

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Fluorquinoloner og quinoloner (herefter "(fluor)quinoloner") er en klasse syntetiske antibakterielle stoffer, der er blevet anvendt i klinisk praksis siden 1961. De tidligste stoffer i denne klasse (startende med nalidixinsyre) er ikkefluorinerede, har kun et snævert virkningsspektrum mod gramnegative bakterier og er generelt blevet erstattet i klinisk praksis af nyere antibiotika. De nyere antibiotika (startende med norfloxacin) har et stadig bredere virkningsspektrum; de er fluorinerede ved C-6-kulstoffet i deres grundlæggende ringstruktur og kaldes derfor for fluorquinoloner. Disse stoffer hæmmer syntesen af bakterielt dna via binding til intracellulære topoisomerase-enzymet og dannelsen af lægemiddel-enzym-dna-komplekser.

Denne indbringelsesprocedure er iværksat som følge af bivirkningsovervågning og fokuserer på indvirkningen af langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger på benefit/risk-forholdet for quinolon- og fluorquinolonholdige lægemidler til systemisk anvendelse og inhalation og behovet for relevante risikominimeringsforanstaltninger.

Disse bivirkninger er allerede nævnt i den europæiske produktinformation for quinoloner og fluorquinoloner, men sværhedsgraden og persistensen er endnu ikke blevet systematisk undersøgt i EU.

PRAC har den 16. oktober 2018 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CHMP, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC vurderede alle de fremlagte data for (fluor)quinolonholdige lægemidler med hensyn til langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger. Det omfattede blandt andet de skriftlige svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, samt udfaldet af høringerne af arbejdsgruppen vedrørende smitsomme sygdomme. Derudover vurderede PRAC de synspunkter, som patientorganisationer, patienter, pårørende og omsorgspersoner samt sundhedspersoner havde givet udtryk for i en offentlig høring. PRAC gennemgik også alle data, som forskellige interessenter havde indsendt såvel før som efter den offentlige høring.

Vurderingen af spontane data efter markedsføring og litteraturodata samt evalueringen af de tilgængelige ikkekliniske og kliniske oplysninger vedrørende de mulige underliggende mekanismer ved langvarige, invaliderende og potentielt permanente bivirkninger gav tilstrækkelig evidens til at støtte en årsagssammenhæng mellem (fluor)quinoloner og potentielt invaliderende bivirkninger.

De risikofaktorer, der er forbundet med forekomsten af de vurderede bivirkninger, er fortsat en af de primære betænkeligheder og bør undersøges yderligere. Relevante interessenter, herunder forskere og indehavere af markedsføringstilladelse, opfordres til at gennemføre yderligere forskning, som kan karakterisere disse invaliderende bivirkninger i endnu højere grad. Forskningen bør fokusere på huller og usikkerheder i viden, herunder blandt andet risikofaktorer forbundet med disse specifikke bivirkninger, behandlinger for bivirkningerne, identificering af mulige biomarkører, der kan forudsige bivirkningerne, og underliggende virkningsmekanismer, der kan medføre de pågældende reaktioner.

(Fluor)quinoloner er godkendt i EU i mange forskellige indikationer (over 100 indikationer af forskellig karakter). I forbindelse med denne gennemgang er indikationerne grupperet i henhold til overskrifter/paraplytermer, idet der tages højde for alle tilgængelige data, især indvirkningen af langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger på benefit/risk-forholdet for disse indikationer:

- Kategori 1: Den nyligt identificerede sikkerhedsmæssige betænkelighed ændrer ikke afgørende ved det eksisterende benefit/risk-forhold, og det er ikke nødvendigt at ændre indikationen.
- Kategori 2: Den nyligt identificerede sikkerhedsmæssige betænkelighed nødvendiggør en begrænsning af brugen af (fluor)quinoloner i disse indikationer.
- Kategori 3: Den nyligt identificerede sikkerhedsmæssige betænkelighed gør benefit/risk-forholdet negativt, og disse indikationer skal slettes.
- Kategori 4: Indikationerne anses for at være for brede i lyset af den tilgængelige evidens og relateret til nogle af de (under)indikationer, der er nævnt i kategori 1, 2 eller 3 ovenfor. Disse indikationer skal ændres. Andre indikationer blev fundet at være formuleret med forkerte medicinske termer. De skal enten slettes eller erstattes af nøjagtige medicinske termer.

Kategori 1: ingen ændring af indikationerne

I kategori 1-indikationer vurderes det, at den nyligt identificerede sikkerhedsmæssige betænkelighed (langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger) har en begrænset indvirkning på benefit/risk-forholdet for alle quinolon-/fluorquinolonholdige lægemidler. Benefit/risk-forholdet er fortsat positivt, og dets gradvise ændring nødvendiggør ikke en ændring af indikationen.

Tabel 1 — kategori 1-indikationer: ingen ændring af indikationerne

Indikationsoverskrift
Komplicerede urinvejsinfektioner/pyelonefritis
Prostatitis, epididymitis/orchitis
Urethritis og cervicitis
Genitale/gynækologiske infektioner
Kroniske lungeinfektioner forårsaget af <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos voksne patienter med cystisk fibrose
Bronkopulmonale infektioner hos patienter med cystisk fibrose eller bronchiectasis
Samfundserhvervet lungebetændelse
Lungebetændelse forårsaget af gramnegative bakterier
Tuberkulose
Kronisk bihulebetændelse
Malign otitis externa
Kronisk suppurativ otitis media
Komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner/komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
Gastrointestinale infektioner
Knogle- og ledinfektioner
Intraabdominale infektioner
Profylakse af invasive infektioner forårsaget af <i>Neisseria meningitidis</i>
Lungemiltbrand (profylakse efter udsættelse for smitte og kurativ behandling)
Infektion hos immunkompromitterede patienter

For så vidt angår de indikationer, der hører til i denne kategori 1, vurderede PRAC, at deres fordel opvejer risiciene, især den identificerede risiko for forekomst af langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger. Vurderingen er baseret på sværhedsgraden af målsygdommene, deres mulige alvorlige komplikationer, herunder forebyggelse af manifestationer af irreversible anatomiske eller funktionelle læsioner, den gunstige vævsfordeling af (fluor)quinoloner og specificiteten af det patogen, der er omfattet af (fluor)quinoloners mikrobiologiske spektrum.

PRAC fandt derfor, at disse indikationer bør fastholdes.

For så vidt angår pefloxacin, fandt PRAC dog, at nogle af de ovennævnte indikationer i tabel 1 bør begrænses som følger:

- Kronisk bihulebetændelse

Rhinosinuit er en gruppe sygdomme, der er kendetegnet ved inflammation af slimhinderne i næsen og de paranasale bihuler. Kronisk bihulebetændelse skyldes især følgende patogener: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobe bakterier, og *Chlamydia spp.* I betragtning af pneumokokkers ringe følsomhed over for pefloxacin og de mulige risici konkluderede PRAC, at anvendelsen af pefloxacin til behandling af akutte eksacerbationer af kronisk bihulebetændelse bør begrænses til de patienter, hos hvem det vurderes uhensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle stoffer til behandling af disse infektioner (sidstelinjebehandling).

- Intraabdominale infektioner

I betragtning af den utilstrækkelige virkning over for de patogener, der er involveret i disse infektioner, konkluderede PRAC, at anvendelsen af pefloxacin bør begrænses til de patienter, hos hvem det vurderes uhensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle stoffer til behandling af disse infektioner (sidstelinjebehandling).

For så vidt angår pefloxacin, fandt PRAC dog, at nogle af de ovennævnte indikationer i tabel 1 bør slettes som følger:

Pefloxacin

- Akut og kronisk prostatitis, herunder svære former

Pefloxacins rolle i behandlingen af bakteriel prostatitis anses ikke for påvist. I tilfælde af atypiske seksuelt overførte patogener som f.eks. *Mycoplasma hominis* og *Chlamydia trachomatis* eller *Ureaplasma urealyticum* er pefloxacins antimikrobielle virkning lav (Gonzales and Henwood 1989). Bortset fra dette viser de tilgængelige data, at pefloxacin har en ringe antimikrobiel virkning mod *Pseudomonas* (King and Phillips 1986), og der findes ingen opdaterede følsomhedsdata for pefloxacin, da EUCAST-komiteén (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) ikke har defineret kliniske grænseværdier for pefloxacin (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Derfor er pefloxacins aktuelle rolle i behandlingen af bakteriel prostatitis og fordelene ved at anvende stoffet til behandling af disse infektioner ukendt. Som følge deraf vurderes benefit/risk-forholdet for pefloxacin i denne indikation at være negativt.

- Eksacerbationer af bronkopulmonale infektioner hos patienter med cystisk fibrose

Hos patienter med cystisk fibrose er det primære patogen, der medfører bronkopulmonale infektioner, *Pseudomonas aeruginosa*. Streptococcus-arter har kun moderat følsomhed over for pefloxacin med MIC₉₀-værdier fra 3,1-32 mg/l (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989;37(5):628-68). Pefloxacins ringe antimikrobielle virkning mod indikationsspecifikke patogener gør det umuligt at anvende stoffet i denne indikation, da der er høj risiko for utilstrækkelig virkning og udvikling af resistens. Pefloxacins aktuelle rolle i behandlingen af

denne indikation anses ikke for klarlagt. Som følge deraf vurderes benefit/risk-forholdet for pefloxacin i denne indikation at være negativt.

- Akut ukompliceret pyelonefritis

De patogener, der er forbundet med pyelonefritis, består hovedsageligt af *E. coli* (75-95 %) og lejlighedsvis af andre arter af *Enterobacteriaceae*, som f.eks. *P. mirabilis* og *K. pneumoniae*, og af *Staphylococci*. Der findes ingen opdaterede data (f.eks. i forhold til den aktuelle prævalens af resistens hos *Enterobacteriaceae* og andre gramnegative bakterier) for pefloxacins antimikrobielle virkning, da EUCAST ikke har defineret nogen kliniske grænseværdier.

Pefloxacins antimikrobielle virkning mod bakteriestammer, der er relevante for denne indikation, er lav (Hoogkamp-Korstanje 1997). Derudover udskilles pefloxacin i ringe grad i urinen (34 % af pefloxacin-dosen, herunder dets aktive metabolit norfloxacin) (Naber 2001). Derfor er benefit/risk-forholdet for pefloxacin i denne indikation negativt.

- Malign otitis externa

Malign otitis externa, også kendt som nekrotiserende otitis externa, er en svær invasiv bakterieinfektion, der involverer den ydre øregang og kraniet. Næsten 95 % af tilfældene af malign otitis externa i litteraturen skyldes *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Det bør bemærkes, at pefloxacin har en ringe antimikrobiel virkning mod *P. aeruginosa*, og derfor er fordelene meget begrænset. Derfor er benefit/risk-forholdet for pefloxacin i denne indikation negativt.

Kategori 2: indikationer, der skal begrænses

For indikationerne i kategori 2 anses benefit/risk-forholdet for at være påvirket af ovenstående sikkerhedsmæssige betænkelighed i lyset af fordelene ved (fluor)quinoloner i de pågældende sygdomme og af den begrænsede sværhedsgrad af nogle af disse sygdomme, og derfor er det nødvendigt at begrænse brugen af dem i disse indikationer.

Tabel 2 — kategori 2-indikationer

Indikationsoverskrift
Ukompliceret cystitis • Simpel ukompliceret akut cystitis • Akut cystitis hos kvinder • Simpel ukompliceret akut cystitis hos præmenopausale voksne kvinder • Recidiverende cystitis hos kvinder • Akut ukompliceret infektion i de nedre urinveje (simpel cystitis)
Akut eksacerbation af KOL, herunder kronisk bronkitis • Akut eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder kronisk bronkitis • Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis • Eksacerbation af kronisk obstruktiv lungesygdom
Akut bakteriel bihulebetændelse

• Akut bihulebetændelse • Akut bakteriel bihulebetændelse
Akut otitis media

For disse indikationer bør (fluor)quinolonholdige lægemidler kun anvendes, når det anses for uhensigtsmæssigt at bruge andre antibakterielle stoffer, der sædvanligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

Anbefalingen om begrænsning til sidstelinjebehandling er baseret på følgende:

Ukompliceret cystitis

Baseret på gennemgangen af tilgængelige videnskabelige data er tilfælde af ukompliceret cystitis ofte blevet beskrevet som selvbegrænsende. Det nylige studie af Gágyor *et al.* (2015) viste, at to tredjedele af kvinder med ukompliceret urinvejsinfektion, der blev behandlet med ibuprofen, kom sig uden antibiotika. Imidlertid er manglende lindring af symptomer og risikoen for komplikationer (især pyelonefritis) højere i den gruppe, der ikke fik antibiotika. De gennemgåede europæiske retningslinjer indeholder ikke en diskussion af muligheden for ikkeantibakteriel behandling af urinvejsinfektioner. Uhensigtsmæssig brug af (fluor)quinoloner er forbundet med hurtigt stigende bakterieresistens over for disse stoffer (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Det vurderes, at ukompliceret cystitis udgør en ikkesvær, ikkelivstruende indikation, for hvilken den mulige risiko opvejer fordelene, når (fluor)quinoloner anvendes som førstelinjebehandling. Benefit/risk-forholdet i indikationen ukompliceret cystitis anses derfor for ændret, og (fluor)quinoloner bør kun anvendes hos patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder.

Akut eksacerbation af kronisk bronkitis og KOL

Under hensyntagen til effektdataene, risikoen for udvikling af resistens og risikoprofilen for (fluor)quinoloner samt den nye risiko for langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger vurderes det, at benefit/risk-forholdet kun er uændret i tilfælde af svære episoder af kronisk bronkitis og KOL, eller når andre behandlingsmuligheder ikke er effektive eller tåles. Brugen af (fluor)quinoloner er ikke nødvendig ved milde til moderate tilfælde med alternative behandlingsmuligheder.

Benefit/risk-forholdet i indikationen akut eksacerbation af kronisk bronkitis og KOL anses kun som positivt hos patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder.

Akut bakteriel rhinosinuit

Akut bakteriel rhinosinuit er en ikkesvær infektion, der er forbundet med høje spontane helbredelsesrater (90 %). Ca. 80 % af tilfældene af rhinosinuit, der ses i klinisk praksis, er af viral oprindelse, og kun en ubetydelig andel af disse tilfælde (dvs. 0,5-2 %) udvikler sig til en bakterieinfektion (*Gwaltney 1996*).

I forhold til den høje succesrate hos placebo-behandlede patienter og den milde sværhedsgrad af bihulebetændelse i de fleste af tilfældene bør fordelene ved antibiotika afvejes nøje mod forekomsten af bivirkninger og den mulige risiko for selektiv resistens.

I lyset af risikoen ved anvendelse af (fluor)quinoloner, herunder risikoen for langvarige, invaliderende og potentielt permanente alvorlige bivirkninger, bør (fluor)quinoloner kun anvendes, når det vurderes uhensigtsmæssigt at bruge antibakterielle stoffer, der sædvanligvis anbefales til den indledende behandling af akut bakteriel rhinosinuit.

Akut otitis media

Akut otitis media anses for at være en multifaktoriel og polymikrobisk sygdom, der typisk opstår som en komplikation til en virusinfektion i de øvre luftveje (Marom *et al.*, 2012). Det er en af de mest almindelige børnesygdomme, og som følge af den høje spontane helbredelsesrate på over 80 % anses den som en ikkealvorlig og i de fleste tilfælde selvbegrænsende infektion. (Fluor)quinolon-behandling kan være gavnlig hos patienter med recidiverende og/eller ikkeresponsive tilfælde af akut otitis media, der skyldes multiresistente, ætiologiske stoffer, hvor andre konventionelle antibiotika sandsynligvis er ineffektive.

I lyset af risikoen ved brug af (fluor)quinoloner, herunder risikoen for langvarige, invaliderende og potentielt permanente bivirkninger, er det samlede benefit/risk-forhold i indikationen otitis media (akut) ændret, og stofferne bør kun anvendes hos patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder.

Kategori 3: sletning af indikationer

De indikationer, der hører til i kategori 3, anses for at have et negativt benefit/risk-forhold under hensyntagen til det førnævnte sikkerhedsproblem og i lyset af de begrænsede fordele ved (fluor)quinoloner i de pågældende sygdomme.

Tabel 3 — kategori 3-indikationer

Indikationsoverskrift
Faryngitis-tonsillitis • Faryngitis • Tonsillitis
Laryngitis
Akut bronkitis
Profylakse af turistdiarré • Profylakse af smitsom mave-tarm-katar (turistdiarré) • Forebyggelse af turistdiarré
Præoperative forberedelser ved kronisk cholesteatomatøs otitis og kronisk otitis, der har spredt sig til knoglerne
Sepsis
Selektiv dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos patienter med kompromitteret immunsystem
Forebyggelse af eksacerbationer hos kvinder med recidiverende urinvejsinfektion • Profylakse af hyppigt recidiverende urinvejsinfektion • Langvarig profylakse af recidiverende urinvejsinfektion • Profylakse af hyppigt gentagne infektioner af urinvejene • Forebyggelse af systemiske urinvejsinfektioner • Profylakse af systemiske urinvejsinfektioner

Indikationsoverskrift
Forebyggelse af infektioner under kirurgiske indgreb • Profylakse efter kirurgi eller indgreb i det urogenitale system - o profylakse efter kirurgi eller indgreb i det urogenitale system - o Profylakse af recidiverende urinvejsinfektion efter transuretralkirurgi eller transrektal prostatabiopsi
Vaginale infektioner
Meningitis
Infektion af rygmarsvæsken
Endocarditis
Nosokomial lungebetændelse
Ekstern otitis

Anbefalingen om sletning af disse indikationer er baseret på følgende:

Faryngitis-tonsilitis

På baggrund af de tilgængelige data er ca. 90 % af tilfældene af faryngitis og 70 % af tilfældene af tonsilitis hos voksne og børn af viral oprindelse (Zoorob *et al.*, 2012). Ligesom ved tilfældene af faryngitis af bakteriel ætiologi er det mest almindelige patogen, der forårsager bakteriel akut faryngitis, *Streptococcus pyogenes*.

(Fluor)quinoloner dækker ikke i tilstrækkelig grad spektret af patogener, der typisk identificeres hos patienter med faryngitis og/eller tonsilitis. Derudover bør den stigende resistens over for (fluor)quinoloner og risikoen for invaliderende bivirkninger i denne som oftest ikkesvære indikation tages i betragtning. Benefit/risk-forholdet for anvendelsen af (fluor)quinoloner mod faryngitis og/eller tonsilitis af bakteriel oprindelse anses derfor som negativt.

Laryngitis

Infektøs laryngitis er som oftest en selvbegrænsende virussygdom (forårsaget af parainfluenza, rhinovirus, influenza og adenovirus), som ikke reagerer på antibiotikabehandling (Higgins, 1974). I betragtning af laryngitis' primært virale ætiologi, dens som oftest selvbegrænsende karakter, den stigende resistens blandt almindelige mikroorganismer over for (fluor)quinoloner og den konstaterede risiko for forekomst af langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger anses benefit/risk-forholdet for (fluor)quinoloner til behandling af laryngitis som negativt.

Akut bronkitis

Generelt er de fleste bronkiale infektioner af viral oprindelse. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catharralis* blev isoleret fra sputumprøver hos op til 45 % af patienterne med akut bronkitis (Macfarlane *et al.*, 1993), men deres rolle er vanskeligt at skelne mellem på grund af mulig orofaryngeal kolonisering hos raske personer (Laurenzi *et al.*, 1961; Smith og Lockwood 1986).

I henhold til den aktuelle evidens og i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer (Woodhead *et al.*, 2005, 2011) er der en beskeden fordel ved brug af antibiotika mod akut bronkitis hos ellers raske personer.

I betragtning af den hyppigt virale ætiologi ved akut bronkitis, dens som oftest selvbegrænsende karakter, den stigende resistens blandt almindelige mikroorganismer over for (fluor)quinoloner og den mulige risiko for invaliderende bivirkninger anses benefit/risk-forholdet for (fluor)quinolon-behandling af akut bronkitis som negativt.

Profylakse af turistdiarré

De fleste tilfælde af turistdiarré er selvbegrænsende og forsvinder spontant inden for 3-5 dage. Antibiotisk profylakse anbefales ikke hos de fleste turister (CDC, 2017; Hill *et al.*, 2006; *Public Health Agency of Canada*, 2015; Riddle *et al.*, 2016). På grundlag af evalueringen af tilgængelige retningslinjer og holdningspapirer bør profylaksen af turistdiarré begrænses til højrisikopersoner, der foretager rejser af kortere varighed.

På grundlag af den stigende resistens blandt patogene mikroorganismer over for (fluor)quinoloner, sammenhængen mellem (fluor)quinoloner og *C. difficile*-associeret diarré, deres andre velkendte risici i tillæg til risikoen for sjældne, men vedvarende og invaliderende bivirkninger anses benefit/risk-forholdet for (fluor)quinoloner til forebyggelse af turistdiarré som negativt.

Præoperative forberedelser ved kronisk cholesteatomatøs otitis og kronisk otitis, der har spredt sig til knoglerne

Overordnet set er fordelene ved systemisk antibiotisk profylakse i forbindelse med ren-kontamineret ørekirurgi aktuelt ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret, og fordelene i forhold til topiske antibiotika er ikke påvist. Problemer relateret til anvendelsen af (fluor)quinoloner ved kirurgisk profylakse skal altid overvejes, herunder udviklingen og spredningen af resistente patogener og forekomsten af bivirkninger relateret til (fluor)quinoloner, herunder risikoen for potentielt invaliderende bivirkninger. I betragtning af ovenstående fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet for (fluor)quinoloner til præoperative forberedelser ved kronisk cholesteatomatøs otitis og kronisk otitis, der har spredt sig til knoglerne, er negativt.

Sepsis

Sepsis er en svær og livstruende sygdom, der er forbundet med høj dødelighed. Generelt er sepsis ikkespecifik og en sekundær lidelse (en konsekvens) til en primær infektion. Behandlingen bør rettes mod den primære infektion under hensyntagen til de farmakokinetiske/farmakodynamiske karakteristika ved behandlingen og infektionsstedet. Derfor er sepsis ikke acceptabelt som en selvstændig indikation i henhold til *Note for Guidance* (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Indikationen sepsis bør derfor slettes.

Benefit/risk-forholdet for anvendelse af (fluor)quinoloner ved sepsis anses derfor som negativt, og indikationen bør slettes.

Selektiv dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos patienter med kompromitteret immunsystem

Ved indikationen "Selektiv dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos patienter med kompromitteret immunsystem" er fordelene ved brug af (fluor)quinoloner ekstremt begrænset. PRAC kunne faktisk ikke identificere nogen form for robust evidens for virkningen af (fluor)quinoloner i denne indikation. På grundlag af den manglende videnskabelige evidens for virkning og anbefalingen fra IDWP anses benefit/risk-forholdet for anvendelse af (fluor)quinoloner til "Selektiv dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos patienter med kompromitteret immunsystem" som negativt.

Forebyggelse af eksacerbationer hos kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner

Recidiverende urinvejsinfektioner er almindelige blandt unge, raske kvinder, selvom de generelt har anatomisk og fysiologisk normale urinveje (Hooton, 2001).

I henhold til det europæiske urologiselskabs retningslinje (Bonkat *et al.*, 2017) omfatter forebyggelse af ukomplicerede urinvejsinfektioner rådgivning og adfærdsændringer. Antimikrobiel profylakse kan kun gives efter, at rådgivning og adfærdsændring er forsøgt, og når ikkeantimikrobielle foranstaltninger ikke har haft effekt. I betragtning af risikoen for langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger anses benefit/risk-forholdet for (fluor)quinoloner i indikationen "Forebyggelse af eksacerbationer hos kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner" som negativt.

Forebyggelse af infektioner under kirurgiske indgreb

Bredspektret antibiotika bør ikke anvendes til perioperativ profylakse eller kun med forsigtighed i meget selektive tilfælde (*The 2015 European Association of Urology (EAU) guidelines on Urological infections*). Det stof, der anvendes til perioperativ profylakse, bør ideelt set ikke være ét, som kan blive nødvendigt til behandling af infektioner. Bortset fra dette deles de samme resistensmønstre over for pefloxacin med andre quinoloner, hvilket gør pefloxacin uegnet til perioperativ profylakse. I betragtning af det høje resistensmønster over for pefloxacin, den mulige udvikling af krydsresistens over for andre quinoloner og den nyligt identificerede risiko for langvarige og potentielt invaliderende bivirkninger opvejer risiciene ved brug af pefloxacin stoffets fordele. Derfor opvejer risiciene fordelene i denne indikation, og indikationen bør slettes.

Vaginale infektioner

Gruppe B-streptococci (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* og *Enterococcus faecalis* er de organismer, der oftest forbindes med aerob vaginitis (Rampersaud *et al.*, 2012). Vaginale infektioner kræver behandling baseret på mikroskopi-fund, og en kombineret lokal behandling med et af følgende midler kan give de bedste resultater: antibiotika (infektøs bestanddel), steroider (inflammatorisk bestanddel) og/eller østrogener (atrofisk bestanddel). I tilfælde, hvor Candida er til stede efter mikroskopi eller dyrkning, skal antimykotika forsøges først for at se, om anden behandling stadig er nødvendigt. Rensning af vagina med povidonjod kan give hurtig lindring af symptomerne, men er ingen langvarig helbredelse af bakteriebelastningen. De mest egnede lokale antibiotika er især ikkeabsorberede og bredspektrede, især dem, der omfatter enteriske grampositive og gramnegative aerobes, som f.eks. kanamycin. Koloniseringer med sidstnævnte er hyppige, men inflammatorisk infektion er sjælden, og brugen af orale antibiotika hos kvinder med vaginale infektioner frarådes (Donders *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

(Fluor)quinoloner anbefales indimellem i den indledende behandling af alvorlige og/eller komplicerede tilfælde af aerob vaginitis (dvs. til at kontrollere akutte symptomer i svære tilfælde som f.eks. stafylokokker eller makulær streptokok-vaginitis). På baggrund af effektdataene, den aktuelle behandlingsvejledning, de kendte risici ved brug af (fluor)quinoloner, herunder invaliderende bivirkninger, fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet for (fluor)quinoloner til behandling af vaginitis er negativt.

Meningitis

I EU er kun pefloxacin godkendt i indikationen "meningitis". (Fluor)quinoloner er ikke blevet grundigt undersøgt til behandling af akut bakteriel meningitis, og der er derfor kun sparsomme oplysninger vedrørende brug af pefloxacin hos patienter med meningitis, som ikke gør det muligt at fastslå effekten.

I betragtning af pefloxacin's potentielle utilstrækkelige virkning mod de patogener, der forårsager meningitis, og de risici, der er forbundet med uhensigtsmæssig behandling af meningitis, anses det overordnede benefit/risk-forhold som negativt, og indikationen bør derfor slettes.

Infektion af rygmarsvæsken

Der foreligger ingen data, der fastslår effekten i klinisk praksis. Desuden anser PRAC termen "Infektion af rygmarsvæsken" for at være ukorrekt set fra et medicinsk synspunkt. Benefit/risk-forholdet er derfor negativt, og indikationen bør slettes.

Endocarditis

I EU er kun pefloxacin godkendt i indikationen "endocarditis". Infektøs endocarditis er en svær og livstruende sygdom, der er forbundet med høj dødelighed. Typiske mikroorganismer, der kan forårsage infektøs endocarditis, er bl.a. *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK-gruppen, *Staphylococcus aureus* eller *enterococci*. Efter gennemgang af de tilgængelige data, der primært er baseret på dyremodeller (Giamarellou H. et al., 1989), kan virkningen af pefloxacin ikke fastslås.

I betragtning af pefloxacin's potentielle utilstrækkelige virkning mod de patogener, der forårsager endocarditis, og de risici, der er forbundet med uhensigtsmæssig behandling af endocarditis, anses benefit/risk-forholdet som negativt.

Nosokomial lungebetændelse

Pefloxacin's ringe antimikrobielle virkning mod *Pseudomonas aeruginosa* gør, at det ikke kan bruges ved nosokomial lungebetændelse, hvor *P. aeruginosa* er et hyppigt patogen. Desuden er ofloxacin's virkning mod relevante patogener for begrænset til at berettiggende anvendelse mod nosokomial lungebetændelse. Ved disse infektioner bør et kompliceret forløb samt et højt niveau af resistente patogener forventes. Det overordnede benefit/risk-forhold for denne indikation er derfor negativt.

Ekstern otitis

Akut otitis externa er en cellulitis i øregangens hud og subdermis med akut inflammation og variable ødemer. I de fleste tilfælde er otitis externa forårsaget af en bakterieinfektion (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), men andre årsager som f.eks. svampeinfektion eller ikkeinfektøse dermatologiske processer bør dog også overvejes. Ved bakteriel otitis externa er de primære almindelige patogener, der forårsager sygdommen, *Pseudomonas aeruginosa* og *Staphylococcus aureus*; sygdommen opstår ofte som en polymikrobiel infektion (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Selvom virkningen af topisk behandling med antibakterielle midler blev bekræftet i kliniske studier, er brugen til systemisk behandling tvivlsom (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) og bør begrænses til vedvarende otitis externa eller lokal eller systemisk spredning af infektionen (Sander 2001). I lyset af ovenstående anses benefit/risk-forholdet i denne indikation som negativt.

Kategori 4: omformulering af indikationer i henhold til gældende medicinsk viden

Indikationerne i denne kategori ændres (se bilag III), da:

- (1) de enten er for brede og omfatter for mange medicinske enheder i forhold til den videnskabelige evidens, der er tilgængelig for vurdering af (fluor)quinoloners benefit/risk-forhold set i lyset af *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* og i forhold til de (under)indikationer, der er nævnt i kategori 1, 2 og 3 foroven. Derfor er det nødvendigt at ændre disse brede indikationer.
- (2) eller terminologien ikke er korrekt set fra et medicinsk synspunkt.

Tabel 4 — kategori 4-indikationer, der anses for at være for brede

Indikationsoverskrift
Infektioner i nyrerne, urinvejene og kønsdelene
Urinvejsinfektion
Luftvejsinfektioner
Lungebetændelse
Øre-, næse- og halsinfektioner
Hud- og bløddelsinfektioner
Genitalinfektioner
Gynækologiske infektioner

Tabel 5 — kategori 4-indikationer, der skal omformuleres i overensstemmelse med korrekte medicinske termer

Indikation
Infektion i fordøjelsessystemet og galdegangene
Forebyggelse af infektioner under kirurgiske indgreb
Profylakse af systemiske urinvejsinfektioner
Forebyggelse af systemiske urinvejsinfektioner

Oplysninger om ændringerne/omformuleringerne af kategori 4-indikationerne i tabel 4 og 5 ovenfor er anført i bilag III til CHMP's udtalelse.

I tillæg til de ændringer af indikationerne, der er nævnt ovenfor, anbefalede PRAC andre ændringer af produktinformationen, herunder yderligere advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i relation til de langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger.

PRAC anbefalede også suspendering af de quinolonholdige lægemidler nalidixinsyre, pipemedinsyre, cinoxacin og flumequin. Benefit/risk-forholdet for fire stoffer (nalidixinsyre, pipemedinsyre, cinoxacin og flumequin) vurderes at være negativt. På grund af deres kemiske struktur og den relaterede farmakodynamiske og farmakokinetiske profil (meget snævert interval for antibakteriel virkning, høje minimale hæmmende koncentrationer) er deres fordel faktisk begrænset vurderet ud fra de aktuelle, tilgængelige data. Det bemærkes også, at disse stoffer ikke er nævnt i nogen kliniske retningslinjer, og deres plads blandt behandlingsmulighederne ved infektioner i urinvejene, kønsdelene og mave-tarmkanalen er ikke længere berettiget. I betragtning af den begrænsede fordel og den samlede risiko ved brug af disse lægemidler, herunder risikoen for langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger, er benefit/risk-forholdet for disse lægemidler negativt. For at få hævet suspenderingen bør indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende relevant videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler. Indehaverne af markedsføringstilladelse bør begrunde doseringsanbefalingen under hensyn til relevante farmakodynamiske og farmakokinetiske data, der støtter indikationen.

Hovedelementerne i et direkte brev til sundhedspersoner blev vedtaget tillige med en tidsplan for udsendelsen heraf.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- I henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF behandlede PRAC sagen på grundlag af data fra bivirkningsovervågning af lægemidler indeholdende stoffer, der er relateret til quinoloner og fluorquinoloner, til systemisk anvendelse og inhalation.
- PRAC vurderede alle de fremlagte data for quinolon- og fluorquinolonholdige lægemidler med hensyn til langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger. Det omfattede blandt andet de skriftlige svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, samt udfaldet af høringerne af arbejdsgruppen vedrørende smitsomme sygdomme. Derudover vurderede PRAC de synspunkter, som patientorganisationer, patienter, pårørende og omsorgspersoner samt sundhedspersoner havde givet udtryk for i en offentlig høring. PRAC gennemgik også alle data, som forskellige interessenter havde indsendt såvel før som efter den offentlige høring.
- PRAC konkluderede, at nogle af de alvorlige bivirkninger, der er forbundet med brug af quinoloner og fluorquinoloner, i meget sjældne tilfælde kan være langvarige, invaliderende og potentielt irreversible, og at disse risici er en klasseeffekt.
- PRAC fandt, at fluorquinoloner fortsat udgør en vigtig behandlingsmulighed for patienter med en alvorlig infektion, der er følsom over for disse antibiotika, på trods af risikoen for meget sjældne tilfælde af langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger.
- PRAC vurderede, at andre behandlingsmuligheder bør overvejes i tilfælde af mildere infektioner. Fluorquinoloner bør derfor forbeholdes til sidstelinjebehandling hos patienter, hvor andre terapeutiske muligheder ikke er effektive eller ikke tolereres.
- For så vidt angår milde og/eller selvbegrænsende infektioner, vurderede PRAC også, at fordelene ved behandling med quinoloner og fluorquinoloner ikke opvejer den samlede risiko ved brug af disse lægemidler, herunder den alvorlige risiko for langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger.
- Som konsekvens anbefalede PRAC suspendering af de quinolonholdige lægemidler nalidixinsyre, pipemidinsyre, cinoxacin og flumequin, da de ikke længere har et positivt benefit/risk-forhold i nogen indikationer. For at få hævet suspenderingen bør indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende relevant videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet.
- PRAC anbefalede også ændringer i produktinformationen, herunder indikationen og yderligere advarsler og forsigtighedsregler i forhold til langvarige, invaliderende og potentielt irreversible bivirkninger.
- Hovedelementerne i et direkte brev til sundhedspersoner blev vedtaget tillige med en tidsplan for udsendelsen heraf.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for de fluorquinolonholdige lægemidler pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin og rufloxacin fortsat er positivt, forudsat at de aftalte ændringer i produktinformationen og andre risikominimerende foranstaltninger indføres.

Udvalget anbefaler som følge heraf, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres for pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin og rufloxacin.

PRAC konkluderede også, at benefit/risk-forholdet for de quinolonholdige lægemidler nalidixinsyre, pipemidinsyre, cinoxacin og flumequin ikke længere er positivt, og at markedsføringstilladelsen for dem bør suspenderes. For at få hævet suspenderingen anbefalede PRAC, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør fremlægge relevant videnskabelig evidens, der dokumenterer et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet i en given indikation.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.