

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Флуорохинолоните и хинолоните (наричани по-долу „(флуоро) хинолони“) са клас синтетични антибактериални вещества, които се използват в клиничната практика от 1961 г. Най-ранните вещества от този клас (като се започне с налидиксова киселина) не съдържат флуор, имат тесен спектър на действие срещу грам-отрицателни бактерии и като цяло са заменени в клиничните практики с по-нови антибиотици. По-новите антибиотици (като се започне с норфлоксацин) имат все по-широк спектър на действие, съдържат флуор в С-6 въглерода на основната си кръгова структура и затова се наричат флуорохинолони. Тези вещества инхибират синтеза на бактериалната ДНК чрез свързване с ензимите на интрацелуларна топоизомераза и формиране на лекарствено-ензимни-ДНК комплекси.

Тази процедура по сезиране в областта на фармакологичната бдителност се фокусира върху прегледа на въздействието на дълготрайните, водещи до увреждания и потенциално необратими известни нежелани реакции (НР), върху съотношението полза/риск на съдържащи хинолони и флуорохинолони продукти за системна и инхалационна употреба и необходимостта от адекватни мерки за свеждане на риска до минимум.

Въпреки че тези НР вече са включени в продуктовата информация на ЕС за хинолони и флуорохинолони, тежестта и продължителността на тези известни НР все още не е системно оценена в ЕС.

На 16 октомври 2018 г. PRAC прие препоръка, която след това се разгледа от CHMP в съответствие с член 107, буква (к) на Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

PRAC взе предвид всички подадени данни за лекарствени продукти, съдържащи (флуоро)хинолони, по отношение на дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими НР. Това включва отговорите, изпратени от притежателите на разрешение за употреба в писмена форма, както и резултатите от консултациите с работната група по инфекциозни болести. Освен това PRAC взе предвид становищата на пациентски организации, пациенти, семейства и лица, полагащи грижи, както и мненията на медицински специалисти в рамките на публично изслушване. PRAC разгледа и всички данни, предоставени от различни заинтересовани страни както преди, така и след публичното изслушване.

Оценката на спонтанните данни от постмаркетинговия опит и данни от литературата, заедно с оценката на наличната неклинична и клинична информация, свързана с възможните базови механизми за дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално постоянни НР, предостави достатъчно доказателства в подкрепа на причинно-следствената връзка между (флуоро)хинолоните и потенциално водещите до увреждания НР.

Рисковите фактори, свързани с проявата на оценените НР, продължават да са една от основните несигурности и трябва да се направи допълнително проучване на рисковите фактори. Съответните заинтересовани страни, включително академичните среди и ПРУ, се насърчават да извършат допълнителни изследвания, които допълнително да характеризират тези водещи до увреждания нежелани реакции. Научните изследвания следва да се съсредоточат върху съществуващите пропуски и несигурности в знанията, включително, но не само, рисковите фактори, свързани с тези специфични НР, лечението на НР, идентифицирането на възможни биомаркери за прогнозиране на тези НР и базовите механизми на действие, които биха могли да доведат до съответните реакции.

(Флуоро)хинолоните са одобрени в ЕС за разнообразни показания — над сто различни показания. За целите на настоящото преразглеждане показанията са групирани по функция/обхват, като се вземат предвид всички налични данни, по-специално въздействието на дълготрайните, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции върху съотношението полза/риск на тези показания:

- Категория 1: Новоустановеният характер на опасенията по отношение на безопасността не променя съществено съществуващото съотношение полза/риск и промяна на показанието не е оправдана.
- Категория 2: Новоустановеното опасение, свързано с безопасността, налага ограничение на употребата на (флуоро)хинолони при тези показания.
- Категория 3: Новоустановеното опасение, свързано с безопасността, променя съотношението полза/риск на отрицателно и тези показания трябва да бъдат заличени.
- Категория 4: Показанията се считат за твърде общи с оглед на наличните доказателства и са свързани с някои (под)показания, посочени в категории 1, 2 или 3 по-горе. Тези показания трябва да се променят. За други показания е установено, че са неправилно формулирани от медицинска гледна точка. Те трябва да се премахнат или заменят с точни медицински термини.

Категория 1: няма промяна на показанията

За показанията от категория 1 се счита, че новоустановените опасения за безопасността (дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции) имат ограничено влияние върху съотношението полза/риск на всички продукти, съдържащи хинолони/флуорохинолони. Съотношението полза/риск остава положително и неговата постепенна промяна не оправдава някакво изменение на показанието.

Таблица 1 — Показания на категория 1: няма промяна на показанията

Име на показанието
Усложнени инфекции на пикочните пътища/пиелонефрит
Простатит, орхоепидидимит
Уретрит и цервицит
Генитални/гинекологични инфекции
Хронични белодробни инфекции, дължащи се на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> при възрастни пациенти с кистозна фиброза
Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или бронхиектазии
Пневмония, придобита в обществото
Пневмония, дължаща се на грам-отрицателни бактерии
Туберкулоза
Хроничен синусит
Злокачествен външен отит
Хронично супуративно възпаление на средното ухо
Усложнени инфекции на кожата и структурата на кожата/усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
Стомашно-чревни инфекции
Инфекции на костите и ставите
Интраабдоминални инфекции
Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от <i>Neisseria meningitidis</i>
Антракс при вдишване (профилактика след експозиция и лечение)
Инфекция при имунокомпрометирани пациенти

По отношение на показанията, попадащи в тази категория 1, PRAC счита, че тяхната полза превишава рисковете, по-специално установения риск от възникване на дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции. Това е с оглед сериозността на целевите заболявания, възможните сериозни усложнения от тях, включително предотвратяването на прояви на необратими анатомични или функционални лезии, благоприятното разпределение в тъканта на (флуоро)хинолоните и специфичността на патогена, обхванат от микробиологичния спектър на (флуоро)хинолоните.

Поради това PRAC заключава, че тези показания трябва да бъдат запазени.

Въпреки това, за пefлоксацин PRAC счита, че някои от показанията, посочени по-горе в таблица 1, трябва да бъдат ограничени, както следва:

- Хроничен синусит (CRS)

Риносинуситът е група нарушения, характеризиращи се с възпаление на лигавицата на носа и параназалните синуси. CRS се причинява предимно от следните патогени: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, анаероби и *Chlamydia spp.* Като взе предвид слабата пневмококова чувствителност на пefлоксацин и потенциалните рискове, PRAC заключава, че използването на пefлоксацин при лечението на остри екзацербации на хроничен синусит следва да се ограничи до пациентите, за които се счита, че не е подходящо използването на други антибактериални вещества за лечението на тези инфекции (вариант от последна линия).

- Интраабдоминални инфекции

Като взе предвид недостатъчния обхват на патогените, участващи в тези инфекции, PRAC заключава, че употребата на пefлоксацин следва да се ограничи до пациентите, за които се счита, че не е подходящо използването на други антибактериални вещества за лечението на тези инфекции (вариант от последна линия).

Освен това PRAC счита, че за пefлоксацин някои от показанията, посочени по-горе в таблица 1, следва да бъдат премахнати, както следва:

Пefлоксацин

- Остър и хроничен простатит, включително тежки форми

Счита се, че не е доказана ролята на пefлоксацин за лечение на бактериален простатит. В случай на атипични, предавани по полов път патогени, например *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* или *Ureaplasma urealyticum*, антимикробното действие на пefлоксацин е ниско (Gonzales and Henwood 1989). Освен това наличните данни показват слабо антимикробно действие на пefлоксацин срещу *Pseudomonas* (King and Phillips 1986) и няма актуализирани данни за чувствителността на пefлоксацин, тъй като Европейският комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) не е определил клинични гранични стойности за пefлоксацин (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Така настоящата роля на пefлоксацин за лечение на бактериален простатит и ползата от употребата на пefлоксацин за лечение на тези инфекции са неизвестни. Поради това съотношението полза/риск на това показание се счита за отрицателно за пefлоксацин.

- Екзацербации на бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза

При пациенти с кистозна фиброза преобладаващият патоген, причиняващ бронхо-пулмонални инфекции, е *Pseudomonas aeruginosa*. Видовете *Streptococcus* притежават само умерена чувствителност към пefлоксацин, със стойности на MIC₉₀, вариращи от 3,1 до 32 mg/L (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989;37(5):628-68). Слабото антимикробно действие на пefлоксацин срещу специфичен за показание патоген изключва употребата му за това показание, тъй като съществува висок риск от недостатъчен обхват и развитие на резистентност. Настоящата роля на пefлоксацин за лечението на това показание се счита за неустановена. Поради това съотношението полза/риск на това показание се счита за отрицателно за пefлоксацин.

- Остър неусложнен пиелонефрит

Патогените, които се свързват с пиелонефрит, се състоят предимно от *E. coli* (от 75 % до 95 %) и понякога от други видове *Enterobacteriaceae*, като *P. mirabilis* и *K. Pneumoniae*, и от *Staphylococci*. Няма актуализирани данни (например във връзка с настоящото разпространение на резистентност при *Enterobacterales* и други грам-отрицателни бактерии) по отношение на антимикробното действие на пefлоксацин, тъй като не са определени клинични гранични стойности от EUCAST.

Антимикробното действие на пefлоксацин срещу бактериални щамове, имащи отношение към това показание, е ниска (Hoogkamp-Korstanje 1997). Освен това пefлоксацин има ниска екскреция в урината (34 % от дозата пefлоксацин, включително неговият активен метаболит норфлоксацин) (Naber 2001). Поради това съотношението полза/риск при употребата на пefлоксацин за това показание е отрицателно.

- Злокачествен външен отит

Злокачественият външен отит (МОЕ), известен също като некротизиращ външен отит, е тежка, инвазивна бактериална инфекция, която включва външния слухов канал и основата на черепа. Почти 95 % от съобщените в литературата случаи на МОЕ се приписват на *Pseudomonas aeruginosa* (Vovo et al. 2012). Трябва да се отбележи, че пefлоксацин има слабо антимикробно действие срещу *P. aeruginosa*, поради което ползата е много ограничена. Поради това съотношението полза/риск при употребата на пefлоксацин за това показание е отрицателно.

Категория 2: показания, които трябва да се ограничат

По отношение на показанията, попадащи в категория 2, се счита, че съотношението полза/риск е засегнато от посоченото по-горе опасение за безопасността с оглед на ползите на (флуоро)хинолоните за въпросните болести, както и на ограничената тежест на някои от тези състояния, и поради това използването за тези показания трябва да се ограничи.

Таблица 2 — Показания на категория 2

Име на показанието
Неусложнен цистит - Обикновен неусложнен остър цистит - Остър цистит при жени - Обикновен неусложнен остър цистит при възрастни жени в предменопауза - Рецидивиращ цистит при жени - Остра неусложнена инфекция на долните пикочни пътища (обикновен цистит)
Остра екзацербация на ХОББ, включително хроничен бронхит - Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително хроничен бронхит - Остри екзацербации на хроничен бронхит - Екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест
Остър бактериален синусит - Остър синусит - Остър бактериален синусит
Остър отит на средното ухо

при тези показания лекарствените продукти с (флуоро)хинолони следва да се използват само когато се счита, че не е подходящо да се използват други антибактериални вещества, които обикновено се препоръчват за лечение на тези инфекции.

Препоръката за ограничаване до последна линия се основава на:

Неусложнен цистит

Въз основа на прегледа на наличните научни данни случаите на неусложнен цистит често се описват като самоограничаващи се. Последното проучване на Gágyor et al (2015) показва, че две трети от жените с неусложнени инфекции на пикочните пътища, лекувани с ибупрофен, се възстановяват без каквито и да било антибиотици. Установено е обаче, че липсата на облекчаване на симптомите и рискът от усложнения (по-специално пиелонефрит) са по-високи в групата на неантибиотичните вещества. Прегледаните европейски указания не разглеждат възможността за лечение на инфекции на пикочните пътища чрез неантибактериална терапия. Неподходящата употреба на (флуоро)хинолони се свързва с бързо нарастваща бактериална резистентност към тези вещества (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007).

Счита се, че неусложненият цистит не е тежко, животозастрашаващо показание, за което потенциалният риск превишава ползата, когато се използват (флуоро)хинолони като първа линия на лечение. Поради това съотношението полза/риск за показанието неусложнен цистит се счита за променено и (флуоро)хинолони следва да се използват само при пациенти, които нямат алтернативни варианти за лечение.

Остра екзацербация на хроничен бронхит (ОЕХБ) и ХОББ

Като се вземат предвид данните за ефикасността, риска от развитие на резистентност и рисковия профил на (флуоро)хинолоните, заедно с новия риск от дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими НР, се заключава, че съотношението полза/риск остава непроменено само при тежки епизоди на ОЕХБ и ХОББ или когато други терапевтични варианти не са ефективни или поносими. Използването на (флуоро)хинолони не е оправдано при леки до умерени епизоди с алтернативни варианти за лечение.

Като цяло съотношението полза/риск при показанието остра екзацербация на хроничен бронхит и ХОББ се счита за положително само при пациенти, които нямат алтернативни варианти за лечение.

Остър бактериален риносинусит (ABS)

ABS обикновено не е тежка инфекция, която е свързана с висок процент на спонтанно излекуване (90 %). Около 80 % от случаите на риносинусит, срещащи се в клиничната практика, са с вирусен произход и само незначителна част от тези случаи (т.е. 0,5 — 2 %) се развиват до бактериална инфекция (Gwaltney 1996).

Що се отнася до високия процент на успех при пациентите, лекувани с плацебо, и леката тежест на синусит в повечето случаи, ползата от антибиотици следва да бъде внимателно претеглена спрямо появата на нежелани реакции и потенциалния риск от избор на резистентност.

Поради това с оглед на риска, свързан с употребата на (флуоро)хинолони, включително риска от дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално постоянни сериозни НР, (флуоро)хинолони следва да се използват само когато се счита, че не е подходящо използването на антибактериални вещества, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на ABS инфекции.

Остър отит на средното ухо (АОМ)

АОМ се разглежда като многофакторно и полимикробно заболяване, което обикновено се появява като усложнение на вирусна инфекция на горните дихателни пътища (Marom et al. 2012). Тъй като е едно от най-често срещаните педиатрични заболявания, АОМ, с неговия процент на спонтанно излекуване над 80 %, може да се счита за несериозна и в повечето случаи самоограничаваща се инфекция. Терапията с (флуоро)хинолони може да е от полза при пациенти с рецидивиращи и/или неповлияващи се случаи на АОМ, причинени от етиологични вещества с мултилекарствена резистентност, където има вероятност други конвенционални антибиотици да не са ефективни.

Поради това с оглед на риска, свързан с употребата на (флуоро)хинолони, включително риска от дълготрайни, водещи до увреждания или потенциално постоянни НР, общото съотношение полза/риск за показанието отит на средното ухо (остър) е променено и те следва да се използват само при пациенти, които нямат алтернативен вариант за лечение.

Категория 3: изтриване на показания

Счита се, че показанията, попадащи в категория 3, имат отрицателно съотношение полза/риск, като се вземат предвид горепосочените опасения във връзка с безопасността и с оглед на ограничените ползи на (флуоро)хинолоните за въпросните болести.

Таблица 3 — Показания на категория 3

Име на показанието
Фарингит-тонзилит • Фарингит • Тонзилит
Ларингит

Име на показанието
Остър бронхит
Профилактика на диария на пътуващите - Профилактика на инфекциозен гастроентерит (диария на пътуващите) - Предотвратяване на диария на пътуващите
Предоперативни препарати за хроничен отит с холестеатом и хроничен отит, разпространяващ се в костите
Септицемия
Селективно обеззаразяване на стомашно-чревния тракт при пациенти с компрометирана имунна система
Предотвратяване на екзацербации при жени с рецидивиращи инфекции на пикочните пътища - Профилактика на чести, рецидивиращи инфекции на пикочните пътища - Дългосрочна профилактика на рецидивиращи инфекции на пикочните пътища - Профилактика на чести, рецидивиращи инфекции на пикочните пътища - Предотвратяване на системни инфекции на пикочните пътища - Профилактика на системни инфекции на пикочните пътища
Предотвратяване на инфекции при хирургични процедури - Профилактика след операции или интервенции на урогениталната система - профилактика след операции или интервенции на урогениталната система - Профилактика на рецидивиращи инфекции на пикочните пътища след трансуретрална хирургична операция или трансректална биопсия на простатата
Вагинални инфекции
Менингит
Инфекция на гръбначно-мозъчната течност
Ендокардит
Нозокомиална пневмония
Външен отит

По отношение на тези показания препоръката за изтриване на показанието се основава на:

Фарингит-тонзилит

Въз основа на наличните данни приблизително 90 % от случаите на фарингит и 70 % от случаите на тонзилит при възрастни и деца са с вирусен произход (Zoorob et al 2012). Що се отнася до случаите на фарингит с бактериална етиология, най-разпространеният патоген, причиняващ бактериален остър фарингит, е *Streptococcus pyogenes*.

(Флуоро)хинолоните не обхващат в достатъчна степен спектъра от патогени, които обикновено се идентифицират при пациенти с фарингит и/или тонзилит. Освен това е необходимо да се вземе предвид увеличаващата се резистентност към (флуоро)хинолони и възможността за водещи до увреждания НР при това предимно нетежко състояние. Поради това съотношението полза/риск за употребата на (флуоро)хинолони при фарингит и/или тонзилит с бактериален произход се счита за отрицателно.

Ларингит

Инфекциозният ларингит е предимно самоограничаващо се вирусно заболяване (причинено от параинфлуенца, риновирус, грип и аденовирус), което не се повлиява от антибиотична терапия (Higgins, 1974). Като се има предвид преобладаващата вирусна етиология на ларингита, неговия предимно самоограничаващ се характер, увеличаващата се резистентност на често срещани микроорганизми към (флуоро)хинолони и установения риск от поява на дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции, съотношението полза/риск на (флуоро)хинолоните се счита за отрицателно.

Остър бронхит

Като цяло повечето бронхиални инфекции са с вирусен произход. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catharralis* са изолирани от проби на храчки при до 45 % от пациентите с остър бронхит (Macfarlane et al. 1993), но тяхната роля е трудно да се разграничи поради потенциална орофарингеална колонизация при здрави индивиди (Laurenzi et al. 1961; Smith and Lockwood 1986).

Според наличните доказателства и в съответствие с европейските указания (Woodhead et al. 2005, 2011) има ограничена полза от използването на антибиотици за остър бронхит при иначе здрави индивиди.

Като се има предвид честата вирусна етиология на острия бронхит, неговият най-често самоограничаващ се характер, увеличаващата се резистентност на често срещани микроорганизми към (флуоро)хинолони и потенциалния риск от водещи до увреждания НР, съотношението полза/риск за употребата на (флуоро)хинолони при остър бронхит се счита за отрицателно.

Профилактика на диария на пътуващите

Повечето случаи на т. нар. диария на пътуващите са самоограничаващи се и отшумяват спонтанно в рамките на 3–5 дни. Антибиотична профилактика не се препоръчва за повечето пътуващи (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). Въз основа на оценката на наличните указания и документи за изразяване на позиция, профилактиката на диария на пътуващите следва да се ограничава само до високорискови пътници, които пътуват за кратък период от време.

Въз основа на нарастващата резистентност на патогенни микроорганизми към (флуоро)хинолони, връзката на (флуоро)хинолони със свързана с *C. difficile* диария, други добре известни рискове в допълнение към риска от редки, но въпреки това устойчиви и водещи до увреждания НР, съотношението полза/риск на (флуоро)хинолони за профилактика на диария на пътуващите се счита за отрицателно.

Предоперативни препарати за хроничен отит с холестеатом и хроничен отит, разпространяващ се в костите

Ползата от системната употреба на антибиотици като цяло при ушни хирургични интервенции на чисти/замърсени уши понастоящем не е достатъчно обоснована и ползата спрямо употребата на

локални антибиотици не е доказана. Винаги трябва да се вземат предвид проблемите, свързани с употребата на (флуоро)хинолони при хирургична профилактика, включително развитието и разпространението на резистентни патогени и появата на нежелани реакции, дължащи се на (флуоро)хинолони, включително риска от потенциално водещи до увреждания НР. Вземайки предвид горното, PRAC счита, че съотношението полза/риск на (флуоро)хинолони при предоперативни препарати за хроничен отит с холестеатом и хроничен отит, разпространяващ се в костите, е отрицателно.

Септицемия

Септицемията представлява тежко и животозастрашаващо заболяване, свързано с висока смъртност. Като цяло септицемията е неспецифично и обикновено вторично състояние (следствие) на първична инфекция. Лечението трябва да се насочва към първичната инфекция, като се вземат предвид ФК/ФД характеристиките на лечението и мястото на инфекцията. Поради това септицемията не е приемлива като самостоятелно показание съгласно Ръководството (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Поради това показанието „септицемия“ следва да се заличи.

Съотношението полза/риск на (флуоро)хинолони, използвани при септицемия както е посочено, се счита за отрицателно и показанието следва да бъде заличено.

Селективно обеззаразяване на стомашно-чревния тракт при пациенти с компрометирана имунна система

По отношение на показанието „Селективно обеззаразяване на стомашно-чревния тракт при пациенти с компрометирана имунна система“ ползата от използването на (флуоро)хинолони е изключително ограничена. В действителност PRAC не може да идентифицира каквито и да било солидни доказателства за ефикасността на употребата на (флуоро)хинолони при това показание. Въз основа на липсата на научни доказателства за ефикасността и на препоръката на IDWP съотношението полза/риск за употребата на (флуоро)хинолони при „Селективно обеззаразяване на стомашно-чревния тракт при пациенти с компрометирана имунна система“ се счита за отрицателно.

Предотвратяване на екзацербации при жени с рецидивиращи инфекции на пикочните пътища (UTI)

Рецидивиращи UTI се срещат често при млади, здрави жени, дори ако те обикновено имат анатомично и физиологично нормални пикочни пътища (Hooton 2001).

В съответствие с указанията на Европейската асоциация по урология (EAU) (Bonkat et al 2017), предотвратяването на неусложнени rUTI включва консултации и промени в поведението. Антимикробна профилактика може да се прилага само след опит за консултиране и промяна в поведението, и когато неантимикробните мерки са неуспешни. Като се вземе предвид рискът от продължителни, водещи до увреждания и потенциално необратими НР, съотношението полза/риск на (флуоро)хинолони при показанието за превенция на екзацербации при жени с рецидивиращи инфекции на пикочните пътища се счита за отрицателно.

Предотвратяване на инфекции при хирургични процедури

Широкоспектърни антибиотици не трябва да се използват за перипроцедурна профилактика или само с повишено внимание в подбрани случаи (указания на Европейската асоциация по урология относно урологични инфекции от 2015 г.). Веществото, използвано за перипроцедурна профилактика, в идеалния случай не трябва да е това, което може да се изисква за лечение на инфекции. Освен това едни и същи модели на резистентност към пefлоксацин се споделят с други хинолони, което прави пefлоксацин неподходящ за употреба при перипроцедурна профилактика. Като се има предвид моделът на висока резистентност към пefлоксацин,

възможното развитие на кръстосана резистентност към други хинолони и новоустановеният риск от продължителни и потенциално водещи до увреждания нежелани реакции, рисковете от употребата на пefлоксацин надвишават ползите от него. Поради това рисковете надвишават ползите при това показание и показанието следва да бъде заличено.

Вагинални инфекции (AV)

Стрептококите от група В (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* са организмите, които най-често се свързват с аеробен вагинит (Rampersaud et al 2012). AV изисква лечение въз основа на микроскопски находки и едно комбинирано локално лечение с всяко от следните може да доведе до най-добри резултати: антибиотик (инфекциозен компонент), стероиди (възпалителен компонент) и/или естроген (компонент на атрофия). В случаите, когато в микроскопски находки или култура присъства *Candida*, първо трябва да се опитат противогъбични средства, за да се види дали все пак е необходимо друго лечение. Вагиналната промивка с йодповидон може да осигури бързо облекчаване на симптомите, но не осигурява продължително излекуване на бактериалните товари. Най-подходящите местни антибиотици за предпочитане са неабсорбиращи се и с широк спектър, по-специално обхващащи грам-положителни и грам-отрицателни аероби, като канамицин. По-късното образуване на колонии е често, но появата на възпалителна инфекция е рядка, поради което употребата на перорални антибиотици при жени с AV не се насърчава (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

(Флуоро)хинолоните понякога се препоръчват при първоначалното лечение на сериозни и/или усложнени случаи на аеробен вагинит (т.е. за овладяване на остри симптоми в тежки случаи, като стафилококов или макулен стрептококов вагинит). Въз основа на данните за ефикасността, настоящите указания за лечение, известните рискове, свързани с употребата на (флуоро)хинолони, включително водещи до увреждания HP, PRAC счита, че съотношението полза/риск на (флуоро)хинолони при вагинит е отрицателно.

Менингит

В ЕС показанието менингит е разрешено само за пefлоксацин. (Флуоро)хинолоните не са проучвани обстойно за лечението на остър бактериален менингит, поради което има само оскъдни данни за употребата на пefлоксацин при пациенти с менингит, които не позволяват установяване на ефикасност.

Като се има предвид потенциално недостатъчният обхват на патогените, които са отговорни за менингит, от пefлоксацин и рисковете, свързани с неподходящо лечение на менингит, цялостното съотношение полза/риск за това показание се счита за отрицателно и поради това следва да бъде заличено.

Инфекция на гръбначно-мозъчната течност

Липсват данни, установяващи ефикасност при това клинично условие. Освен това терминологията „Инфекция на гръбначно-мозъчната течност“ се счита от PRAC за неправилна от медицинска гледна точка. Поради това съотношението полза/риск е отрицателно и показанието трябва да бъде заличено.

Ендокардит

В ЕС показанието ендокардит е разрешено само за пefлоксацин. Инфекциозният ендокардит е тежка и животозастрашаваща болест, свързана с висока смъртност. Типичните микроорганизми, които могат да причинят инфекциозен ендокардит, включват *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, групата HACEK, *Staphylococcus aureus* или ентерококи. След преглед на наличните данни, основно въз основа на животински модели (Giamarellou H et al. 1989), ефикасността на пefлоксацин не може да се установи.

Като се има предвид потенциалният обхват на патогените, отговорни за ендокардит, от пefлоксацин и рисковете, свързани с неподходящо лечение на ендокардит, съотношението полза/риск на това показание се счита за отрицателно.

Нозокомиална пневмония

Слабото антимикробно действие на пefлоксацин към *Pseudomonas aeruginosa* изключва неговата употреба при нозокомиална пневмония, при която *P. aeruginosa* е често срещан патоген. Освен това действието на офлоксацин срещу съответните патогени е твърде ограничена, за да оправдае употреба при нозокомиална пневмония. При тези инфекции следва да се очакват усложнения, както и високо ниво на резистентни патогени. Поради това общото съотношение полза/риск за това показание се счита за отрицателно.

Външен отит

Острият външен отит е целулит на кожата на ушния канал и субдермата, с остро възпаление и променлив оток. В болшинството случаи външният отит се причинява от бактериална инфекция (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), но въпреки това трябва да се вземат предвид и други причинители, например гъбична инфекция или неинфекциозни дерматологични процеси. В случай на бактериален външен отит основните патогенни причинители са *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, често възникващи като полимикробна инфекция (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Макар че ефикасността на локална антибактериална терапия е потвърдена в клинични изпитвания, употребата на системна терапия е съмнителна (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) и трябва да се ограничи до персистиращ външен отит или локално или системно разпространение на инфекцията (Sander 2001). С оглед на горното, съотношението полза/риск за това показание се счита за отрицателно.

Категория 4: преформулиране на показания съгласно настоящите медицински знания

Показанията в тази категория се изменят (моля, вижте Приложение III), тъй като те са или:

- (1) твърде обширни и обхващат твърде много медицински единици по отношение на наличните научни доказателства за оценката полза/риск на (флуоро)хинолони, с оглед на *Ръководството за оценка на лекарствените продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*, и по отношение на (под)показанията, посочени в категории 1, 2 или 3 по-горе. Поради това тези обширни показания трябва да бъдат изменени.
- (2) или терминологията е неправилна от медицинска гледна точка.

Таблица 4 — Показания от категория 4, които се считат за твърде обширни

Име на показанието
Инфекции на бъбреците, пикочните пътища и гениталиите
Инфекция на пикочните пътища
Респираторни инфекции
Пневмония
Инфекции на ушите, носа и гърлото
Инфекции на кожата и меките тъкани
Инфекции на гениталните органи

Таблица 5 – Показания от категория 4, които трябва да се преформулират в съответствие с точни медицински термини

Показание
Инфекция на храносмилателната система и жлъчните канали
Предотвратяване на инфекции при хирургични процедури
Профилактика на системни инфекции на пикочните пътища
Предотвратяване на системни инфекции на пикочните пътища

Подробности за измененията/преформулирането на показанията от категория 4, посочени в таблици 4 и 5 по-горе, са дадени в Приложение III към становището на CHMP.

В допълнение към измененията на показанията, посочени по-горе, PRAC препоръчва други промени в продуктова информация, включително допълнителни предупреждения и предпазни мерки при употреба, свързани с продължителни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции.

PRAC препоръчва също така временно спиране на следните лекарствени продукти с хинолони: налидиксова киселина, пипемидинова киселина, циноксацин и флумехин. Съотношението полза/риск на четирите вещества (пипемидинова киселина, налидиксова киселина, флумехин и циноксацин) се счита за отрицателно. Действително, поради химичната им структура и свързания фармакодинамичен и фармакокинетичен профил (много тесен диапазон на антибактериално действие, високи минимални инхибиторни концентрации) ползата от тях е ограничена въз основа на наличните понастоящем данни. Отбелязва се също така, че тези вещества не се споменават в никакви клинични насоки и тяхното място в терапевтичното лечение на пикочните/гениталните/стомашно-чревните инфекции вече не е оправдано. Като се има предвид ограничената полза и с оглед на цялостния риск, свързан с употребата на тези лекарствени продукти, включително риска от дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими реакции, съотношението полза/риск на тези лекарствени продукти е отрицателно. За да отмени временното спиране, ПРУ трябва да представи подходящи научни доказателства, демонстриращи положително съотношение полза/риск на тези лекарствени продукти. ПРУ трябва да обосновават препоръката за дозиране и да обмислят подходящи ФК/ПД данни в подкрепа на показанието.

Договорени са ключови елементи на директно съобщение за здравни специалисти, както и сроковете за неговото разпространение.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, изготвена въз основа на

данни за фармакологичната бдителност за лекарствени продукти, съдържащи вещества, свързани с хинолони и флуорохинолони, за системна и инхалационна употреба.

- PRAC взе предвид всички подадени данни за лекарствени продукти, съдържащи хинолони и флуорохинолони, по отношение на дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими НР. Това включва отговорите, изпратени от притежателите на разрешение за употреба в писмена форма, както и резултатите от консултациите с работната група по инфекциозни болести. Освен това PRAC взе предвид становищата на пациентски организации, пациенти, семейства и лица, полагащи грижи, както и мненията на медицински специалисти в рамките на публично изслушване. PRAC разгледа и всички данни, предоставени от различни заинтересовани страни както преди, така и след публичното изслушване.
- PRAC заключава, че някои от сериозните нежелани реакции, свързани с употребата на хинолони и флуорохинолони, могат много рядко да бъдат дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими, както и че тези рискове имат свързан с класа ефект.
- PRAC заключава, че при пациенти със сериозна инфекция, която е чувствителна към тези антибиотици, флуорохинолоните продължават да са важен вариант за лечение, въпреки много рядката опасност от продължителни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции.
- PRAC заключава, че в случай на по-леки инфекции трябва да се обмислят други варианти за лечение. Поради това флуорохинолоните следва да бъдат запазени като последна линия на лечение при пациенти, при които други терапевтични възможности не са ефективни или не се понасят.
- PRAC също така заключава, че в случай на леки и/или самоограничаващи се инфекции ползата от лечението с хинолони и флуорохинолони не превишава общия риск, свързан с употребата на тези лекарствени продукти, включително сериозен риск от дълготрайни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции.
- В резултат на това PRAC препоръчва временно спиране на следните лекарствени продукти с хинолони: налидиксова киселина, пипемидинова киселина, циноксацин и флумехин, тъй като те не запазват никакво показание с положително съотношение полза/риск. За да отмени временното спиране, ПРУ трябва да представи подходящи научни доказателства, за да демонстрира положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт.
- Също така PRAC препоръчва промени в продуктовата информация, включително указания и допълнителни предупреждения и предпазни мерки при употреба, свързани с продължителни, водещи до увреждания и потенциално необратими нежелани реакции.
- Договорени са ключови елементи на директно съобщение за здравни специалисти, както и сроковете за неговото разпространение.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск за следните лекарствени продукти с флуорохинолони: пефлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин, остава благоприятно, при спазване на договорените изменения в продуктовата информация и другите мерки за свеждане на риска до минимум.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на пефлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин.

PRAC също така заключава, че съотношението полза/риск на следните лекарствени продукти с хинолони: налидиксова киселина, пипемидинова киселина, циноксацин и флумехин, вече не е благоприятно и те следва временно да се спрат. За отмяна на временното спиране препоръката на PRAC е, че ПРУ трябва да представи подходящи научни доказателства, за да демонстрира положително съотношение полза/риск на лекарствения продукт за някакво показание.

Становище на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.