

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Fluorchinolone und Chinolone (im Folgenden „(Fluor-)Chinolone“) sind eine Klasse synthetischer Antibiotika, die in der klinischen Praxis seit 1961 Anwendung finden. Die ältesten Stoffe dieser Klasse (beginnend mit Nalidixinsäure) sind nicht fluoriert. Sie besitzen nur ein enges Wirkspektrum gegen gramnegative Bakterien und wurden in der klinischen Praxis weitgehend durch neuere Antibiotika ersetzt. Die neueren Stoffe (beginnend mit Norfloxacin) besitzen ein zunehmend breiteres Wirkspektrum. Sie sind am C6-Kohlenstoff ihrer Ring-Grundstruktur fluoriert und werden daher als Fluorchinolone bezeichnet. Diese Stoffe hemmen die Synthese der bakteriellen DNS durch das Binden an intrazelluläre Enzyme, die sogenannten Topoisomerasen, und die Bildung von Wirkstoff-Enzym-DNS-Komplexen.

Das Pharmakovigilanz-Befassungsverfahren konzentriert sich auf die Überprüfung der Auswirkungen der bekannten lang anhaltenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Chinolon- und Fluorchinolone-haltigen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung und zur Inhalation sowie der Notwendigkeit angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung.

Obwohl diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in den EU-Produktinformationen von Chinolonen und Fluorchinolonen bereits aufgeführt sind, wurden die Schwere und die Persistenz dieser bekannten UAW in der EU noch nicht systematisch bewertet.

Der PRAC verabschiedete am 16. Oktober 2018 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der eingereichten Daten zu (Fluor-)Chinolone-haltigen Arzneimitteln in Bezug auf lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen. Dies beinhaltete die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, sowie die Ergebnisse der Beratungen mit der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Ansichten von Patientenorganisationen, Patienten, Familien und Betreuern sowie die Ansichten von Angehörigen der Heilberufe in einer öffentlichen Anhörung. Der PRAC überprüfte auch alle sowohl vor als auch nach der öffentlichen Anhörung von den verschiedenen Interessengruppen eingereichten Daten.

Die Beurteilung der spontanen Daten aus der Zeit nach der Markteinführung und der Daten aus der Literatur zusammen mit der Bewertung der verfügbaren nicht klinischen und klinischen Informationen im Zusammenhang mit den möglichen zugrunde liegenden Mechanismen lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegender Nebenwirkungen lieferten hinreichende Evidenz, die den Kausalzusammenhang zwischen (Fluor-)Chinolonen und potenziell die Lebensqualität beeinträchtigender Nebenwirkungen unterstützen.

Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Auftreten der beurteilten UAW bleiben eine der Hauptunsicherheiten. Es sollte eine weitere Untersuchung der Risikofaktoren stattfinden. Den relevanten Interessengruppen, einschließlich akademischer Kreise und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wird angeraten, weitere Forschung zu betreiben, um diese die Lebensqualität beeinträchtigender Nebenwirkungen näher zu beschreiben. Diese Forschung sollte sich auf die aktuellen Wissenslücken und Unsicherheiten des Kenntnisstandes konzentrieren, einschließlich, aber nicht ausschließlich der Risikofaktoren im Zusammenhang mit diesen spezifischen UAW, der

Behandlungen dieser UAW und der zugrunde liegenden Wirkmechanismen, die zu den entsprechenden Reaktionen führen könnten.

(Fluor-)Chinolone sind in der EU für vielfältige Anwendungsgebiete zugelassen – insgesamt mehr als hundert verschiedene Anwendungsgebiete. Zum Zwecke dieser Überprüfung werden die Anwendungsgebiete unter Überschriften/Titeln zusammengefasst, wobei alle verfügbaren Daten, insbesondere die Auswirkungen der lang anhaltenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Anwendungsgebiete, berücksichtigt werden:

- Kategorie 1: Die Merkmale der neu identifizierten Sicherheitsbedenken ändern das bestehende Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht wesentlich und somit ist keine Änderung beim Anwendungsgebiet erforderlich.
- Kategorie 2: Die neu identifizierten Sicherheitsbedenken erfordern eine Beschränkung der Anwendung der (Fluor-)Chinolone in diesen Anwendungsgebieten.
- Kategorie 3: Die neu identifizierten Sicherheitsbedenken ändern das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu einem negativen Verhältnis und somit sollten diese Anwendungsgebiete gestrichen werden.
- Kategorie 4: Bei diesen Anwendungsgebieten ist man der Auffassung, dass sie angesichts der verfügbaren Evidenz zu weit gefasst sind und ein Zusammenhang zu den (Unter-)Anwendungsgebieten, die in den o. g. Kategorien 1, 2 oder 3 erwähnt werden, besteht. Diese Anwendungsgebiete sollten geändert werden. Andere Anwendungsgebiete wurden als in medizinischer Hinsicht inkorrekt formuliert erachtet. Sie sollten gestrichen oder medizinisch korrekt formuliert werden.

Kategorie 1: keine Änderung der Anwendungsgebiete

Bei Anwendungsgebieten der Kategorie 1 ist man der Auffassung, dass die neu identifizierten Sicherheitsbedenken (lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen) einen begrenzten Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Chinolon- und Fluorchinolon-haltigen Arzneimitteln haben. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bleibt positiv und seine schrittweise Änderung erfordert keine Änderung des Anwendungsgebiets.

Tabelle 1 – Anwendungsgebiete der Kategorie 1: keine Änderung der Anwendungsgebiete

Überschrift des Anwendungsgebietes
Komplizierte Harnwegsinfektion/Pyelonephritis
Prostatitis, Epididymo-Orchitis
Urethritis und Zervizitis
Infektionen des Genitaltraktes/gynäkologische Infektionen
Chronische pulmonale Infektion aufgrund von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose
Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektase
Ambulant erworbene Pneumonie
Pneumonie aufgrund von gramnegativen Bakterien
Tuberkulose
Chronische Sinusitis
Maligne Otitis externa
Chronische eitrige Otitis media
Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen/komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
Gastrointestinale Infektionen
Knochen- und Gelenkinfektionen
Intra-abdominale Infektionen

Prophylaxe invasiver Infektionen aufgrund von <i>Neisseria meningitidis</i>
Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung)
Infektionen bei immungeschwächten Patienten

In Bezug auf die Anwendungsgebiete, die in diese Kategorie 1 fallen, ist der PRAC der Auffassung, dass ihr Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, insbesondere gegenüber dem identifizierten Risiko für das Auftreten lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegende Nebenwirkungen. Dies beruht auf der Schwere der Zielerkrankungen, deren möglichen schweren Komplikationen, einschließlich der Vorbeugung des Auftretens irreversibler anatomischer oder funktioneller Läsionen, der günstigen Verteilung der (Fluor-)Chinolone im Gewebe und der Spezifität der im mikrobiologischen Spektrum der (Fluor-)Chinolone abgedeckten Erreger.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass diese Anwendungsgebiete aufrechterhalten werden sollten.

Allerdings war der PRAC für Pefloxacin der Ansicht, dass einige der oben in Tabelle 1 genannten Anwendungsgebiete wie folgt beschränkt werden sollten:

- Chronische Sinusitis (CRS)

Bei Rhinosinusitis handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die sich durch eine Entzündung der Schleimhäute der Nase und der Nasennebenhöhlen auszeichnet. CRS wird hauptsächlich durch die folgenden Erreger verursacht: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, Anaerobier und *Chlamydia* spp. Unter Berücksichtigung der schwachen Suszeptibilität von Pefloxacin gegenüber Pneumokokken und der potenziellen Risiken gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Anwendung von Pefloxacin zur Behandlung einer akuten Verschlechterung einer chronischen Sinusitis auf Patienten beschränkt werden sollte, bei denen die Anwendung anderer Antibiotika zur Behandlung dieser Infektionen als unangemessen erachtet wird (Last-Line-Option).

- Intra-abdominale Infektionen

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die an diesen Infektionen beteiligten Erreger unzureichend abgedeckt sind, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Anwendung von Pefloxacin auf Patienten beschränkt werden sollte, bei denen die Anwendung anderer Antibiotika zur Behandlung dieser Infektionen als unangemessen erachtet wird (Last-Line-Option).

Darüber hinaus war der PRAC für Pefloxacin der Ansicht, dass einige der oben in Tabelle 1 genannten Anwendungsgebiete wie folgt gestrichen werden sollten:

Pefloxacin

- Akute und chronische Prostatitis, einschließlich schwerer Formen

Die Rolle von Pefloxacin bei der Behandlung der bakteriellen Prostatitis gilt als nicht erwiesen. Im Falle atypischer sexuell übertragbarer Erreger, wie etwa *Mycoplasma hominis* und *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*, ist die antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin niedrig (Gonzales und Henwood 1989). Davon abgesehen zeigen die verfügbaren Daten eine schwache antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin gegenüber *Pseudomonas* (King und Phillips 1986) und es sind keine aktuellen Daten zur Suszeptibilität von Pefloxacin verfügbar, da der Europäische Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit

(EUCAST) die klinischen Haltepunkte für Pefloxacin nicht definiert hat (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Somit sind die aktuelle Rolle von Pefloxacin zur Behandlung bakterieller Prostatitis und der Nutzen der Anwendung von Pefloxacin zur Behandlung dieser Infektionen unbekannt. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Anwendungsgebietes für Pefloxacin als negativ erachtet.

- Exazerbation bronchopulmonaler Infektionen bei zystischer Fibrose

Bei Patienten mit zystischer Fibrose ist der prädominante Erreger, der bronchopulmonale Infektionen verursacht, *Pseudomonas aeruginosa*. *Streptococcus*-Spezies haben nur eine mäßige Sensitivität für Pefloxacin, mit MIC90-Werten zwischen 3,1 und 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). Die schwache antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin gegen den für das Anwendungsgebiet spezifischen Erreger schließt seine Anwendung in diesem Anwendungsgebiet aus, da ein hohes Risiko besteht, dass der Erreger unangemessen abgedeckt ist und sich eine Resistenz entwickelt. Die aktuelle Rolle von Pefloxacin bei der Behandlung in diesem Anwendungsgebiet gilt als nicht erwiesen. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Anwendungsgebietes für Pefloxacin als negativ erachtet.

- Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Die Erreger im Zusammenhang mit einer Pyelonephritis umfassen vor allem *E. coli* (75 % bis 95 %), gelegentlich mit anderen Spezies von *Enterobacteriaceae*, wie etwa *P. mirabilis* und *K. pneumoniae*, und von *Staphylococci*. Es sind keine aktuellen Daten (z. B. in Bezug auf die aktuelle Resistenzprävalenz von Enterobakterien und anderen gramnegativen Bakterien) im Hinblick auf die antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin verfügbar, da vom EUCAST keine klinischen Haltepunkte für Pefloxacin definiert wurden.

Die antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin auf bakterielle Stämme, die für dieses Anwendungsgebiet relevant sind, ist schwach (Hoogkamp-Korstanje 1997). Darüber hinaus wird Pefloxacin nur gering über den Urin ausgeschieden (34 % der Pefloxacin-Dosis, einschließlich seines aktiven Metaboliten Norfloxacin) (Naber 2001). Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung von Pefloxacin in diesem Anwendungsgebiet negativ.

- Maligne Otitis externa

Die maligne Otitis externa (MOE), die auch als Otitis externa necroticans bezeichnet wird, ist eine schwere invasive bakterielle Infektion, die den äußeren Gehörgang und die Schädelbasis betrifft. Fast 95 % der Fälle von MOE, über die in der Literatur berichtet wird, werden *Pseudomonas aeruginosa* zugeschrieben (Bovo et al. 2012). Es sollte angemerkt werden, dass Pefloxacin eine schwache antimikrobielle Wirkung gegen *P. aeruginosa* hat und somit der Nutzen sehr begrenzt ist. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung von Pefloxacin in diesem Anwendungsgebiet negativ.

Kategorie 2: Zu beschränkende Anwendungsgebiete

Für die Anwendungsgebiete, die in die Kategorie 2 fallen, ist man der Auffassung, dass sich die oben genannten Sicherheitsbedenken angesichts des Nutzens von (Fluor-)Chinolonen bei den entsprechenden Erkrankungen sowie der begrenzten Schwere einiger dieser Erkrankungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis auswirken und die Anwendung in diesen Anwendungsgebieten somit beschränkt werden muss.

Tabelle 2 – Anwendungsgebiete der Kategorie 2

Überschrift des Anwendungsgebietes
Unkomplizierte Zystitis • Einfache unkomplizierte, akute Zystitis • Akute Zystitis bei Frauen • Einfache unkomplizierte, akute Zystitis bei prämenopausalen erwachsenen Frauen • Rezidivierende Zystitis bei Frauen • Akute, unkomplizierte Infektion der unteren Harnwege (einfache Zystitis)
Akute Exazerbation von COPD, einschließlich chronischer Bronchitis • Akute Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, einschließlich chronischer Bronchitis • Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis • Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung
Akute bakterielle Sinusitis • Akute Sinusitis • Akute bakterielle Sinusitis
Akute Otitis media

Für diese Anwendungsgebiete sollten (Fluor-)Chinolone nur angewendet werden, wenn die Anwendung anderer Antibiotika, die zur Behandlung dieser Infektionen häufig empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

Die Empfehlung zur Beschränkung auf eine Last-Line-Behandlung beruht auf Folgendem:

Unkomplizierte Zystitis

Beruhend auf der Überprüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Daten wurden Fälle unkomplizierter Zystitis oft als selbstlimitierend beschrieben. Die aktuelle Studie von Gágyor et al. (2015) zeigte, dass zwei Drittel der Frauen mit unkomplizierten Harnwegsinfekten, die mit Ibuprofen behandelt wurden, ohne Antibiotika eine Genesung erzielten. Allerdings wurden eine mangelnde Linderung der Symptome und ein Risiko für Komplikationen (insbesondere Pyelonephritis) in der Gruppe ohne Antibiotika häufiger festgestellt. In den überprüften europäischen Richtlinien wird die Option einer nicht-antibakteriellen Therapie von Harnwegsinfektion nicht erörtert. Eine unangemessene Anwendung von (Fluor-)Chinolonen ist mit einer schnell zunehmenden bakteriellen Resistenz gegenüber diesen Mitteln assoziiert (*Ausschuss für Infektionskrankheiten 2006; Murray und Baltimore 2007*).

Man ist der Auffassung, dass die unkomplizierte Zystitis ein nicht schweres, nicht lebensbedrohliches Anwendungsgebiet darstellt, bei dem das potenzielle Risiko gegenüber dem Nutzen überwiegt, wenn (Fluor-)Chinolone als First-line-Behandlung angewendet werden. Daher ist man der Ansicht, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Anwendungsgebiet der unkomplizierten Zystitis geändert hat und (Fluor-)Chinolone nur bei Patienten angewendet werden sollten, für die es keine alternativen Behandlungsoptionen gibt.

Akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB) und von COPD

Unter Berücksichtigung der Wirksamkeitsdaten, des Risikos für die Entwicklung einer Resistenz und des Risikoprofils von (Fluor-)Chinolonen in Kombination mit dem neuen Risiko für lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen gelangte man zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur unverändert ist, wenn es sich um schwere Episoden von AECB und COPD handelt oder andere therapeutische Optionen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Die Anwendung von (Fluor-)Chinolonen ist bei leichten bis mittelschweren Episoden, bei denen alternative Behandlungsoptionen bestehen, nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ist man der Ansicht, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Anwendungsgebiet der akuten Exazerbation chronischer Bronchitis und COPD nur bei Patienten positiv ist, für die es keine alternativen Behandlungsoptionen gibt.

Akute bakterielle Rhinosinusitis (ABS)

ABS ist im Allgemeinen eine nicht schwere Infektion, die mit hohen Raten einer spontanen Heilung (90 %) verbunden ist. Etwa 80 % der Fälle von Rhinosinusitis, die in der klinischen Praxis auftreten, sind viralen Ursprungs und nur ein zu vernachlässigender Anteil dieser Fälle (d. h. 0,5-2 %) entwickelt sich zu einer bakteriellen Infektion (*Gwaltney 1996*).

Im Hinblick auf die hohen Erfolgsraten bei mit Placebo behandelten Patienten und des leichten Schweregrads von Sinusitis in den meisten Fällen sollte der Nutzen von Antibiotika sorgfältig gegenüber dem Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung und dem potenziellen Risiko einer Selektion von Resistenz abgewogen werden.

Angesichts des Risikos im Zusammenhang mit der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen, einschließlich des Risikos lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegende Nebenwirkungen, sollten (Fluor-)Chinolone nur angewendet werden, wenn die Anwendung von Antibiotika, die üblicherweise zur Anfangsbehandlung von ABS-Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

Akute Otitis media (AOM)

AOM wird als multifaktorielle und polymikrobielle Erkrankung erachtet, die in der Regel als Komplikation einer Virusinfektion der oberen Atemwege auftritt (*Marom et al. 2012*). Als eine der häufigsten pädiatrischen Erkrankungen mit einer spontanen Heilungsrate von mehr als 80 %, kann AOM als nicht schwere und in den meisten Fällen selbstlimitierende Erkrankung erachtet werden. Eine Therapie mit (Fluor-)Chinolonen kann bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung und/oder in Fällen von AOM ohne Ansprechen auf die Behandlung aufgrund von multiresistenten Erregern nützlich sein, wenn andere konventionelle Antibiotika wahrscheinlich unwirksam sind.

Angesichts des Risikos im Zusammenhang mit der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen, einschließlich des Risikos lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegender Nebenwirkungen, hat sich das Nutzen-Risiko-Gesamtverhältnis im Anwendungsgebiet der Otitis media (akut) geändert und so sollten (Fluor-)Chinolone nur bei Patienten angewendet werden, für die es keine alternative Behandlungsoption gibt.

Kategorie 3: Streichen von Anwendungsgebieten

Bei den Anwendungsgebieten, die in die Kategorie 3 fallen, ist man der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Berücksichtigung der oben genannten Sicherheitsbedenken und angesichts des begrenzten Nutzens von (Fluor-)Chinolonen bei den entsprechenden Erkrankungen negativ ist.

Tabelle 3 – Anwendungsgebiete der Kategorie 3

Überschrift des Anwendungsgebietes
Pharyngitis-Tonsillitis • Pharyngitis • Tonsillitis
Laryngitis
Akute Bronchitis
Prophylaxe gegen Reisediarrhö • Prophylaxe der infektiösen Gastroenteritis (Reisediarrhö) • Vorbeugung von Reisediarrhö
Präoperative Vorbereitungen für chronische Otitis cholesteatomatosa und chronische Otitis mit Ausbreitung auf die Knochen
Septikämie
Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem
Prävention von Exazerbationen bei Frauen mit rezidivierenden Infektionen der Harnwege • Prophylaxe häufiger, rezidivierender Infektionen der Harnwege • Langfristige Prophylaxe rezidivierender Infektionen der Harnwege • Prophylaxe sich häufig wiederholender Infektionen der Harnwege • Vorbeugung systemischer Infektionen der Harnwege • Prophylaxe systemischer Infektionen der Harnwege
Vorbeugung von Infektionen im Zuge chirurgischer Eingriffe • Prophylaxe nach Operationen oder chirurgischen Eingriffen im Urogenitalsystem - o Prophylaxe nach Operationen oder chirurgischen Eingriffen im Urogenitalsystem - o Prophylaxe rezidivierender Infektionen der Harnwege nach transurethraler Operation oder transrektaler Prostatabiopsie
Vaginale Infektionen
Meningitis
Infektion der Zerebrospinalflüssigkeit
Endokarditis
Nosokomiale Pneumonie
Otitis externa

Für diese Anwendungsgebiete beruht die Empfehlung zum Streichen des Anwendungsgebiets auf Folgendem:

Pharyngitis-Tonsillitis

Beruhend auf den verfügbaren Daten sind etwa 90 % der Fälle von Pharyngitis und 70 % der Fälle von Tonsillitis bei Erwachsenen und Kindern viralen Ursprungs (Zoorob et al. 2012). Was die Fälle von Pharyngitis bakteriellen Ursprungs betrifft, ist der häufigste Erreger, der eine bakterielle akute Pharyngitis verursacht, *Streptococcus pyogenes*.

(Fluor-)Chinolone decken das Spektrum an Erregern, die üblicherweise bei Patienten mit Pharyngitis und/oder Tonsillitis festgestellt werden, nicht hinreichend ab. Außerdem müssen die zunehmende Resistenz gegenüber (Fluor-)Chinolonen und die Möglichkeit einer die Lebensqualität beeinträchtigenden schwerwiegenden Nebenwirkung bei dieser zumeist nicht schweren Erkrankung berücksichtigt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen bei Pharyngitis und/oder Tonsillitis bakteriellen Ursprungs wird daher als negativ erachtet.

Laryngitis

Die infektiöse Laryngitis ist zumeist eine selbstlimitierende Viruserkrankung (verursacht durch Parainfluenza, Rhinovirus, Influenza und Adenovirus), die auf eine Antibiotikatherapie nicht anspricht (Higgins, 1974). Unter Berücksichtigung des prädominanten viralen Ursprungs der Laryngitis, ihrer zumeist selbstlimitierenden Ausprägung, der zunehmenden Resistenz häufiger Mikroorganismen gegenüber (Fluor-)Chinolonen und des festgestellten Risikos für das Auftreten lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegender Nebenwirkungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen bei Laryngitis als negativ erachtet.

Akute Bronchitis

Im Allgemeinen sind die meisten bronchialen Infektionen viralen Ursprungs. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catharralis* wurden aus den Sputumproben von bis zu 45 % der Patienten mit akuter Bronchitis isoliert (Macfarlane et al. 1993). Allerdings ist ihre Rolle aufgrund der potenziellen oropharyngealen Kolonisation bei gesunden Personen schwer zu kennzeichnen (Laurenzi et al. 1961; Smith und Lockwood 1986).

Laut der aktuellen Evidenz und gemäß den europäischen Richtlinien (Woodhead et al. 2005, 2011) hat die Anwendung von Antibiotika zur Behandlung einer akuten Bronchitis bei ansonsten gesunden Personen einen mäßigen Nutzen.

Unter Berücksichtigung des häufig viralen Ursprungs der akuten Bronchitis, ihrer zumeist selbstlimitierenden Ausprägung, der zunehmenden Resistenz häufiger Mikroorganismen gegenüber (Fluor-)Chinolonen und des potenziellen Risikos die Lebensqualität beeinträchtigender Nebenwirkungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen bei akuter Bronchitis als negativ erachtet.

Prophylaxe gegen Reisediarrhö

In den meisten Fällen ist Reisediarrhö selbstlimitierend und klingt spontan innerhalb von 3-5 Tagen ab. Den meisten Reisenden wird keine Antibiotikaprophylaxe empfohlen (CDC 2017; Hill et al. 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al. 2016). Auf Grundlage der Bewertung der verfügbaren Leitlinien und Positionspapiere sollte die Prophylaxe einer Reisediarrhö auf Kurzreisende mit erhöhtem Risiko beschränkt werden.

Beruhend auf der zunehmenden Resistenz der pathogenen Mikroorganismen gegenüber (Fluor-)Chinolonen, dem Zusammenhang zwischen (Fluor-)Chinolonen und *C.-difficile*-assoziiierter Diarrhö und

deren weithin bekannten Risiken zusätzlich zum Risiko seltener, jedoch lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegende Nebenwirkungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen zur Prophylaxe gegen Reisediarrhö als negativ erachtet.

Präoperative Vorbereitungen für chronische Otitis cholesteatomatosa und chronische Otitis mit Ausbreitung auf die Knochen

Der generelle Nutzen einer systemischen Antibiotikaprophylaxe bei Ohrchirurgien ohne Zeichen eines Infektes ungewöhnlicher Kontamination („clean-contaminated“) ist derzeit nicht hinreichend fundiert und der Nutzen gegenüber topischen Antibiotika nicht belegt. Probleme im Zusammenhang mit der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen in der Operationsprophylaxe müssen immer berücksichtigt werden, einschließlich der Entwicklung und Verbreitung resistenter Erreger und des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund der (Fluor-)Chinolone, einschließlich des Risikos die Lebensqualität beeinträchtigender Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung der o. g. Punkte gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen bei präoperativen Vorbereitungen für chronische Otitis cholesteatomatosa und chronische Otitis mit Ausbreitung auf die Knochen negativ ist.

Septikämie

Septikämie ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Insgesamt ist die Septikämie nicht spezifisch und im Allgemeinen eine Sekundärerkrankung (eine Folge) einer Primärinfektion. Die Therapie sollte auf die Primärinfektion abzielen und dabei die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Merkmale der Behandlung und des Infektionsortes berücksichtigen. Daher ist die Septikämie als alleinstehendes Anwendungsgebiet gemäß den Leitlinien (CPMP/EWP/558/95 rev 2) nicht akzeptabel. Somit sollte das Anwendungsgebiet Septikämie gestrichen werden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen zur Anwendung bei Septikämie wie angegeben wird als negativ erachtet. Das Anwendungsgebiet sollte gestrichen werden.

Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem

In Bezug auf das Anwendungsgebiet der „selektiven Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem“ ist der Nutzen der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen äußerst begrenzt. In der Tat konnte der PRAC keine gesicherte Evidenz für die Wirksamkeit von (Fluor-)Chinolonen bei der Anwendung in diesem Anwendungsgebiet finden. Auf Grundlage der mangelnden wissenschaftlichen Evidenz für die Wirksamkeit und der Empfehlung der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen zur „selektiven Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem“ als negativ erachtet.

Prävention von Exazerbationen bei Frauen mit rezidivierenden Infektionen der Harnwege (HWI)

Rezidivierende HWI sind unter jungen, gesunden Frauen häufig, auch wenn sie im Allgemeinen anatomisch und physiologisch normale Harnwege aufweisen (Hooton 2001).

Gemäß den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) (Bonkat et al. 2017) beinhaltet die Vorbeugung unkomplizierter rHWI eine Beratung und Verhaltensänderungen. Eine antimikrobielle Prophylaxe darf nur verabreicht werden, wenn eine Beratung und Verhaltensänderungen ausprobiert wurden und nicht-antimikrobielle Maßnahmen keinen Erfolg erzielten. Unter Berücksichtigung des Risikos für lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible

schwerwiegende Nebenwirkungen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen im Anwendungsgebiet der Prävention von Exazerbationen bei Frauen mit rezidivierenden Infektionen der Harnwege als negativ erachtet.

Vorbeugung von Infektionen im Zuge chirurgischer Eingriffe

Breitband-Antibiotika sollten nicht zur periprozeduralen Prophylaxe oder nur mit Vorsicht in sehr ausgewählten Fällen angewendet werden (Richtlinien der European Association of Urology (EAU) von 2015 zu Infektionen der Harnwege). Der für die periprozedurale Prophylaxe verwendete Wirkstoff sollte idealerweise keiner sein, der zur Behandlung von Infektionen angewendet wird. Abgesehen davon sind die Resistenzmuster von Pefloxacin wie bei anderen Chinolonen, was Pefloxacin zur Anwendung in der periprozeduralen Prophylaxe ungeeignet macht. Angesichts der hohen Resistenzmuster gegenüber Pefloxacin, der möglichen Entwicklung einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Chinolonen und des neu festgestellten Risikos für lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen überwiegen die Risiken einer Anwendung von Pefloxacin gegenüber dem Nutzen. Daher überwiegen die Risiken gegenüber dem Nutzen in diesem Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet sollte gestrichen werden.

Vaginale Infektionen (AV)

Streptococci der Gruppe B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis* sind die Organismen, die am häufigsten mit aerober Vaginitis assoziiert sind (Rampersaud et al 2012). Die AV erfordert eine Behandlung, die auf mikroskopischen Befunden beruht. Eine kombinierte lokale Behandlung mit jeweils einem der Arzneimittel der folgenden Klassen erzielt zudem die besten Ergebnisse: Antibiotika (infektiöse Komponente), Steroide (inflammatorische Komponente) und/oder Östrogen (atrophische Komponente). In Fällen von Candidabefunden bei der Mikroskopie oder Kultur müssen zuerst Antimykotika ausprobiert werden, um festzustellen, ob eine andere Behandlung weiterhin erforderlich ist. Eine Vaginalspülung mit Povidon-Jod kann eine schnelle Linderung der Symptome liefern, stellt jedoch keine langfristige Heilung der bakteriellen Belastung dar. Die geeignetsten lokalen Antibiotika sind vorzugsweise nichtabsorbierte Antibiotika und Breitbandantibiotika, die insbesondere grampositive und gramnegative enterale Aerobier abdecken, wie etwa Kanamycin. Letztere Kolonisationen sind häufig, inflammatorische Infektionen hingegen selten. Von der Anwendung oraler Antibiotika bei Frauen mit AV wird abgeraten (Donders et al. 2015; Wang et al. 2016).

(Fluor-)Chinolone werden manchmal bei der Anfangsbehandlung schwerer und/oder komplizierter Fälle aerober Vaginitis empfohlen (d. h. zur Kontrolle akuter Symptome in schweren Fällen, wie etwa Vaginitis aufgrund von *Staphylococcus* oder makulärer Vaginitis aufgrund von *Streptococcus*). Beruhend auf den Wirksamkeitsdaten, den aktuellen Behandlungsleitlinien und den bekannten Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von (Fluor-)Chinolonen, einschließlich der Lebensqualität beeinträchtigender Nebenwirkungen, gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor-)Chinolonen bei Vaginitis negativ ist.

Meningitis

In der EU ist das Anwendungsgebiet der Meningitis nur bei Pefloxacin zugelassen. (Fluor-)Chinolone wurden nicht umfassend in Bezug auf die Behandlung akuter bakterieller Meningitis untersucht. Daher sind nur wenig Daten zur Anwendung von Pefloxacin bei Patienten mit Meningitis verfügbar und sie ermöglichen keinen Nachweis der Wirksamkeit.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die für Meningitis verantwortlichen Erreger von Pefloxacin möglicherweise unzureichend abgedeckt werden, und der mit einer unangemessenen Behandlung der Meningitis assoziierten Risiken wird das Nutzen-Risiko-Gesamtverhältnis dieses Anwendungsgebiets als negativ erachtet. Das Anwendungsgebiet sollte daher gestrichen werden.

Infektion der Zerebrospinalflüssigkeit

Es liegen keine Daten zum Nachweis der Wirksamkeit in dieser klinischen Anwendung vor. Darüber hinaus erachtet der PRAC den Ausdruck „Infektion der Zerebrospinalflüssigkeit“ als medizinisch inkorrekt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist daher negativ und das Anwendungsgebiet sollte somit gestrichen werden.

Endokarditis

In der EU ist das Anwendungsgebiet der Endokarditis ausschließlich bei Pefloxacin zugelassen. Eine infektiöse Endokarditis ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Zu den typischen Mikroorganismen, die eine infektiöse Endokarditis verursachen können, zählen *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, die HACEK-Gruppe, *Staphylococcus aureus* oder *enterococci*. Bei der Überprüfung der verfügbaren Daten, die hauptsächlich auf Tiermodellen basieren (Giamarellou H et al. 1989), konnte kein Nachweis für die Wirksamkeit von Pefloxacin gefunden werden.

Unter Berücksichtigung der potenziell unzureichenden Abdeckung der für Endokarditis verantwortlichen Erreger durch Pefloxacin und der mit einer unangemessenen Behandlung der Endokarditis assoziierten Risiken wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Anwendungsgebiets als negativ erachtet.

Nosokomiale Pneumonie

Die schwache antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* schließt es von der Anwendung bei nosokomialer Pneumonie, bei der *P. aeruginosa* ein häufiger Erreger ist, aus. Darüber hinaus ist die Wirkung von Ofloxacin gegenüber den entsprechenden Erregern zu begrenzt, um seine Anwendung bei nosokomialer Pneumonie zu rechtfertigen. Bei diesen Infektionen sollten ein komplizierter Verlauf sowie ein hoher Grad an resistenten Erregern erwartet werden. Das Nutzen-Risiko-Gesamtverhältnis für dieses Anwendungsgebiet wird daher als negativ erachtet.

Otitis externa

Bei der akuten Otitis externa handelt es sich um eine Zellulitis der Haut und der Unterhaut des Gehörgangs mit einer akuten Entzündung und einem variablen Ödem. In den meisten Fällen wird die Otitis externa durch eine bakterielle Infektion verursacht (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014). Allerdings sollten auch andere Ursachen, wie etwa eine Pilzinfektion oder nicht-infektiöse dermatologische Prozesse, berücksichtigt werden. Im Falle der bakteriellen Otitis externa sind die häufigsten ursächlichen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*, die oftmals als polymikrobielle Infektion auftreten (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Obgleich die Wirksamkeit der topischen antibakteriellen Therapie in klinischen Prüfungen nachgewiesen wurde, ist die Anwendung einer systemischen Therapie fraglich (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) und sollte auf die persistente Otitis externa oder eine lokale oder systemische Ausbreitung der Infektion begrenzt werden (Sander 2001). Angesichts der o. g. Punkte wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesem Anwendungsgebiet als negativ erachtet.

Kategorie 4: Umformulierung der Anwendungsgebiete gemäß dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand

Anwendungsgebiete dieser Kategorie werden geändert (siehe Anhang III), da

- (1) entweder die Anwendungsgebiete in Bezug auf der für die Nutzen-Risikoabschätzung von (Fluor-)Chinolonen verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz, in Anbetracht der Leitlinien zur Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (CPMP/EWP/558/95 rev 2) und im Zusammenhang mit den Unterkategorien der Anwendungsgebiete der Kategorien

1, 2 oder 3 zu weit gefasst sind und zu viele medizinische Konstrukte enthalten. Daher müssen diese weit gefassten Anwendungsgebiete geändert werden.

(2) oder die Terminologie aus medizinischer Sicht inkorrekt ist.

Tabelle 4 – Anwendungsgebiete der Kategorie 4, die als zu weit gefasst erachtet werden

Überschrift des Anwendungsgebietes
Infektion der Nieren, der Harnwege und der Genitalien
Harnwegsinfektion
Infektionen der Atemwege
Pneumonie (Lungenentzündung)
Infektionen des Ohrs, der Nase und des Rachens
Haut- und Weichteilinfektionen
Infektionen des Genitaltraktes
Gynäkologische Infektionen

Tabelle 5 – Anwendungsgebiete der Kategorie 4, die mit akkuraten medizinischen Begriffen umformuliert werden müssen

Anwendungsgebiet
Infektion des Verdauungssystems und der Gallengänge
Vorbeugung von Infektionen im Zuge chirurgischer Eingriffe
Prophylaxe systemischer Infektionen der Harnwege
Vorbeugung systemischer Infektionen der Harnwege

Einzelheiten zu den Änderungen/Umformulierungen der Anwendungsgebiete der Kategorie 4, die oben in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt sind, finden sich in Anhang III der Stellungnahme des CHMP.

Zusätzlich zu den Änderungen an den oben genannten Anwendungsgebieten empfahl der PRAC noch weitere Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich weiterer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf die lang anhaltenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Der PRAC empfahl auch die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der folgenden Chinolone: Nalidixinsäure, Pipemidsäure, Cinoxacin und Flumequin. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der vier Stoffe (Pipemidsäure, Nalidixinsäure, Cinoxacin und Flumequin) wird als negativ erachtet. In der Tat ist deren Nutzen aufgrund ihrer chemischen Struktur und dem damit im Zusammenhang stehenden pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profil (sehr enger antibakterieller Wirkungsbereich, hohe minimale Hemmkonzentrationen) beruhend auf den derzeit verfügbaren Daten begrenzt. Es wird auch zur Kenntnis genommen, dass diese Stoffe in keinen klinischen Leitlinien erwähnt werden und ihr Platz im therapeutischen Repertoire für Infektionen der Harnwege/Genitalien/des Magen-Darm-Trakts keine Rechtfertigung mehr findet. Unter Berücksichtigung des begrenzten Nutzens und angesichts des Gesamtrisikos im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Arzneimittel, einschließlich der lang

anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel negativ. Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuheben, sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angemessene wissenschaftliche Evidenz einreichen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel nachzuweisen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten außerdem die Dosierungsempfehlung begründen und angemessene pharmakodynamische/pharmakokinetische Daten zur Unterstützung des Anwendungsgebiets in Erwägung ziehen.

Es wurden Kernpunkte einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal sowie ein Zeitplan für dessen Verbreitung vereinbart.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) prüfte das durch Pharmakovigilanzdaten angestoßene Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die mit Chinolonen und Fluorchinolonen verwandte Substanzen zur systemischen Anwendung und zur Inhalation enthalten.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der eingereichten Daten zu Chinolone und Fluorchinolone enthaltenden Arzneimitteln mit Bezug auf lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen. Dies beinhaltete die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, sowie die Ergebnisse der Beratungen mit der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Ansichten von Patientenorganisationen, Patienten, Familien und Betreuern sowie die Ansichten von Angehörigen der Heilberufe in einer öffentlichen Anhörung. Der PRAC überprüfte auch alle sowohl vor als auch nach der öffentlichen Anhörung von den verschiedenen Interessengruppen eingereichten Daten.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass einige der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen in sehr seltenen Fällen lang anhaltend, die Lebensqualität beeinträchtigend und potenziell irreversibel sein können und diese Risiken ein Klasseneffekt sind.
- Der PRAC schlussfolgerte, dass Fluorchinolone für Patienten mit einer schweren Infektion, die empfindlich für diese Antibiotika ist, trotz des sehr seltenen Risikos lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegender Nebenwirkungen eine wichtige Behandlungsoption bleiben.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass im Falle leichter Infektionen andere Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden sollten. Daher sollten Fluorchinolone als Last-Line-Behandlung bei Patienten vorbehalten sein, bei denen andere therapeutische Optionen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass der Nutzen der Behandlung mit Chinolonen und Fluorchinolonen in Fällen von leichten und/oder selbstlimitierenden Infektionen gegenüber dem Gesamtrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Arzneimittel, einschließlich des

schweren Risikos lang anhaltender, die Lebensqualität beeinträchtigender und potenziell irreversibler schwerwiegende Nebenwirkungen, nicht überwiegt.

- Infolgedessen empfahl der PRAC die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die die Chinolone Nalidixinsäure, Pipemidsäure, Cinoxacin und Flumequin enthalten, da sie kein Anwendungsgebiet mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuheben, sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angemessene wissenschaftliche Evidenz einreichen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel nachzuweisen.
- Der PRAC empfahl auch Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich des Anwendungsgebiets und weiterer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung mit Bezug auf die lang anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen.
- Es wurden Kernpunkte einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal sowie ein Zeitplan für dessen Verbreitung vereinbart.

In Anbetracht der o. g. Punkte gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die die Fluorchinolone Pefloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin und Rufloxacin enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und anderen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Pefloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin und Rufloxacin aus.

Der PRAC gelangte außerdem zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die die Chinolone Nalidixinsäure, Pipemidsäure, Cinoxacin und Flumequin enthalten, nicht mehr positiv ist und ihre Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt werden sollte. Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuheben, empfahl der PRAC, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angemessene wissenschaftliche Evidenz einreichen sollten, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel in den jeweiligen Anwendungsgebieten nachzuweisen.

Stellungnahme des CHMP

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.