

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni tat-termini għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Tavanic u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Tavanic (levofloxacin) huwa aġent sintetiku antibatterjali tal-klassi fluorokwinolon u huwa S(-) enantiomer tas-sustanza mediċinali raċemika ofloxacin. Bħala aġent antibatterjali ta' fluorokwinolone, levofloxacin jinibixxi s-sinteżi tad-DNA billi jaġixxi fuq il-kumpless tad-DNA/DNA-girażi u topoisomerażi IV.

Levofloxacin għandu spettru antibatterjali *in vitro* wiesa' li jinkludi organiżmi Gram-pożittivi bħal *Streptococcus pneumoniae* indipendentement mill-fenotip tar-reżistenza, *Staphylococcus aureus* u *Streptococci spp.* suxxettibbli għall-metiċillin, batterji Gram-negattivi fastidjużi bħal *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* u *Enterobacteriaceae* bħal *Escherichia coli* u *Klebsiella spp.*, u organiżmi responsabbli għal infezzjoni atipika bħal *Legionella*, *Mycoplasma* u *Chlamydia*. Għaldaqstant, levofloxacin huwa attiv kontra firxa wiesgħa ta' patoġeni kawżattivi komuni għas-sinużite, aggravażzjoni akuta ta' bronkite kronika (AECB), pulmonite meħuda mill-komunità (CAP), infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (UTIs) u infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessut artab (SSTIs).

Bħalissa, levofloxacin huwa indikat f'adulti għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (RTIs), SSTIs, UTIs ikkumplikati u mhux ikkumplikati u prostatite batterjali kronika (CBP). Levofloxacin huwa indikat ukoll fi ftit indikazzjonijiet atipici bħal urosepsis, infezzjonijiet diġestivi u epatobiljari, trattament kurattiv ta' Anthrax, u pulmonite meħuda mill-isptar (HAP). F'din il-proċedura ta' armonizzazzjoni, il-MAH talab indikazzjonijiet għal RTIs (ristretti), SSTIs, UTIs ikkumplikati u mhux ikkumplikati, prostatite batterjali kronika u trattament ta' anthrax.

Madwar id-dinja, levofloxacin ġie approvat għall-ewwel darba fl-1993 fil-Ġappun segwit mill-Istati Uniti fl-1996. Fl-UE, l-approvazzjoni ta' Levofloxacin ingħatat l-ewwel darba fir-Renju Unit (UK) fl-1997, segwit minn ħdax-il Stat Membru (SM) ieħor: l-Awstrija, il-Belġju, id-Danimarka, il-Finlandja, il-Ġermanja, l-Irlanda, l-Italja, il-Lussemburgu, il-Pajjiżi l-Baxxi, il-Portugall u Spanja permezz tal-proċedura ta' rikonnoxximent reċiproku (MRP) bir-Renju Unit bħala SM ta' referenza. Tavanic huwa approvat ukoll b'mod nazzjonali fi tlettax-il SM ieħor: il-Bulgarija, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, l-Estonja, Franza, il-Greċja, l-Ungerija, il-Litwanja, Malta, il-Polonja, is-Slovakkja, is-Slovenja u l-Isvezja.

Tavanic huwa disponibbli bħala pilloli miksija b'rita (250 mg u 500 mg) u bħala soluzzjoni għal infużjoni (5mg/ml fi preżentazzjonijiet ta' 250mg/50ml u 500mg/100ml). F'xi SM, ġiet approvata saħħa ta' 750 mg f'pillola miksija b'rita u soluzzjoni għal infużjoni ta' 750 mg/150 ml. Din is-saħħa u l-preżentazzjoni kienu marbutin mal-indikazzjoni għal HAP li l-MAH ma talabx f'din il-proċedura ta' armonizzazzjoni. L-MAH irtira l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MA) b'mod volontarju għall-pilloli miksija b'rita ta' 750 mg u varja t-termini tal-MAs għas-soluzzjoni għal infużjoni sabiex titneħħa l-preżentazzjoni ta' 150 ml matul din il-proċedura ta' riferiment. Għalhekk, l-eżitu ta' din il-proċedura ta' riferiment ma tinkludi ebda evalwazzjoni ta' levofloxacin 750 mg.

Minhabba t-tahlita tal-MRP u l-MAs approvati b'mod nazzjonali, ġie identifikat xi tagħrif diverġenti fl-informazzjoni dwar il-prodott (PI) għal Tavanic. B'hekk, Tavanic ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għal armonizzazzjoni tal-PI, imfassla mis-CMD(h), skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Minhabba d-deċiżjonijiet nazzjonali meħuda mill-Istati Membri dwar l-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq (u ismijiet assoċjati), il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lis-Segretarjat tas-CHMP/EMA dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata sabiex jiġu solvuti d-diverġenzi bejn il-PIs awtorizzati fil-livelli nazzjonali u għalhekk sabiex jiġu armonizzati l-PIs li jvarjaw madwar l-Unjoni Ewropea.

L-armonizzazzjoni tal-SPC qieset il-linji gwida terapewtiċi u regulatorji rilevanti kollha fl-UE. Il-proposta ppreżentata mill-MAH irriflettiet l-aħħar tagħrif xjentifiku inkluż l-Infurmazzjoni Ewlenija dwar is-Sigurtà (armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet dwar is-sigurtà tal-SmPC: 4.3 sa 4.9) li sar qbil dwarha f'April 2011 bħala eżitu tal-qsim tax-xogħol tal-PSUR, analiżijiet riċenti tas-sigurtà ta' fluorokwinoloni u dejta ġdida minn madwar id-dinja dwar is-sigurtà ta' fluorokwinolon.

Minn hawn 'il quddiem sejrjn jingħataw f'sinteżi l-punti ewlenin diskussi għall-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC.

## Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet Terapewtiċi

### **Infezzjonijiet fl-Apparat tal-Awrina (RTIs)**

Levofloxacin huwa approvat fl-aktar tliet indikazzjonijiet komuni ta' RTIs: sinožite batterjali akuta (ABS), aggravażżjoni akuta ta' bronkite kronika (AECB) u pulmonite meħuda mill-komunità (CAP). L-aktar patoġeni importanti f'dawn l-indikazzjonijiet huma *S. pneumoniae*, *H. influenzae* flimkien ma' batterji intracellulari/atipiċi għas-CAP. Anki pulmonite meħuda mill-isptar (HAP) hija RTI li għaliha levofloxacin ġie approvat f'żewġ SM u li għaliha l-MAH mhuwiex ifttx iż-żamma kif jingħad fil-qosor aktar 'l isfel.

### **Sinožite batterjali akuta (ABS)**

Din l-indikazzjoni hija approvata għall-pilloli levofloxacin fl-SM kollha li ġew identifikati aktar 'il fuq b'mod nazzjonali jew permezz ta' proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP) hliet SM wieħed.

Kull SmPC tal-MRP jelenka s-"Sinožite batterjali akuta" fis-sezzjoni ta' indikazzjoni u speċifikaw ukoll "(adegwatament djanjostikata skont il-linji gwida nazzjonali u/jew lokali dwar it-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju)". Tliet studji pivotali appoġġjaw din l-indikazzjoni, mogħtija fl-UE sa mill-1997. L-oġġezzjonijiet ewlenin li jipprevjenu l-għoti ta' din l-indikazzjoni fl-SM kienu l-kriterji tal-X-ray għall-korborazzjoni tad-dijanjozi linika tas-sinožite li ma gietx iċċarata b'mod ċar f'wieħed mill-istudji.

Minn dak iż-żmien, saru ħames studji addizzjonali mill-MAH. Fil-prattika klinika, l-aktar antibijotiċi preskritti b'mod komuni għas-sinožite huma betalactams (amoxicillin ma' jew mingħajr aċidu klavulaniku, ċefalosporini orali tat-tieni jew tielet ġenerazzjoni), makrolidi, u fluorokwinoloni antipnewmokokkali. Madanakollu, ir-rwol tal-makrolidi naqas b'mod drammatiku f'bosta pajjiżi minħabba l-livell akbar ta' reżistenza ta' *S pneumoniae*. Il-linji gwida tat-trattament attwali ġeneralment jirrakkomandaw fluorokwinoloni antipnewmokokkali għal ABS severa, jew meta jkun falla t-trattament preċedenti, jew għal infezzjonijiet li jinvolvu pnevmokokki reżistenti.

Fuq il-bażi tad-dejta attwalment disponibbli, meta jitqiesu l-linji gwida attwali għat-trattament, u jekk jittieħed f'kunsiderazzjoni anki t-test attwali tal-SmPC għal prodotti fluworokwinoloni oħrajn fir-rigward ta' din l-indikazzjoni, l-MAH ippropona t-test ristrett li ġej:

*Sinožite batterjali akuta (adegwatament djanjostikata skont linji gwida nazzjonali u/jew lokali dwar it-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju) f'bosta każijiet f'riskju ta' kumplikazzjonijiet (bħal frontali, sfenojdali, etmojdali jew pansinusite), jew f'każ ta' reżistenza batterjali magħrufa jew issuspettata għal klassijiet użati b'mod komuni ta' antinfettivi (skont l-istorja medika tal-pazjenti jew dejta dwar ir-reżistenza nazzjonali u / jew reġjonali), jew jekk ikun falla t-trattament infettiv preċedenti.*

Kunsiderazzjoni ġenerali li trid titqies hija li l-ABS hija ġeneralment infezzjoni mhux severa assoċjata ma' rati għoljin ta' kura spontanja (90%). Minħabba r-rati għoljin ta' kura spontanja f'dan it-tip ta' infezzjoni, id-dejta li turi superjorità fuq plaċebo jew paragoni f'ABS aktar severa huma meqjusa bħala prerekwizit sabiex jiġu megħluba r-riskji estensivi u sabiex jinżammu l-benefiċċji u r-riskji bbilancjati biss f'sitwazzjonijiet li fihom ma jistgħux jintużaw beta-lactams, doxycycline jew makrolidi għal kwalunkwe raġuni jew għaliex fallaw. L-istudji msemmija aktar 'il fuq ma jippermettux sabiex tingheleb din il-kwistjoni peress li ma saru ebda studji kkontrollati bi plaċebo. Il-kumitat osserva li għal aġent fluorokwinolon ieħor, studju kkontrollat bi plaċebo naqas milli juri superjorità fuq il-plaċebo f'termini ta' rispons kliniku.

Għaldaqstant, fuq il-bażi tad-dejta dwar l-effikaċja pprovduta mill-MAH għall-ABS, il-kunsiderazzjonijiet Farmakokinetiċi/Farmakodinamiċi u l-profil ta' riskju estensiv ta' levofloxacin, sar qbil dwar il-fatt li t-test għall-indikazzjoni tal-ABS għandu jkun konformi mat-test maqbul għal sustanzi fluorokwinolon oħrajn.

*Il-MAH qabel li Tavanic pilloli miksija b'rita huwa indikat għat-trattament ta' ABS f'adulti biss meta l-użu ta' sustanzi antibatterjali li huma rakkomandati b'mod komuni ma jitqiesx xieraq għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.*

### **Aggravar akut ta' bronkite kronika (AECB)**

Din l-indikazzjoni ġiet approvata għall-pilloli levofloxacin fl-SM kollha identifikati aktar 'il fuq b'mod nazzjonali jew permezz ta' MRP. Kien hemm tliet studji pivotali li appoġġjaw din l-indikazzjoni. Saru disponibbli disa' studji addizzjonali (u analiżi mill-ġdid waħda tad-dejta mill-istudji ta'

reġistrazzjoni). Levofloxacin ġie studjat fi provi kliniċi kkontrollati kbar ta' AECB b'paragun attiv iżda ma sar ebda studju kkontrollat bi placebo. Għad li levofloxacin mhuwiex meqjus bħala l-medicina tal-għażla għat-trattament ta' AECB, huwa rakkomandat bħala wiehed mill-alternattivi possibbli għat-trattament fil-każ ta' aggravazzjonijiet spissi u fil-każ ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever. Betalactams, makrolidi u fluorokwinoloni huma l-aktar antibijotiċi użati b'mod komuni għat-trattament ta' AECB. Fluorokwinoloni huma utli b'mod partikolari f'każijiet severi minhabba li jkopru organiżmi Gram-negattivi kif ukoll l-aktar *H. influenzae* u *S. pneumoniae* komuni.

Il-linja gwida tas-Socjetà Respiratorja Ewropea (ERS, 2005) tipproponi levofloxacin bħala antibijotiku alternattiv kemm għall-ġestjoni tal-isptar kif ukoll tal-komunità ta' AECB b'ebda fattur ta' riskju għal *P. aeruginosa*. F'dan il-każ, "alternattiv" huwa definit bħala: li jintuża f'każ ta' sensitività eċċessiva għal medicina ppreferuta jew prevalenza mifruxa ta' rezistenza klinikament rilevanti fil-popolazzjoni ttrattata.

Is-Socjetà Ewropea għall-Mikrobijologija Klinika u l-Mard Infettiv (ESCMID) tapprova l-"Linja gwida għall-ġestjoni ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inferjuri tal-adulti" li tistabbilixxi kwinoloni bħala trattament tat-tieni preferenza fil-każ ta' rezistenza pnemokokkali klinikament rilevanti kontra amoxicillin u tetracyclines, jew intolleranza kbira.

Fuq il-baži tad-dejta attwalment disponibbli, meta jitqiesu l-linji gwida attwali għat-trattament u jekk jittiehed f'kunsiderazzjoni anki t-test attwali tal-SmPC għal prodotti b'fluorokwinolon fir-rigward ta' din l-indikazzjoni, l-MAH ippropona t-test ristrett li ġej:

*Aggravazzjonijiet batterjali akuti ta' bronkite kronika (adegwatament djanjostikati skont linji gwida nazzjonali u/jew lokali dwar it-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju) f'pazjenti b' COPD severa preżenti u/jew fatturi ta' riskju oħrajn, jew fil-każ ta' rezistenza batterjali magħrufa jew issuspettata għal klassijiet ta' antinfettivi użati b'mod komuni (skont l-istorja medika tal-pazjenti jew dejta dwar ir-rezistenza nazzjonali u/jew reġjonali), jew jekk it-trattament antinfettiv preċedenti jkun falla.*

It-test propost tal-indikazzjoni armonizzata tqies li jirrifletti aħjar ir-rakkomandazzjonijiet attwali Ewropej għat-trattament ġenerali. Madankollu, meta jiġi kkunsidrat li AECH tista' tkun infezzjoni inqas severa, b'rata għolja ta' riżoluzzjoni spontanja li għaliha l-batterji jistgħu jinstabu biss f'50% tal-aggravazzjonijiet kollha u sabiex jiġu riflessi aħjar il-linji gwida attwali għat-trattament, intlaħaq qbil mill-MAH dwar it-test li ġej sabiex jiġi armonizzat fl-UE:

*Tavanic pilloli miksija b'rita huwa indikat għat-trattament ta' AECB f'adulti biss meta l-użu ta' sustanzi antibatterjali li huma rakkomandati b'mod komuni ma jitqiesx xieraq għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.*

### **Pulmonite meħuda mill-komunità (CAP)**

Din l-indikazzjoni giet approvata fl-SM kollha fuq il-baži ta' erba' studji pivotali. L-indikazzjoni tas-CAP hija approvata kemm għall-pilloli kif ukoll għall-formulazzjoni IV ta' levofloxacin. Sa mill-ghoti ta' din l-indikazzjoni fl-UE, saru disponibbli tnejn u għoxrin studju addizzjonali, inklużi 4 provi kliniċi riċenti ta' levofloxacin użat bħala paragun *versus* tigecycline (2 studji), docycycline (studji wiehed) u nemonoxacin (studju wiehed). B'mod ġenerali, intwera li bħala minimu, levofloxacin huwa effettiv daqs trattament ieħor rakkomandat bħala għażla tal-ewwel linja, eż. ceftriaxone ġol-vina u/jew cefuroxime axetil orali ma' makrolidi u anki għal amoxicillin/aċidu klavulaniku.

It-terapija antibijotika hija indikata u ġeneralment tibda b'mod empiriku, filwaqt li tkopri organiżmi tipiċi b'organiżmi atipiċi jew mingħajrom. Sussegwentement, it-terapija antibijotika tista' tinbidel fid-dawl tar-riżultati tal-kultura u r-rispons kliniku. Is-soltu, il-pazjenti b'CAP li huma moderatament sa severament morda, jinżammu l-isptar. Betalactams, makrolidi u fluorokwinoloni antipnemokokkali huma l-aktar antibijotiċi użati b'mod komuni għat-trattament ta' CAP, bħala monoterapija jew f'taħlita, skont ir-riskji tal-pazjent u s-severità.

Il-linji gwida għas-CAP huma aktar kumplessi minn dawk għal infezzjonijiet respiratorji oħrajn peress li jiehdu f'kunsiderazzjoni bosta kriterji bħall-età u / jew komorbiditajiet, severità tal-marda u l-ġestjoni bħala pazjenti li jinżammu jew li ma jinżammux l-isptar. Fil-linji gwida Ewropej, levofloxacin huwa rakkomandat bħala antibijotiku alternattiv, bil-possibilità ta' użu bħala aġent tal-ewwel linja f'pajjiżi b'livell għoli ta' rezistenza klinikament rilevanti għall-medicini tal-ewwel linja.

Sabiex fil-qosor jiġi definit ir-rwol ta' levofloxacin f'din l-indikazzjoni, il-MAH fil-bidu ppropona t-test armonizzat li ġej għall-pilloli u s-soluzzjoni IV:

*Pulmonite meħuda mill-komunità f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali jew li għandhom bżonn jinżammu l-isptar, jew f'każ ta' rezistenza batterjali magħrufa jew issuspettata għal klassijiet ta' antinfettivi użati b'mod komuni (skont l-istorja medika tal-pazjenti jew dejta nazzjonali u / jew reġjonali dwar ir-reżistenza), jew jekk ikun falla t-trattament antinfettiv preċedenti.*

Din il-proposta għal indikazzjoni ristretta hija konformi mal-linji gwida attwali tal-UE dwar it-trattament sabiex ma jiġux rakkomandati b'mod ġenerali fluorokwinoloni bħala għażla tat-trattament tal-ewwel linja. L-MAH qabel li t-test armonizzat għal levofloxacin għandu jkun konformi wkoll mat-test għal fluorokwinoloni oħrajn. Għaldaqstant, ġie maqblul sabiex fl-SmPCs kemm għall-pilloli kif ukoll għall-IV jingħad li Tavanic huwa indikat għat-trattament ta' CAP f'adulti biss meta l-użu ta' sustanzi antibatterjali li huma rakkomandati b'mod komuni ma jitqiesx xieraq għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.

### **Infezzjonijiet fil-Ġilda u t-Tessut Artab (SSTIs)**

Din l-indikazzjoni ġiet approvata fl-SM kollha kemm għall-pilloli kif ukoll għall-formulazzjoni IV, ħlief fi SM wiehed. Din l-indikazzjoni ma ġietx approvata fi SM wiehed, minħabba l-fatt li l-istudji pivotali (ħames studji) ma użawx paragun konvenzjonali meta jiġi kkunsidrat ukoll li, għal SSTI mhux ikkumplikata, l-użu ta' fluorokwinoloni mhuwiex meqjus xieraq u għal SSTI ikkumplikata, ir-rizultati ma kinux favur levofloxacin b'mod ċar.

Huwa osservat li fluorokwinoloni, inkluż levofloxacin mhumiex rikonoxxuti bħala trattament ta' referenza għal stafilokokki u streptokokki. L-istandard tad-deheb għal dawn il-patoġeni jibqa' l-penicillina (ħlief l-MRSA - *Staphylococcus aureus* rezistenti għall-meticillina). Madankollu, ħafna mill-izolati tal-MRSA huma rezistenti għal levofloxacin. Meta jitqiesu dawn il-kunsiderazzjonijiet, u l-fatt li n-numru limitat ta' linji gwida attwalment disponibbli jirrakkomandaw fluorokwinoloni biss f'kundizzjonijiet speċifiċi u kkumplikati, eż. infezzjonijiet polimikrobjali li jinvolvu organiżmi Gram-negattivi, l-MAH qabel li jemenda l-proposta inizjali għal ("*Infezzjoni fil-ġilda u t-tessut artab meta l-sustanzi antibatterjali rakkomandati b'mod komuni jitqiesu mhux xierqa għat-trattament ta' din l-infezzjoni*") sabiex tiġi riflessa l-prattika attwali li levofloxacin għandu jiġi indikat biss għal SSTIs ikkumplikati bħala alternattiva (*jiġifieri trattament tat-tieni linja*) meta sustanzi antibatterjali rakkomandati jitqiesu mhux xierqa għat-trattament ta' din l-infezzjoni.

Barra minn hekk, is-sezzjoni tat-twissijiet tal-SmPC issa tirreferi għall-koreżistenza tal-fluorokwinoloni, inkluż levofloxacin, għall-MRSA.

### **Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (UTIs)**

#### ***Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (cUTIs) inkluża pjelonefrite (PN)***

UTIs ikkumplikati (cUTIs) inkluża pjelonefrite (PN), ġew sottomessi u approvati fl-SM kollha tal-UE minbarra wiehed, fejn ġiet approvata biss l-indikazzjoni għal *pielonefrite akuta (APN)*.

Fuq il-bażi tal-analiżi tad-dejta kollha attwalment disponibbli, l-MAH ippropona sabiex jarmonizza t-test għall-pilloli u s-soluzzjoni IV ta' levofloxacin sabiex jiġu rakkomandati f'PN u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina filwaqt li tingħata kunsiderazzjoni għall-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq tal-sustanzi antibatterjali. Sar qbil ukoll li għandha tingħata kunsiderazzjoni għal-linji gwida Ewropej li skont dawn, kwinoloni huma rakkomandati biss bħala terapija tal-ewwel linja jekk ir-rata ta' rezistenza għal *E. coli* (responsabbli għal 70-80% tal-UTIs kollha kkawżati minn Gram-negattivi) tkun taħt l-10%. Għaldaqstant, fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC hija inkluża twissija speċifika għall-mudell ta' rezistenza għar-reżistenza ta' fluorokwinoloni għal *E. coli*.

#### ***Infezzjonijiet mhux ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (uUTIs)***

L-indikazzjoni għal UTIs mhux ikkumplikati ġiet approvata għall-pilloli ta' 250 mg ta' levofloxacin fl-SM kollha minbarra tlieta. L-istudji pivotali kien l-istudju LOFBO-UTI-060: Studju multicentriku, 'double-blind' u aleatorju biex jitqabblu s-sigurtà u l-effikaċja ta' levofloxacin orali ma' dawk ta' Floxin (ofloxacin) fit-trattament ta' infezzjonijiet mhux ikkumplikati fl-apparat tal-awrina fin-nisa.

Dan l-istudju inkluda biss pazjenti b'ċistite akuta u mhux bi pjelonefrite mhux ikkumplikata, anki dawk jistgħu jkunu koperti fi ħdan il-klassifikazzjoni ta' "UTI mhux ikkumplikata". Peress li uUTI hija definita bħala preżenza ta' episodji ta' ċistite akuta u pjelonefritiżma akuta, il-MAH ippropona li din l-indikazzjoni tiġi armonizzata għal "ċistite mhux ikkumplikata" sabiex tiġi riflessa aħjar il-

popolazzjoni tal-pazjenti inkluża fl-istudji. Sar qbil dwar kontroreferenza għas-sezzjonijiet tat-twissijiet fir-rigward tal-mudelli ta' rezistenza.

### **Prostatite batterjali kronika**

Prostatite batterjali kronika (jew 'prostatite') hija indikazzjoni approvata għal levofloxacin fl-SM kollha minbarra tnejn. L-istudju pivotali kien CAPSS-101, studju ta' registrazzjoni kbir li wera li levofloxacin huwa ekwivalenti għal ciprofloxacina fi prostatite batterjali kronika dokumentata sew, u minn dak iż-żmien, din id-dejta giet issupplimentata b'żewġ studji ppubblikati.

Din l-indikazzjoni hija approvata kemm għal pilloli kif ukoll għall-formulazzjoni IV ta' levofloxacin. It-test armonizzat tal-SmPC li sar qbil dwaru għall-indikazzjoni ta' prostatite kien: "Prostatite batterjali kronika".

### **Anthrax bin-nifs**

Din l-indikazzjoni giet approvata f'SM wieħed biss kemm għall-pilloli (għal profilassi ta' wara l-espożizzjoni u trattament kurattiv ta' anthrax) u soluzzjoni IV (għat-trattament kurattiv) sa mill-2001 b'konformità mar-rakkomandazzjonijiet nazzjonali. Il-MAH ipprova d-dejta kollha disponibbli għal din l-indikazzjoni, speċjalment dejta *in vitro*, dejta mhux klinika, dejta farmakokinetika u dejta ppubblikata miċ-Ċentri tal-Istati Uniti ta' Kontroll u Prevenzjoni tal-Mard (CDC) u ppropona indikazzjoni armonizzata. Peress li Anthrax huwa ta' periklu għall-ħajja, speċjalment meta r-rotta tal-infezzjoni tkun min-nifs, sar qbil dwar it-test armonizzat li ġej għal:

Pilloli –*Anthrax bin-Nifs: profilassi ta' wara l-espożizzjoni u trattament kurattiv*  
Soluzzjoni IV - *Anthrax bin-Nifs: trattament kurattiv*

Barra minn hekk, sar qbil sabiex jiġu inklużi prekawzjonijiet għall-użu f'każ ta' trattament ta' anthrax fis-sezzjoni 4.4 sabiex tiġi inkluża referenza għal konsultazzjoni ta' dokumenti nazzjonali u/jew internazzjonali ta' kunsens.

L-indikazzjonijiet terapewtiċi armonizzati għal Tavanic, pilloli miksija b'rita 250 mg u 500 mg u għas-soluzzjoni għal infużjoni 5 mg/ml li sar qbil dwarhom huma:

### **Tavanic, pilloli miksija b'rita, 250 mg u 500 mg**

*Tavanic huwa indikat f'adulti għat-trattament tal-infezzjonijiet li ġejjin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):*

- *Sinožite batterjali akuta*
- *Aggravazzjonijiet akuti ta' bronkite kronika*
- *Pulmonite meħuda mill-komunità*
- *Infezzjonijiet ikkumplikati fil-ġilda u t-tessut artab*

*Għall-infezzjonijiet imsemmija aktar 'il fuq, Tavanic għandu jintuża biss meta l-użu ta' sustanzi antibatterjali li huma rakkomandati b'mod komuni ma jitqiesx xieraq għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.*

- *Pjelonefrite u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (ara sezzjoni 4.4)*
- *Prostatite batterjali kronika*
- *Ċistite mhux ikkumplikata (ara sezzjoni 4.4)*
- *Anthrax bin-nifs: profilassi ta' wara l-espożizzjoni u trattament kurattiv (ara sezzjoni 4.4)*

*Tavanic jista' jintuża wkoll sabiex jitlesta kors ta' terapija f'pazjenti li wrew titjib matul it-trattament inizjali b'levofloxacin ġol-vina.*

*Għandha tingħata kunsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjali.*

### **Tavanic, soluzzjoni għal infużjoni, 5 mg/ml**

*Tavanic soluzzjoni għal infużjoni huwa indikat f'adulti għat-trattament tal-infezzjonijiet li ġejjin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):*

- *Pulmonite meħuda mill-komunità*
- *Infezzjonijiet ikkumplikati fil-ġilda u t-tessut artab*

*Għall-infezzjonijiet imsemmija hawn fuq, Tavanic għandu jintuża biss meta l-użu ta' sustanzi antibatterjali li huma rakkomandati b'mod komuni ma jittqiesx xieraq għat-trattament inizjali ta' dawn l-infezzjonijiet.*

- Pjelonefrite u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (ara sezzjoni 4.4)
- Prostatite batterjali kronika
- Anthrax bin-nifs: profilassi ta' wara l-espożizzjoni u trattament kurattiv (ara sezzjoni 4.4).

*Għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterjali.*

## **Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Għall-parti l-kbira tal-indikazzjonijiet approvati, il-pożoloġija kienet ġeneralment armonizzata fi prattikament l-SM kollha, l-MAH ippropona r-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li ġejjin:

- ABS (pilloli biss): 500 mg darba kuljum għal 10-14-il jum ta' trattament;
- AECB (pilloli biss): 250 – 500 mg darba kuljum għal 7 – 10 ijiem;
- CAP (pilloli u soluzzjoni IV): 500 mg darba jew darbtejn kuljum għal 7 – 14-il jum;
- PN u cUTIs (pilloli u soluzzjoni IV): 250 – 500 mg darba kuljum għal 7-10 ijiem;
- Ċistite mhux ikkumplikata (pilloli biss): 250 mg darba kuljum għal 3 ijiem;
- Prostatite batterjali kronika (pilloli u soluzzjoni IV): 500 mg għal 28 jum;
- cSSTIs (pilloli): 250mg darba kuljum jew 500 mg darba jew darbtejn kuljum għal 7 sa 14-il jum;
- cSSTIs (soluzzjoni IV): 500 mg darbtejn kuljum;

Ma nstabet ebda diskrepanzi oħra f'din is-sezzjoni fir-rigward tal-popolazzjonijiet speċjali: fil-funzjoni renali indebolita u/jew fl-anzjani.

Id-dożaġġ armonizzat aktar baxx li ġie propost għal AECB u għal cSSTIs ta' 250 mg ġie diskuss ulterjorment fid-dawl tal-profil farmakokinetiku/farmakodinamiku ta' levofloxacin, in-natura tal-infezzjoni u l-aktar agent batterjali probabbilment kawżattiv. F'dan ir-rigward, huwa osservat li d-dożaġġ ta' 500 mg mogħti darba kuljum b'rotta orali jippermetti sabiex tintlaħaq koncentrazzjoni plasmatika massima (C<sub>max</sub>) ta' 5 sa 6 mg/l u proporzjon ta' C<sub>max</sub>/MIC ta' 10-12 u AUC ta' bejn wieħed u ieħor 50 mg.h/l li tikkorrispondi għal proporzjon ta' AUC/MIC ta' 50-100. Dawn il-koncentrazzjonijiet jipprovdu biżżejjed attività batteriċidjali fuq razez batterjali b'livell ta' sensitività sa 0.5-1 mg/l. Dan huwa adegwat għal hafna mill-mard infettiv (respiratorju u tal-ġilda) elenkat fl-indikazzjonijiet ta' levofloxacin. Il-proporzjon ta' C<sub>max</sub>/MIC ta' 10 u proporzjon ta' AUC/MIC ta' 100 huma rakkomandati fit-tagħrif sabiex tiġi rappreżentata attività batteriċidali mgħaġġla. Għaldaqstant, id-doži rakkomandati għal AECB u cSSTIs ġew emendati skont dan, jiġifieri 250 mg kuljum thassret.

Sar qbil dwar emenda oħra fir-rigward tad-dewmien tat-trattament għal pjelonefrite u għal cUTIs sabiex ikun hemm konformità mar-rakkomandazzjonijiet fil-linji gwida tal-2010 tal-Assoċjazzjoni Ewropea tal-Uroloġija (EAU) għad-dewmien tat-trattament b'levofloxacin ta' 7-10 ijiem għal pjelonefrite akuta mhux ikkumplikata, u 7-14-il jum (IV segwita minn bidla orali possibbli) għal kazijiet severi (linji gwida tal-EAU tal-2010).

## **Sezzjoni 4.3 – Kontra-indikazzjonijiet**

Id-diskrepanzi f'din is-sezzjoni kienu jikkonċernaw l-użu matul it-tqala u f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) (diverġenza f'SM wieħed). Sar qbil sabiex l-użu matul it-tqala jinżamm f'din is-sezzjoni. Fir-rigward tal-kontra-indikazzjoni f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), sar qbil sabiex din il-kontra-indikazzjoni relattiva tinżamm fis-sezzjoni tat-twissijiet tal-SmPC hekk kif kienet approvata fl-SM kollha minbarra wieħed.

Barra minn hekk, din is-sezzjoni tal-SmPC ġiet aġġornata sabiex jiġi rifless il-profil ewlieni tas-sigurtà maqbul f'April 2011 bħala eżitu tal-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR.

## **Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Hemm differenzi bejn l-Istati Membri fil-paragrafi individwali f'din is-sezzjoni.

Ġie ikkunsidrat il-Profil tas-Sigurtà Ewlenija (CSP) approvat bħala eżitu tal-proċedura ta' qsim tax-xogħol tal-PSUR iffinalizzata fl-1 ta' April 2011. Id-differenzi ewlenin f'din is-sezzjoni aċċettati mis-CHMP huma elenkati hawn taħt.

It-twissija fuq pulmonite pneumokokkali tħassret peress li tqieset koperta mit-tagħrif inkluż fis-sezzjoni 4.1 li levofloxacin għandu jiġi kkunsidrat biss bħala trattament alternattiv f'dawn il-każijiet. Barra minn hekk, it-tagħrif dwar it-terapija f'taħlita li tista' tkun meħtieġa f'każ ta' infezzjonijiet nasokomjali minħabba *P. aeruginosa* tħassret peress li tqieset mhux adattata sabiex tiġi inkluża f'din is-sezzjoni. Barra minn hekk, it-test huwa qarrieqi peress li jimplika li t-trattament standard huwa monoterapija.

Ždiedet twissija dwar il-bżonn li ssir dijanjożi adegwata ta' ABS u AECB qabel l-użu ta' levofloxacin. Kif intqal aktar 'il fuq, f'din is-sezzjoni ġew inklużi r-reżistenza ta' *E.coli* għal fluorokwinolon u l-bżonn li dawk li jagħtu l-mediċini b'riċetti jikkunsidraw ir-reżistenza ta' prevalenza lokali.

Il-prekawzzjoni għall-użu fit-teħid bin-nifs ta' anthrax tneħħiet mis-sezzjoni 5.1 għal din is-sezzjoni sabiex dawk li jiktbu r-riċetti jiġu mwissija dwar il-bżonn li jirreferi għal gwida ulterjuri f'din is-sitwazzjoni.

It-twissija fuq tendonite u l-ftuq tat-tendon ġiet emendata sabiex tiddikjara li r-riskju ta' tendonite u ftuq tat-tendon jiżdied f'pazjenti li jirċievu dożaġġi ta' kuljum ta' 1000 mg. Din l-emenda hija bbażata fuq analiżi sottomessa riċentement li turi li l-anzjani huma aktar vulnerabbli għal feriti fit-tendon jekk jirċievu 1000 mg kuljum meta mqabbla ma' 750 mg, studji epidemjoloġiċi, riskju addizzjonali f'pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament tad-doża u jekk tittiehed f'kunsiderazzjoni l-plawżibbiltà bijoloġika ta' ċitotossicità dipendenti fuq id-doża ta' fluorokwinoloni, dawn is-sejbiet jissuġġerixxu li d-dożaġġi ta' 1000 mg kuljum huma fattur ta' riskju addizzjonali għal feriti fit-tendon.

It-twissija fuq aggravazzjoni ta' majasteniya gravi inkluża fis-CSP ġiet riveduta fuq il-baži ta' analiżi tas-sigurtà kumulattiva pprezentata mill-MAH matul din il-proċedura ta' riferiment. Din l-analiżi uriet assoċjazzjoni possibbli fi ħdan il-klassi ta' fluworokwinolon, speċifikament l-użu ta' levofloxacin u aggravar ta' majasteniya gravi għad li r-rata ta' rapportar għal dan il-każ tibqa' estremament baxxa.

It-twissija armonizzata proposta dwar defiċjenza ta' G-6-PD ġiet appoġġjata minn analiżi pprovduta mill-MAH dwar il-każijiet kollha ta' G6PD u ma nstab ebda tagħrif ġdid dwar is-sigurtà. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-każijiet ta' anemija emolitika f'dawn il-pazjenti.

Twissija dwar reazzjonijiet bullużi severi ġiet proposta mill-MAH minħabba s-serjetà ta' dawn ir-reazzjonijiet u għaliex eruzzjonijiet bullużi diġà kienu inklużi fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC.

It-twissija armonizzata dwar disglikemija ġiet emendata ulterjorment fid-dawl tal-każijiet irrapportati b'mod riċenti ta' koma ipoglikemika b'sustanzi ta' fluorokwinolon.

It-twissija dwar il-prevenzjoni ta' fotosensitizzazzjoni ġiet riveduta sabiex tirrakkomanda ulterjorment għaqal matul it-trattament u 48 siegħa wara li jitwaqqaf it-trattament.

It-twissija armonizzata dwar prolungament tal-intervall QT ġiet emendata b'konformità mar-rakkomandazzjoni aġġornata mill-grupp ta' ħidma dwar il-farmakoviġilanza tas-CHMP datata s-16 ta' April 2012 fir-rigward ta' fluorokwinoloni u r-riskju ta' prolungament tal-intervall QT.

It-twissija dwar is-superinfezzjoni ġiet emendata b'konformità mat-test standard dwar dan il-punt inkluż fil-PI għall-sustanzi antibatterjali kollha.

It-twissija fuq id-disturbi epatobiljari ġiet aġġornata sabiex tirrifletti l-evidenza attwali li tissuġġerixxi relazzjoni kawżali bejn levofloxacin u epatotossicità li tista' tirriżulta f'eżitu fatali. L-evidenza kienet ipprovduta mill-MAH inkluża analiżi kumulattiva tal-każijiet fatali kollha dovuti għal disturbi epatobiljari.

It-twissija taħt is-sottointestatura "Interferenza ma' testijiet tal-laboratorju" ġiet aġġornata l-aktar sabiex tinkludi sentenza dwar *M. tuberculosis*, li hija meqjusa tikkettar tal-klassi u li hija inkluża fil-Karta tad-Dejta Ewlenija tal-Kumpanija (CCDS).

Il-MAH qabel sabiex tiġi inkluża twissija ġdida mill-MAH fuq l-okkorrenza potenzjali ta' disturbi fil-vista u li f'każijiet bħal dawn għandu jiġi kkonsultat minnufih speċjalista tal-għajnejn. F'dan ir-rigward, studju epidemjoloġiku ppubblikat b'mod riċenti wera riskju miżjud (OR 4.5) ta' fluorokwinoloni għal qluġh retinali.

#### **Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh**



Din is-sezzjoni giet emendata ulterjorment sabiex issemmi b'mod ċar li t-trattament b'levofloxacin huwa kontra-indikat matul it-treddiġh u sabiex tinkludi tagħrif dwar il-fertilità, anki dan b'konformità mal-Linja gwida dwar il-valutazzjoni tar-riskji ta' prodotti mediċinali fuq ir-riproduzzjoni u t-treddiġh tal-bniedem: *Minn dejta għal tikkettar, Jannar 2009* mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa**

Is-CHMP osserva l-proposta tal-MAH għal test armonizzat għal din is-sezzjoni. Gie kkunsidrat is-CSP matul l-armonizzazzjoni tar-reazzjonijiet avversi elenkati bejn l-SmPCs nazzjonali ta' Tavanic. Giew iċċarati t-test ġenerali ta' klassifikazzjoni tal-frekwenzi u r-reazzjoni avversa miksuba mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u giet reveduta l-frekwenza ta' numru ta' avvenimenti. Il-metodu u l-approċċ statistiku flimkien mad-dejta pprovduta giew reveduti u s-CHMP ikkunsidra l-frekwenza stmata bħala waħda xierqa.

Matul din il-proċedura, żdiedu r-reazzjonijiet avversi l-ġodda li ġejjin:

- *Koma ipoglikemika*, b'konformità mal-verżjoni 4 tas-CCSI għal levofloxacin sottomessa bħala parti mill-PSUR 27;
- *Pressjoni intrakranjali għolja beninna*, b'konformità mal-bidliet riċenti fit-tikkettar li saru fl-Istati Uniti f'April 2012 għal levofloxacin; Dawn il-każijiet għandhom jinżammu taħt monitoraġġ mill-qrib u jiġu diskussi ulterjorment fil-PSURs tal-ġejjieni.
- *"Palpitazzjoni"* u *"takikardija ventrikulari li tista' tirriżulta f'arrest kardijaku"* appoġġjata minn dejta minn provi kliniċi u dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq ipprovduta mill-MAH;
- *Ftuq ta' ligament*, b'konformità ma' analiżi pprovduta mill-MAH li fiha giet identifikata relazzjoni kawżali possibbli f'ċerti każijiet mingħajr spjegazzjonijiet alternattivi f'taħlita ma' plawżibbiltà bijoloġika.

Barra minn hekk, it-tagħrif dwar l-epatotossicità giet ikkumplementata sabiex tirreferi għall-każijiet irrapportati ta' suffejra u ferita severa fil-fwied b'levofloxacin, inklużi każijiet b'insuffiċjenza akuta *fatali* fil-fwied, primarjament f'pazjenti b'mard sever preżenti.

#### **Sezzjoni 5.1 - Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Is-CHMP osserva l-proposta tal-MAH għal din is-sezzjoni u qabel ulterjorment dwar numru ta' revizjonijiet. B'mod partikolari, giew reveduti l-punti ta' interruzzjoni tat-tabella tal-Kumitat Ewropew dwar l-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali (EUCAST) u t-tabella ta' speċi suxxettibbli. Primarjament, tneħħiet l-inklużjoni ta' *bacteroides sp.* li mhumiex *B. fragilis* minħabba s-suxxettibbiltà intermedja naturali għal levofloxacin. It-tagħrif tal-EUCAST gie allinjat mar-rakkomandazzjonijiet attwali tal-EUCAST. Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta test armonizzat għas-sezzjoni 5.1

#### **Sezzjonijiet oħrajn tal-SPC**

Il-MAH intalab jevalwa s-sezzjonijiet kollha l-oħrajn tal-SPCs approvati b'mod nazzjonali u ssuġġerixxa bidliet xierqa fit-test fejn jeżistu divergenzi u f'xi każijiet ta' sintezi tat-tagħrif diġà inkluż f'dawn is-sezzjonijiet (eż. fis-sezzjoni 5.2 tat-tagħrif tal-SmPC dwar id-distribuzzjoni tat-tessut gie sintetizzat).

#### **Fuljett ta' Tagħrif (PL)**

Wara l-bidliet kollha fl-SPC hemm bosta bidliet korrispondenti oħrajn fil-Fuljett ta' Tagħrif. Is-CHMP qabel dwar it-test finali tal-PL. Minħabba li saret armonizzazzjoni estensiva fil-PL, gie miftiehem sabiex jiġi pprezentat Test tal-Legibbiltà wara l-adozzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment.

### **KWALITÀ – MODULU 3**

Il-MAH ippreżenta proposta għal armonizzazzjoni tal-modulu dwar il-Kwalità. It-tagħrif dwar l-iżvilupp, il-manifattura u l-kontroll tal-pilloli miksija b'rita u s-soluzzjoni għal infużjoni ġie ppreżentat b'mod sodisfaċenti. Ir-riżultati tat-testijiet imwettqa jindikaw konsistenza u uniformità sodisfaċenti ta' karatteristiċi importanti tal-kwalità tal-prodott, u min-naħa tagħhom, dawn iwasslu għall-konklużjoni li l-prodotti għandu jkollhom prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi fil-klinika.

Fuq il-bażi tal-analiżi tad-dejta, is-CHMP adotta Modulu 3 armonizzat.

### ***Raġunijiet għal varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq***

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tal-valutazzjoni tal-proposta tal-MAH u r-risponsi u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti ta' Informazzjoni dwar il-Prodott għall-pilloli miksija b'rita u s-soluzzjoni għal infużjoni ta' Tavanic u ismijiet assoċjati, filwaqt li jittieħdu f'kunsiderazzjoni l-forom farmaċewtiċi. B'mod partikolari, ġew armonizzati l-indikazzjonijiet u r-rakkomandazzjonijiet assoċjati tal-pożoloġija tagħhom.

Ġie adottat Modulu 3 armonizzat ukoll. Fuq il-bażi ta' dan li ntqal hawn fuq, is-CHMP iqis li l-proporzjon ta' benefiċċji u riskji ta' Tavanic u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u d-dokumenti armonizzati ta' Informazzjoni dwar il-Prodott huma approvabbli.

#### **Billi**

- Il-kumitat qies ir-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-kumitat qies li d-diverġenzi identifikati għal Tavanic u ismijiet assoċjati rigward is-sezzjonijiet tal-indikazzjonijiet terapewtiċi u l-pożoloġija u l-metodu ta' kif jingħata, kif ukoll fil-bqija tas-sezzjonijiet tal-SmPCs
- Il-kumitat analizza d-dejta sottomessa mill-MAH mill-istudji kliniċi eżistenti, id-dejta dwar il-farmakoviġilanza u t-tagħrif ippubblikat li jiġġustifikaw l-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott
- Il-kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif proposti mis-sidien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq,

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Tavanic u ismijiet assoċjati (ara Anness I).