārskatīja metodi un statistisko pieeju kopā ar iesniegtajiem datiem, un *CHMP* uzskatīja, ka aprēķinātais sastopamības biežums ir atbilstošs.

Šīs procedūras laikā pievienoja šādas jaunas blakusparādības:

- *hipoglikēmiskā koma* saskaņā ar levofloksacīna CCSI 4. redakciju, kas iesniegta PADZ 27 ietvaros;
- *labdabīga intrakraniālā hipertensija* saskaņā ar nesen 2012. gada aprīlī ASV veiktām levofloksacīna marķējuma pārmaiņām; šie gadījumi ir rūpīgi jāuzrauga un tālāk jāiztirzā nākamie PADZ;
- "*sirdsklauves*" un "*kambaru tahikardija, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos*", ko apliecina reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati;
- *saišu plīsums*, saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto pārskatu, kurā dažos gadījumos konstatēta iespējama cēloniska saistība bez citiem izskaidrojumiem un bioloģiska ticamība.

Papildināja arī informāciju par hepatotoksicitāti, lai norādītu, ka starp ziņotajiem levofloksacīna izraisītas dzeltes un smaga aknu bojājuma gadījumiem ir arī *letālas* akūtas aknu mazspējas gadījumi, galvenokārt pacientiem ar smagām pamatslimībām.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu šim apakšpunktam un piekrita vēl vairākām izmaiņām. Īpaši pārskatīja Eiropas Antibakteriālo līdzekļu jutības pārbaudes komitejas (*EUCAST*) sagatavoto robežvērtību tabulu un jutīgo sugu tabulu. Proti, dzēsa *Bacteroides* sugas, izņemot *B. fragilis*, jo tām piemīt dabīga mērena jutība pret levofloksacīnu. *EUCAST* informāciju saskaņoja ar pašreizējiem *EUCAST* ieteikumiem. *CHMP* apstiprināja saskaņoto 5.1. apakšpunkta tekstu.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks lūdza novērtēt arī visus citus valstīs apstiprināto zāļu aprakstu apakšpunktus, ieteica veikt atbilstošas teksta izmaiņas atšķirīgajās vietās un dažos gadījumos apkopoja jau šajos apakšpunktos iekļauto informāciju (piemēram, zāļu apraksta 5.2. apakšpunktā apkopoja informāciju par izkliedi audos).

Lietošanas instrukcija (LI)

Pēc visu izmaiņu veikšanas zāļu aprakstā, ir vairākas atbilstošas izmaiņas, kas jāveic lietošanas instrukcijā. CHMP apstiprināja galīgo lietošanas instrukcijas tekstu. Ņemot vērā lietošanas instrukcijas saskaņošanas apjomu, vienojās, ka pēc šīs pārvērtēšanas procedūras pabeigšanas būtu jāiesniedz saprotamības testa rezultāti.

KVALITĀTE – 3. MODULIS

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza priekšlikumu par kvalitātes moduļa saskaņošanu. Apmierinošā veidā tika sniegta informācija par apvalkoto tablešu un šķīduma infūzijām attīstību, ražošanu un kontroli. Veikto pārbaužu rezultāti liecina par apmierinošu nozīmīgāko zāļu kvalitātes īpašību konsekvenci un viendabīgumu, un tas savukārt ļauj izdarīt secinājumu, ka zālēm klīnikā vajadzētu būt apmierinošai un viendabīgai iedarbībai.

Pamatojoties uz datu pārskatu, CHMP apstiprināja saskaņoto 3. moduli.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma novērtējumu un atbildēm un pēc apspriedēm komitejā, CHMP apstiprināja saskaņotos zāļu aprakstus *Tavanic* apvalkotām tabletēm un šķīdumam infūzijām un sinonīmisku nosaukumu zālēm, ņemot vērā to zāļu formas. Īpaši saskaņoja indikācijas un ar tām saistītos ieteikumus par devām.

Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli. Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Tavanic* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un saskaņotie zāļu apraksti ir apstiprināmi.

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu veikto pārvērtēšanas procedūru;
- Komiteja ņēma vērā *Tavanic* un sinonīmiskām zālēm konstatētās atšķirības terapeitisko indikāciju un devu un lietošanas veida apakšpunktos, kā arī citos zāļu apraksta apakšpunktos;
- Komiteja pārskatīja datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis no esošiem klīniskajiem pētījumiem, farmakovigilances datus un zinātniskās publikācijas, kas pamato ierosināto zāļu aprakstu saskaņošanu;
- Komiteja apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošanu;

CHMP ieteica mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus, un šim nolūkam *Tavanic* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukciju teksti ir iekļauti III pielikumā.