

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de bewoordingen van de handelsvergunningen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Tavanic en verwante namen (zie bijlage I)

Tavanic (levofloxacin) is een synthetische antibacteriële stof behorend tot de klasse van de fluoroquinolonen en is de S(-)enantiomeer van de racemische stof ofloxacin. Levofloxacin is een fluoroquinolon met antibacteriële eigenschappen die van invloed is op het DNA-DNA-gyrasecomplex en topoisomerase-IV waardoor de DNA-synthese wordt geremd.

Levofloxacin heeft een breed *in vitro* antibacterieel spectrum met grampositieve organismen zoals *Streptococcus pneumoniae* ongeacht het resistentie-fenotype, methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus* en *Streptococci spp.*, fastidieuze gramnegatieve bacteriën zoals *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* en *Enterobacteriaceae* zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella spp.*, en organismen die atypische infecties veroorzaken zoals *Legionella*, *Mycoplasma* en *Chlamydia*. Levofloxacin is derhalve werkzaam tegen een uiteenlopend scala aan veelvoorkomende oorzakelijke pathogenen voor sinusitis, acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB), buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP), urineweginfecties (UTI's) en infecties van de huid en de weke delen (SSTI's).

Levofloxacin wordt momenteel geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van luchtweginfecties (RTI's), SSTI's, gecompliceerde en ongecompliceerde UTI's en chronische bacteriële prostatitis (CBP). Levofloxacin wordt ook geïndiceerd voor enkele atypische aandoeningen zoals urosepsis, infecties van het spijsverteringskanaal en hepatobiliaire infecties, curatieve behandeling tegen antrax en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP). In deze harmonisatieprocedure claimde de houder van de handelsvergunning indicaties voor de behandeling van RTI's (beperkt), SSTI's, gecompliceerde en ongecompliceerde UTI's, chronische bacteriële prostatitis en antrax.

Wereldwijd werd levofloxacin in 1993 voor het eerst goedgekeurd in Japan en daarna in 1996 in de Verenigde Staten. In de EU werd in 1997 voor het eerst goedkeuring voor levofloxacin verleend in het Verenigd Koninkrijk, waarna elf andere lidstaten volgden: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Ierland, Italië, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Portugal en Spanje via de procedure voor wederzijdse erkenning met het Verenigd Koninkrijk als referentielidstaat. Tavanic is ook nationaal goedgekeurd in dertien andere lidstaten: Bulgarije, Cyprus, Estland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Litouwen, Malta, Polen, Slovenië, Slowakije, Tsjechië en Zweden.

Tavanic is verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten (250 mg en 500 mg) en als oplossing voor infusie (5mg/ml in toedieningsvormen van 250mg/50ml en 500mg/100ml). In enkele lidstaten werd een sterkte van 750 mg in de vorm van filmomhulde tabletten en als oplossing voor infusie van 750 mg/150 ml goedgekeurd. Deze sterkte en toedieningsvorm was gekoppeld aan de indicatie voor HAP die de vergunninghouder in deze harmonisatieprocedure niet claimde. De vergunninghouder heeft de handelsvergunning voor de filmomhulde tabletten van 750 mg vrijwillig ingetrokken en de bewoordingen van de handelsvergunningen voor de oplossing voor infusie gewijzigd om de toedieningsvorm van 150 ml buiten deze verwijzingsprocedure te houden. De uitkomst van deze verwijzingsprocedure bevat derhalve geen beoordeling van levofloxacin 750 mg.

Als gevolg van de combinatie van de procedure voor wederzijdse erkenning en de nationaal verleende handelsvergunningen werden er verschillen in de productinformatie voor Tavanic geconstateerd. Om die reden werd Tavanic opgenomen in de lijst van geneesmiddelen die in aanmerking komen voor harmonisatie van de productinformatie die het CMD(h) heeft opgesteld overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van de voornoemde middelen (en verwante namen), kondigde de Europese Commissie aan het CHMP/het secretariaat van het EMA een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatiedocumenten weg te nemen en deze uiteenlopende productinformatie in de hele Europese Unie te harmoniseren.

Bij de harmonisatie van de SPC's werden alle relevante therapeutische en bestuursrechtelijke richtsnoeren in de EU in aanmerking genomen. In het door de vergunninghouder gepresenteerde voorstel werd uitgegaan van de meest recente wetenschappelijke informatie, waaronder de fundamentele veiligheidsinformatie (Core Safety Information) (harmonisatie van de rubrieken

inzake veiligheid van de SPC: 4.3 t/m 4.9) waarover in april 2011 overeenstemming werd bereikt in aansluiting op de PSUR-samenwerkingsprocedure voor recente veiligheidsbeoordelingen van fluorochinolonen en nieuwe gegevens vanuit de hele wereld over de veiligheid van fluorochinolon.

Hieronder worden de belangrijkste punten inzake de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de SPC samengevat.

## **Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties**

### **Luchtweginfecties (RTI's)**

Levofloxacin is goedgekeurd voor de drie meest voorkomende indicaties voor RTI's: acute bacteriële sinusitis (ABS), acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB) en buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP). De belangrijkste pathogenen bij deze indicaties zijn *S. pneumoniae*, *H. influenzae* met intracellulaire/atypische bacteriën voor CAP. In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP) is ook een RTI waarvoor levofloxacin in twee lidstaten werd goedgekeurd en waarvoor de vergunninghouder geen handhaving nastreeft zoals hieronder samengevat.

### ***Acute bacteriële sinusitis (ABS)***

Deze indicatie voor levofloxacin-tabletten is in alle bovengenoemde lidstaten op één na goedgekeurd via nationale procedures of procedures voor wederzijdse erkenning (MRP).

In alle via de MRP goedgekeurde SPC's wordt "Acute bacteriële sinusitis" genoemd in de rubriek over indicaties en is de vermelding "(voldoende gediagnosticeerd volgens nationale en/of plaatselijke richtsnoeren inzake de behandeling van luchtweginfecties)" opgenomen. Deze indicatie werd door drie hoofdonderzoeken ondersteund en is sinds 1997 goedgekeurd in de EU. Het voornaamste bezwaar dat goedkeuring van deze indicatie in één lidstaat in de weg stond, waren de röntgencriteria ter ondersteuning van de klinische diagnose van sinusitis die in een van de onderzoeken niet duidelijk waren omschreven.

Sindsdien heeft de vergunninghouder vijf aanvullende onderzoeken uitgevoerd. In de klinische praktijk worden de antibiotica bèta-lactamen (amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, orale cefalosporine van de tweede of derde generatie), macroliden en anti-pneumokokken-fluorochinolonen het meest voorgeschreven voor sinusitis. Macroliden worden in veel landen echter veel minder vaak voorgeschreven wegens de toegenomen mate van resistentie van *S. pneumoniae*. In de huidige behandelingsrichtsnoeren wordt meestal aangeraden om bij ernstige ABS, bij infecties waarbij resistente pneumokokken een rol spelen of wanneer eerdere behandeling niet was aangeslagen, anti-pneumokokken-fluorochinolonen voor te schrijven.

Op basis van de momenteel beschikbare gegevens, de huidige behandelingsrichtsnoeren en ook uitgaande van de huidige formulering van de SPC's voor andere middelen met fluorochinolonen met betrekking tot deze indicatie, stelde de vergunninghouder de volgende beperkte bewoordingen voor:

*acute bacteriële sinusitis (voldoende gediagnosticeerd volgens nationale en/of plaatselijke richtsnoeren voor de behandeling van luchtweginfecties) in ernstige gevallen met het risico op complicaties (zoals frontale, sfenoïdale, ethmoidale of pansinusitis), in het geval van bekende of vermoede bacteriële resistentie tegen veel gebruikte groepen anti-infectieuze middelen (naargelang de voorgeschiedenis van patiënten of nationale en/of regionale gegevens over resistentie) of als eerdere behandeling met anti-infectieuze middelen niet was aangeslagen.*

Een algemene overweging is dat ABS in het algemeen een niet-ernstige infectie is waarbij sprake is van hoge spontane genezingspercentages (90%). Vanwege de hoge spontane genezingspercentages bij dit type infecties worden gegevens waaruit de superioriteit ten opzichte van placebo of vergelijkende middelen bij ernstiger vormen van ABS blijkt, gezien als een voorwaarde die opweegt tegen de uitgebreide risico's, en om de baten en risico's in evenwicht te houden dient het middel alleen te worden voorgeschreven in gevallen waarbij bèta-lactamen, doxycycline of macroliden om een of andere reden niet kunnen worden gebruikt of niet waren aangeslagen. De voornoemde onderzoeken bieden geen oplossing voor deze kwestie aangezien er geen placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd. Het CHMP wees erop dat voor een ander fluorochinolon uit een placebo-gecontroleerd onderzoek niet bleek dat het middel in termen van klinische reactie beter was dan placebo.

Op basis van de door de vergunninghouder overgelegde gegevens over de werkzaamheid bij ABS, farmacokinetische/farmacodynamische overwegingen en het uitgebreide risicoprofiel van levofloxacin, werd overeengekomen de formulering voor de ABS-indicatie af te stemmen op de formulering die is overeengekomen voor de andere fluorochinolonen.

*De vergunninghouder was het ermee eens dat Tavanic, filmomhulde tabletten, alleen is geïndiceerd voor de behandeling van ABS bij volwassenen wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.*

### **Acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB)**

Deze indicatie voor levofloxacin-tabletten is in alle bovengenoemde lidstaten goedgekeurd via nationale of wederzijdse erkenningsprocedures. Deze indicatie werd door drie hoofdonderzoeken ondersteund. Er zijn gegevens beschikbaar uit negen aanvullende onderzoeken (plus één heranalyse van gegevens afkomstig uit de registratieonderzoeken). Levofloxacin is onderzocht in grote AECB-gecontroleerde proeven met een actieve comparator maar er is geen placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd. Hoewel levofloxacin niet wordt beschouwd als het geneesmiddel van eerste keus voor de behandeling van AECB, wordt het aanbevolen als een van de mogelijke alternatieven voor de behandeling van frequente exacerbaties en van ernstige chronisch obstructieve longziekte (COPD). Bèta-lactamen, macroliden en fluorochinolonen zijn de meest gebruikte antibiotica bij de behandeling van AECB. Fluorochinolonen zijn vooral zinvol bij ernstige gevallen vanwege de werking tegen gramnegatieve organismen alsook de vaker voorkomende *H. influenzae* en *S. pneumoniae*.

De European Respiratory Society stelt in haar richtsnoeren (ERS, 2005) voor om levofloxacin te gebruiken als alternatief antibioticum voor de behandeling van AECB binnen en buiten het ziekenhuis zonder risicofactoren voor *P. aeruginosa*. Onder "alternatief" wordt in dit geval verstaan: te gebruiken in het geval van overgevoeligheid voor een voorkeursgeneesmiddel of het veelvuldig voorkomen van klinisch relevante resistentie bij de behandelde populatie.

De European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ondersteunt het richtsnoer voor de behandeling van infecties van de lage luchtwegen bij volwassenen ("Guideline for the management of adult lower respiratory tract infections") waarin chinolonen worden aangewezen als behandeling van tweede keus in het geval van klinisch relevante resistentie van pneumokokken tegen amoxicilline en tetracyclinen, of ernstige intolerantie.

Op basis van de momenteel beschikbare gegevens en rekening houdend met de huidige richtsnoeren voor behandeling en de huidige formulering van de SPC's voor andere middelen met fluorochinolonen met betrekking tot deze indicatie, stelde de vergunninghouder de volgende beperkte formulering voor:

*acute bacteriële exacerbaties van chronische bronchitis (voldoende gediagnosticeerd volgens nationale en/of plaatselijke richtsnoeren voor de behandeling van luchtweginfecties) bij patiënten met ernstige onderliggende COPD en/of andere risicofactoren of in het geval van bekende of vermoede bacteriële resistentie tegen veel gebruikte groepen anti-infectieuze middelen (naargelang de voorgeschiedenis van patiënten of nationale en/of regionale gegevens over resistentie), of als eerdere behandeling met anti-infectieuze middelen niet was aangeslagen.*

De voorgestelde geharmoniseerde formulering voor de indicatie werd geacht de huidige algemene Europese aanbevelingen voor behandeling beter weer te geven. Aangezien AECB vaak een minder ernstige infectie is, met hoge spontane genezingspercentages waarvoor in slechts 50% van alle exacerbaties bacteriën kunnen worden gevonden, en met het oog op een betere afstemming op de huidige richtsnoeren voor behandeling, stemde de vergunninghouder echter in met de volgende formulering voor harmonisatie in de EU:

*Tavanic, filmomhulde tabletten, is alleen geïndiceerd voor de behandeling van AECB bij volwassenen wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.*

### **Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP)**

Deze indicatie is in alle bovengenoemde lidstaten goedgekeurd op basis van vier hoofdonderzoeken. De indicatie voor CAP is goedgekeurd voor de tabletten en de intraveneuze

formulering van levofloxacin. Sinds deze indicatie in de EU werd toegekend, zijn er 22 aanvullende onderzoeken beschikbaar gekomen, waaronder 4 recente proeven waarbij levofloxacin als comparator werd vergeleken met tigecycline (2 onderzoeken), docycycline (1 onderzoek) en nemonoxacin (1 onderzoek). Over het geheel bleek levofloxacin ten minste even werkzaam te zijn als andere aanbevolen eerstelijnsbehandelingen, bijvoorbeeld intraveneuze ceftriaxon en/of orale cefuroxime-axetil plus macroliden en ook amoxicilline/clavulaanzuur.

Behandeling met antibiotica wordt empirisch geïndiceerd en begint meestal empirisch, gericht tegen typische organismen met of zonder atypische organismen. De behandeling met antibiotica kan vervolgens worden aangepast naar aanleiding van cultuurresultaten en de klinische reactie. Patiënten met CAP die matig tot ernstig ziek zijn, worden meestal in het ziekenhuis opgenomen. Bèta-lactamen, macroliden en anti-pneumokokken-fluoroquinolonen zijn de meest gebruikte antibiotica voor de behandeling van CAP, als monotherapie of als combinatiemiddel, afhankelijk van de risico's voor de patiënt en de ernst van de infectie.

De richtsnoeren voor CAP zijn complexer dan die voor andere luchtweginfecties aangezien hierbij rekening wordt gehouden met verschillende criteria zoals leeftijd en/of comorbiditeit, de ernst van de aandoening en de behandeling als interne of externe patiënt. In de Europese richtsnoeren wordt levofloxacin aanbevolen als een alternatief antibioticum, met de mogelijkheid tot gebruik als eerstelijnsmiddel in landen met een hoge mate van klinisch relevante resistentie tegen de eerstelijnsmiddelen.

Om de rol van levofloxacin in deze indicatie beknopter te kunnen omschrijven, stelde de vergunninghouder aanvankelijk de volgende formulering voor de tabletten en de intraveneuze oplossing voor:

*buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie met aanvullende risicofactoren of waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is, of in het geval van bekende of vermoede bacteriële resistentie tegen veel gebruikte groepen anti-infectieuze middelen (naargelang de voorgeschiedenis van patiënten of nationale en/of regionale gegevens over resistentie), of als eerdere behandeling met anti-infectieuze middelen niet was aangeslagen.*

Dit voorstel voor een beperkte indicatie is in overeenstemming met de huidige EU-richtsnoeren voor behandeling om fluoroquinolonen in het algemeen niet aan te bevelen als eerstelijnsbehandeling. De vergunninghouder stemde ermee in dat de geharmoniseerde formulering voor levofloxacin ook moet worden afgestemd op de formulering voor andere fluoroquinolonen. Daarom werd overeengekomen om in de SPC's voor zowel tabletten als intraveneuze oplossing aan te geven dat Tavanic alleen geïndiceerd is voor de behandeling van CAP bij volwassenen wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.

### **Infecties van de huid en de weke delen (SSTI's)**

Deze indicatie is in alle bovengenoemde lidstaten op één na goedgekeurd voor zowel tabletten als de intraveneuze formulering. In één lidstaat werd deze indicatie niet goedgekeurd omdat tijdens de vijf hoofdonderzoeken geen gebruik werd gemaakt van een conventionele comparator en omdat voor ongecompliceerde SSTI het gebruik van fluoroquinolonen niet geschikt wordt geacht en de resultaten voor gecompliceerde SSTI het gebruik van levofloxacin niet duidelijk ondersteunden.

Er wordt op gewezen dat fluoroquinolonen, met inbegrip van levofloxacin, niet worden erkend als referentiebehandeling voor stafylokokken en streptokokken. De gouden norm voor deze pathogenen blijft penicilline (behalve voor MRSA - methicilline-resistente staphylococcus aureus). De meeste MRSA-isolaten zijn echter resistent tegen levofloxacin. Gezien deze overwegingen en het feit dat in het momenteel beperkte aantal beschikbare richtsnoeren fluoroquinolonen alleen worden aanbevolen onder specifieke en gecompliceerde omstandigheden, bijvoorbeeld polymicrobiële infecties waarbij gramnegatieve organismen een rol spelen, stemde de vergunninghouder ermee in het oorspronkelijke voorstel ("*Infecties van de huid en de weke delen wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de behandeling van deze infectie, niet geschikt wordt geacht*") te wijzigen om aan te sluiten bij de huidige praktijk om levofloxacin alleen te indiceren voor gecompliceerde SSTI's als alternatief (d.w.z. tweedelijnsbehandeling) wanneer aanbevolen antibacteriële stoffen niet geschikt worden geacht voor de behandeling van deze infectie.

Bovendien wordt in de rubriek inzake waarschuwingen van de SPC nu verwezen naar de co-resistentie van MRSA tegen de fluoroquinolonen, waaronder levofloxacin.

## **Urineweginfecties (UTI's)**

### ***Gecompliceerde urineweginfecties (cUTI's) waaronder pyelonefritis (PN)***

Er werden indicaties voor gecompliceerde UTI's (cUTI's) waaronder pyelonefritis (PN), ingediend en goedgekeurd in alle lidstaten op één na, waar alleen de indicatie voor *acute pyelonefritis (APN)* werd goedgekeurd.

Op basis van de beoordeling van alle gegevens die momenteel beschikbaar zijn, stelde de vergunninghouder voor om de formulering voor levofloxacin, tabletten en intraveneuze oplossing, te harmoniseren en deze aan te bevelen voor PN en gecompliceerde urineweginfecties, uitgaande van de officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen. Verder werd overeengekomen dat rekening gehouden dient te worden met de Europese richtsnoeren waarin chinolonen alleen als eerstelijnsbehandeling worden aanbevolen als het resistentiepercentage voor *E. coli* (verantwoordelijk voor 70-80% van alle UTI's veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën) lager dan 10% is. In rubriek 4.4 van de SPC is derhalve een specifieke waarschuwing opgenomen voor het patroon van resistentie van *E. coli* tegen fluoroquinolonen.

### ***Ongecompliceerde urineweginfecties (uUTI's)***

De indicatie voor ongecompliceerde UTI's is in alle lidstaten op drie na goedgekeurd voor tabletten van 250 mg levofloxacin. Het hoofdonderzoek was onderzoek LOFBO-UTI-060: een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van orale levofloxacin werd vergeleken met die van Floxin (ofloxacin) bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties bij vrouwen.

Bij dit onderzoek waren alleen patiënten met acute cystitis betrokken en geen patiënten met ongecompliceerde pyelonefritis, hoewel deze infectie ook onder de classificatie "ongecompliceerde UTI's" valt. Aangezien uUTI wordt omschreven als het optreden van episoden van acute cystitis en acute pyelonefritis, stelde de vergunninghouder voor om deze indicatie voor "ongecompliceerde cystitis" te harmoniseren om beter aan te sluiten bij de patiëntenpopulatie van het onderzoek. Er werd overeenstemming bereikt over een kruisverwijzing naar de rubrieken inzake waarschuwingen in verband met resistentiepatronen.

### ***Chronische bacteriële prostatitis***

Chronische bacteriële prostatitis (of 'prostatitis') is een goedgekeurde indicatie voor levofloxacin in alle lidstaten op twee na. Het hoofdonderzoek was CAPSS-101, een groot registratieonderzoek waaruit bleek dat levofloxacin gelijkwaardig is aan ciprofloxacine bij goed gedocumenteerde chronische bacteriële prostatitis. Deze gegevens zijn sindsdien aangevuld met twee gepubliceerde onderzoeken.

Deze indicatie is goedgekeurd voor de tabletten en de intraveneuze formulering van levofloxacin. De overeengekomen geharmoniseerde formulering in de SPC voor de indicatie prostatitis was: "chronische bacteriële prostatitis".

## **Inhalatie-antrax**

Deze indicatie werd in 2001 in slechts één lidstaat overeenkomstig de nationale aanbevelingen goedgekeurd voor zowel tabletten (voor postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling van antrax) als de intraveneuze oplossing (voor de curatieve behandeling). De vergunninghouder verstrekke alle gegevens die beschikbaar waren voor deze indicatie, namelijk, *in-vitro*gegevens, non-klinische gegevens, farmacokinetische gegevens en door de Amerikaanse Centers of Disease Control and Prevention (CDC) gepubliceerde gegevens, en stelde een geharmoniseerde indicatie voor. Aangezien antrax een levensbedreigende infectie is, vooral wanneer de infectie plaatsvindt door inademing, werd de volgende geharmoniseerde formulering overeengekomen voor:

tabletten – *inhalatie-antrax: postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling*  
intraveneuze oplossing – *inhalatie-antrax: curatieve behandeling*

Bovendien werd overeengekomen in rubriek 4.4 voorzorgsmaatregelen voor gebruik op te nemen in het geval van behandeling van antrax, d.w.z. een verwijzing naar de nationale en/of internationale consensusdocumenten.

De overeengekomen geharmoniseerde therapeutische indicaties voor Tavanic, filmomhulde tabletten, 250 mg en 500 mg, en oplossing voor infusie, 5mg/ml, zijn:

### **Tavanic, filmomhulde tabletten, 250 mg en 500 mg**

*Tavanic is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):*

- acute bacteriële sinusitis
- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen

*Voor de bovengenoemde infecties mag Tavanic alleen worden gebruikt wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.*

- pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4)
- chronische bacteriële prostatitis
- ongecompliceerde cystitis (zie rubriek 4.4)
- inhalatie-antrax: postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4)

*Tavanic mag ook worden gebruikt voor het afmaken van een behandeling bij patiënten bij wie een verbetering optrad tijdens de initiële behandeling met intraveneuze levofloxacin.*

*De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen moeten in aanmerking worden genomen.*

### **Tavanic, oplossing voor infusie, 5 mg/ml**

*Tavanic, oplossing voor infusie, is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):*

- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen

*Voor de bovengenoemde infecties mag Tavanic alleen worden gebruikt wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.*

- pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4)
- chronische bacteriële prostatitis
- inhalatie-antrax: postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling (zie rubriek 4.4)

*De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen moeten in aanmerking worden genomen.*

## **Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening**

Voor het merendeel van de goedgekeurde indicaties was de dosering over het geheel in nagenoeg alle lidstaten geharmoniseerd. De vergunninghouder stelde de volgende dosisaanbevelingen voor:

- ABS (alleen tabletten): 500 mg eenmaal daags gedurende 10-14 dagen behandeling;
- AECS (alleen tabletten): 250-500 mg eenmaal daags gedurende 7-10 dagen;
- CAP (tabletten en intraveneuze oplossing): 500 mg een- of tweemaal daags gedurende 7-14 dagen;
- PN en cUTI's (tabletten en intraveneuze oplossing): 250-500 mg eenmaal daags gedurende 7-10 dagen;
- ongecompliceerde cystitis (alleen tabletten): 250 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen;
- chronische bacteriële prostatitis (tabletten en intraveneuze oplossing): 500 mg gedurende 28 dagen;
- cSSTI's (tabletten): 250 mg eenmaal daags of 500 mg een- of tweemaal daags gedurende 7-14 dagen;
- cSSTI's (intraveneuze oplossing): 500 mg tweemaal daags.

Er werden in deze rubriek geen verdere discrepanties aangetroffen met betrekking tot speciale populaties: patiënten met nierfunctiestoornissen en/of ouderen.

De voorgestelde geharmoniseerde lagere dosering van 250 mg voor AECB en voor cSSTI's werd verder besproken in het licht van het farmacokinetische/farmacodynamische profiel van levofloxacin, de aard van de infectie en de meest waarschijnlijke oorzakelijke bacteriële stof. In dit opzicht wordt erop gewezen dat de dosering van 500 mg eenmaal daags via orale toediening een plasma-piekconcentratie (C<sub>max</sub>) van 5 tot 6 mg/l kan bereiken en een C<sub>max</sub>/MIC-verhouding van 10-12 en een AUC van ongeveer 50 mg.h/l, wat overeenkomt met een AUC/MIC-verhouding van 50-100. Deze concentraties bieden voldoende bacteriedodende activiteit op bacteriële stammen met een gevoeligheidsniveau tot 0,5-1 mg/l. Dit is voldoende voor de meeste infectieziekten (luchtweg- en huidinfecties) die zijn opgenomen in de indicaties voor levofloxacin. In de literatuur wordt een C<sub>max</sub>/MIC-verhouding van 10 en een AUC/MIC-verhouding van 100 aanbevolen als maat voor snelle bacteriedodende activiteit. De aanbevolen dosis voor AECB en voor cSSTI's werd derhalve dienovereenkomstig gewijzigd, d.w.z. de dosis van 250 mg eenmaal daags werd geschrapt.

Er werden verdere wijzigingen overeengekomen om de behandelingsduur voor pyelonefritis en voor cUTI's af te stemmen op de aanbevelingen in de richtsnoeren van 2010 van de Europese vereniging voor urologie (EAU) voor een behandelingsduur voor levofloxacin van 7-10 dagen voor acute ongecompliceerde pyelonefritis en 7-14 dagen (intraveneuze toediening eventueel gevolgd door orale toediening) voor ernstige gevallen (EAU-richtsnoeren 2010).

### **Rubriek 4.3 - Contra-indicaties**

De discrepanties in deze rubriek hadden betrekking op het gebruik tijdens de zwangerschap en bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD-deficiëntie) (afwijking in één lidstaat). Er werd overeengekomen het gebruik tijdens de zwangerschap in deze rubriek te handhaven. Met betrekking tot de contra-indicatie bij patiënten met G6PD-deficiëntie werd overeengekomen deze relatieve contra-indicatie te handhaven in de rubriek betreffende waarschuwingen van de SPC, aangezien deze in alle lidstaten op één na was goedgekeurd.

Bovendien werd deze rubriek van de SPC geactualiseerd en afgestemd op het fundamentele veiligheidsprofiel (*Core Safety Profile* - CSP) waarover in april 2011 overeenstemming werd bereikt in aansluiting op de PSUR-samenwerkingsprocedure.

### **Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er doen zich verschillen voor tussen de lidstaten wat betreft de individuele paragrafen van deze rubriek. Het CSP waarover op 1 april 2011 overeenstemming werd bereikt in aansluiting op de PSUR-samenwerkingsprocedure, werd in aanmerking genomen. De voornaamste verschillen in deze rubriek waarmee het CHMP instemde, worden hieronder genoemd.

De waarschuwing over pneumokokkenpneumonie werd geschrapt omdat dit punt geacht werd te zijn afgedekt door de opmerking in rubriek 4.1 dat levofloxacin alleen in dergelijke gevallen als alternatieve behandeling mag worden geschouwd. Bovendien is de informatie over de combinatiebehandeling die mogelijk noodzakelijk is in geval van nosocomiale infecties ten gevolge van *P. aeruginosa* geschrapt aangezien deze niet geschikt werd geacht voor opname in deze rubriek. Verder is de formulering misleidend aangezien deze suggereert dat de standaardbehandeling uit monotherapie bestaat.

Er is een waarschuwing toegevoegd over de noodzaak van een adequate diagnose van ABS en AECB voorafgaand aan het gebruik van levofloxacin. Zoals hiervoor is aangegeven, werd in deze rubriek een waarschuwing opgenomen over de resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolon en wordt voorschrijvende artsen erop gewezen rekening te houden met een plaatselijke prevalentie van resistentie.

De voorzorgen voor gebruik bij inhalatie-antrax werden verplaatst van rubriek 5.1 naar deze rubriek om voorschrijvende artsen te wijzen op de noodzaak in deze situatie verdere richtsnoeren te raadplegen.

De waarschuwing over tendinitis en peesruptuur werd gewijzigd om aan te geven dat er een vergroot risico is op tendinitis en peesruptuur bij patiënten die een dagelijkse dosis van 1000 mg krijgen toegediend. Bij dit amendement is uitgegaan van een recent overgelegde analyse waaruit blijkt dat ouderen vatbaarder zijn voor peeskwetsuren als ze 1000 mg per dag toegediend krijgen



in plaats van 750 mg, alsook van epidemiologische onderzoeken, en wordt rekening gehouden met extra risico's voor patiënten met nierfunctiestoornissen bij wie geen dosisaanpassing is toegepast, en de biologische betrouwbaarheid van dosisafhankelijke cytotoxiciteit van fluorochinolonen. Uit deze bevindingen kan worden afgeleid dat een dosering van 1000 mg per dag een extra risicofactor voor peeskwetsuren met zich meebrengt.

De waarschuwing voor een exacerbatie van myasthenia gravis die in het CSP was opgenomen, werd herzien naar aanleiding van de cumulatieve veiligheidsbeoordeling die de vergunninghouder tijdens deze verwijzingsprocedure presenteerde. Uit deze beoordeling kwam naar voren dat er binnen de groep fluorochinolonen mogelijk een verband bestaat tussen het gebruik van levofloxacin en een exacerbatie van myasthenia gravis, hoewel het aantal meldingen van dit verschijnsel bijzonder laag blijft.

De voorgestelde geharmoniseerde waarschuwing voor G6PD-deficiëntie werd ondersteund door een door de vergunninghouder overgelegde beoordeling van alle G6PD-gevallen en er werd geen nieuwe informatie over de veiligheid gevonden. Aanbevolen wordt om gevallen van hemolytische anemie onder deze patiënten te controleren.

De vergunninghouder stelde een waarschuwing over ernstige bulleuze reacties voor vanwege de ernst daarvan en in aanmerking nemend dat bulleuze reacties ook al waren opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC.

De geharmoniseerde waarschuwing over dysglykemie werd verder gewijzigd in het licht van de recente gemelde gevallen van coma door hypoglykemie bij gebruik van fluorochinolonen.

In de waarschuwing over preventie van fotosensibilisatie werd een verwijzing opgenomen waarmee voorzorgen tijdens het gebruik en tot 48 uur na staken van de behandeling worden aanbevolen.

De geharmoniseerde waarschuwing over QT-intervalprolongatie werd gewijzigd overeenkomstig de gewijzigde aanbeveling van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het CHMP van 16 april 2012 met betrekking tot fluorochinolonen en het risico op QT-intervalprolongatie.

De waarschuwing over de superinfectie werd gewijzigd in overeenstemming met de standaardformulering op dit punt die in de productinformatie voor alle antibacteriële stoffen is opgenomen.

De waarschuwing over hepatobiliaire aandoeningen werd gewijzigd naar aanleiding van recente aanwijzingen waaruit blijkt dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen levofloxacin en hepatotoxiciteit met mogelijk fatale gevolgen. Het bewijs hiervoor, waaronder een cumulatieve beoordeling van alle fatale gevallen veroorzaakt door hepatobiliaire aandoeningen, werd door de vergunninghouder overgelegd.

De voornaamste wijziging van de waarschuwing onder het kopje "Interferentie met laboratoriumtests" was de toevoeging van de zin over *M. tuberculosis*, wat wordt beschouwd als kenmerkend en is opgenomen in de Company Core Data Sheet (CCDS).

De vergunninghouder stemde ermee in een nieuwe waarschuwing op te nemen over het mogelijk optreden van visuele stoornissen en dat in dergelijke gevallen onmiddellijk een oogspecialist moet worden geraadpleegd. In dit verband werd in een onlangs gepubliceerd epidemiologisch onderzoek aan het licht gebracht dat het gebruik van fluorochinolonen leidt tot een vergroot risico (OR 4.5) op het loslaten van de retina.

#### **Rubriek 4.6 - Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Verder werd in deze rubriek opgenomen dat behandeling met levofloxacin gecontra-indiceerd is tijdens de borstvoeding en werd er informatie opgenomen over vruchtbaarheid in overeenstemming met het richtsnoer betreffende de risico's van geneesmiddelen voor vruchtbaarheid en borstvoeding ("*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling*", januari 2009, van het CHMP).

#### **Rubriek 4.8 - Bijwerkingen**

Het CHMP heeft nota genomen van het voorstel van de vergunninghouder voor een geharmoniseerde tekst voor deze rubriek. Het CSP werd in overweging genomen bij de harmonisatie van de genoemde bijwerkingen in de nationale SPC's voor Tavanic. De algemene

tekst voor de indeling van de frequenties en de bijwerkingen naar aanleiding van de ervaring na het in de handel brengen werd verduidelijkt en de frequentie van een aantal voorvallen werd herzien. De methode en statistische benadering werden beoordeeld in combinatie met de overgelegde gegevens en het CHMP was van oordeel dat de geschatte frequentie juist was.

De volgende nieuwe bijwerkingen werden toegevoegd tijdens deze procedure:

- *coma door hypoglykemie*, overeenkomstig de CCSI versie 4 voor levofloxacin overgelegd als onderdeel van het PSUR 27;
- *goedaardige intracraniale hypertensie*, overeenkomstig recente wijzigingen van de etikettering die in april 2012 in de VS zijn doorgevoerd voor levofloxacin; deze gevallen moeten nauwlettend worden gevolgd en verder worden besproken in toekomstige PSUR's.
- "*palpitatie*" en "*ventrikeltachycardie mogelijk met een hartstilstand tot gevolg*" ondersteund door gegevens afkomstig van klinische proeven en gegevens die na het in de handel brengen zijn verkregen, die door de vergunninghouder zijn overgelegd;
- *scheuring van het bindweefsel*, overeenkomstig een door de vergunninghouder overgelegde beoordeling waarin een mogelijk oorzakelijk verband werd geconstateerd bij enkele gevallen zonder alternatieve verklaringen in combinatie met biologische betrouwbaarheid.

Bovendien werd informatie over de hepatotoxiciteit aangevuld met een verwijzing naar het feit dat bij de gemelde gevallen van geelzucht en ernstige leverschade als gevolg van het gebruik van levofloxacin, zich gevallen voordeden van *fataal* acuut leverfalen, vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten.

### **Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen**

Het CHMP heeft nota genomen van het voorstel van de vergunninghouder voor deze rubriek en stemde verder in met een aantal herzieningen. Met name de tabel met de breekpunten van de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en de tabel met gevoelige soorten werden herzien. De opname van *bacteroides sp.* anders dan *B. fragilis* werd namelijk geschrapt vanwege de natuurlijke tussenliggende gevoeligheid voor levofloxacin. De informatie van EUCAST werd afgestemd op de huidige aanbevelingen van EUCAST. Tot slot keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering goed voor rubriek 5.1

### **Overige rubrieken van de SPC**

De vergunninghouder werd verzocht alle overige rubrieken van de nationaal goedgekeurde Europese SPC's te beoordelen. Hij stelde in geval van verschillen passende wijzigingen in de tekst voor en vatte in enkele gevallen de informatie samen die al in deze rubrieken was opgenomen (in rubriek 5.2 van de SPM werd bijvoorbeeld informatie over de verdeling in weefsel samengevat).

### **Bijsluiter**

Naar aanleiding van alle veranderingen in de SPC zijn er diverse hiermee in verband staande wijzigingen in de bijsluiter doorgevoerd. Het CHMP stemde in met de definitieve formulering van de bijsluiter. Gezien de mate van harmonisatie van de bijsluiter werd overeengekomen na de goedkeuring van deze verwijzingsprocedure een leesbaarheidstoets te overleggen.

### **KWALITEIT- MODULE 3**

De vergunninghouder heeft een voorstel ingediend voor harmonisatie van de module Kwaliteit. Bevredigende informatie over de ontwikkeling, fabricage en controle van de filmomhulde tabletten en oplossing voor infusie is overgelegd. De testresultaten duiden op een toereikende consistentie en uniformiteit van belangrijke kwaliteitskenmerken van het geneesmiddel, en deze leiden op hun beurt tot de conclusie dat de geneesmiddelen een toereikende en uniforme werking in de kliniek zouden moeten vertonen.

Op grond van de bestudering van de gegevens keurde het CHMP een geharmoniseerde module 3 goed.

### ***Redenen voor de wijziging van de beoordelingen van de vergunningen voor het in de handel brengen***

Tot slot keurde het CHMP, op grond van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en na de discussies binnen het CHMP, geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor de filmomhulde tabletten en oplossing voor infusie van Tavanic en verwante namen goed, rekening houdend met de farmaceutische vormen. Met name de indicaties en de bijbehorende aanbevelingen voor de dosering werden geharmoniseerd.

Ook een geharmoniseerde module 3 werd goedgekeurd. Op grond van het voorgaande is het CHMP van oordeel dat de baten/risicoverhouding van Tavanic en verwante namen gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatiedocumenten kunnen worden goedgekeurd.

Het CHMP, overwegende dat het

- de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- de vastgestelde verschillen voor Tavanic en verwante namen met betrekking tot de therapeutische indicaties en de rubrieken betreffende de dosering en de wijze van toediening, alsook de resterende rubrieken van de SPC's in overweging heeft genomen;
- de door de vergunninghouder overgelegde gegevens van de bestaande klinische onderzoeken, de gegevens over de geneesmiddelenbewaking en de gepubliceerde literatuur waarin de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie wordt gerechtvaardigd, heeft beoordeeld;
- instemde met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de vergunninghouders werd voorgesteld;

adviseert de wijziging van de beoordelingen van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Tavanic en verwante namen (zie bijlage I).