



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. června 2018
EMA/413844/2018
Evropská agentura pro léčivé přípravky

Shrnutí veřejného slyšení agentury EMA o chinolonových a fluorochinolonových antibiotikách

konaného dne 13. června 2018



Souvislosti

Dne 13. června 2018 Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) uspořádala veřejné slyšení o chinolonových a fluorochinolonových antibiotikách za účelem projednání názorů pacientů a široké veřejnosti na přetrvávající nežádoucí účinky hlášené u této skupiny léčivých přípravků.

Chinolony a fluorochinolony jsou syntetická antibiotika používaná u široké škály bakteriálních infekcí. K dispozici jsou v EU od roku 1962 a byly použity k léčbě milionů pacientů s bakteriálními infekcemi včetně závažných nebo život ohrožujících infekcí a těch, které jsou rezistentní vůči jiným typům léčby.

Dnes se v EU chinolony a fluorochinolony používají ve více než 120 indikacích včetně různých typů infekcí močových cest, infekcí dýchacích cest, pohlavních cest, gastrointestinálního traktu, kůže, kostí a kloubů. Nejčastěji používané léčivé přípravky v této třídě jsou ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin a ofloxacin.

Farmakovigilační výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) výboru EMA zahájil přezkum této skupiny léčivých přípravků na základě hlášení závažných a dlouhotrvajících nežádoucích účinků postihujících především svaly, šlachy, klouby a nervový systém. Hlášení zahrnovala zdravotní postižení ovlivňující život a dlouhodobou bolest. Přestože byly nežádoucí účinky známé, tento přezkum zkoumá jejich trvání a dlouhodobou povahu nežádoucích účinků a jejich dopad na životy pacientů.

Vzhledem k závažnosti nežádoucích účinků Melanie Carr, vedoucí oddělení zúčastněných stran a komunikace agentury EMA, poznamenala ve svém uvítacím projevu, že toto veřejné slyšení je „obzvláště důležité, protože nám umožňuje posoudit vaše názory na riziko spojené s těmito léčivými přípravky a zvážit možnosti regulačních opatření v širším kontextu veřejného zdraví“.

Slyšení v kancelářích agentury EMA v Londýně se osobně (nebo prostřednictvím telefonického spojení) účastnilo 69 účastníků, včetně 40 pacientů a zástupců pacientů, 14 zdravotnických pracovníků a akademických pracovníků, 13 zástupců farmaceutického průmyslu a také novinářů. Mnoho dalších lidí, kteří se nemohli slyšení zúčastnit, zaslalo [písemné návrhy](#), které budou během přezkumu zohledněny.

Slyšení předsedala předsedkyně výboru PRAC June Raine, téma uvedla Eva Jirsová, zpravodajka výboru PRAC (vedoucí hodnotitel), a další pokyny poskytl vedoucí oddělení agentury EMA pro zapojení veřejnosti Juan Garcia-Burgos.

Slyšení bylo vysíláno živě a nahrávka je k dispozici na [internetových stránkách agentury EMA](#).

Otázky adresované účastníkům

- Jaký je váš názor na úlohu chinolonů a fluorochinolonů v léčbě infekcí?
- Jaký je váš názor na rizika spojená s užíváním chinolonu a fluorochinolonu?
- Jaká další opatření by mohla být podle vašeho názoru zavedena k optimalizaci bezpečného používání chinolonů a fluorochinolonů?

Souhrn vznesených otázek

Pacienti popsali příznaky ovlivňující život po léčbě chinolonovými a fluorochinolonovými antibiotiky včetně bolesti a invalidity trvající několik let, přičemž u některých pacientů docházelo v průběhu času pouze k omezenému zlepšení. Navíc někteří pacienti již nemohou pracovat ani cvičit a zapojovat se do aktivních činností, nebo dokonce provádět každodenní úkony, jako například zavázat si tkaničku na

botě nebo si zapnout košili. Někteří pacienti trpí neustálou bolestí s příznaky ovlivňujícími širokou škálu svalů a šlach. Potíže se šlachami obecně postihují hned několik šlach najednou, na rozdíl od mnoha dalších onemocnění šlach, které obvykle postihují jen jednu. Mezi další příznaky patří poruchy nálady a další účinky na duševní zdraví a účinky na srdce. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů, kteří užívali léčivé přípravky ústy nebo v injekční formě, a mělo se za to, že tyto nežádoucí účinky rovněž způsobují léčivé přípravky podávané ve formě ušních a očních kapek.

V mnoha případech byly chinolony a fluorochinolony předepsány pro drobné infekce nebo byly použity k prevenci infekcí. Mnoho pacientů pokračovalo v užívání těchto léčivých přípravků, přestože měli příznaky, aniž by věděli o možné souvislosti s jejich léčbou. Někteří pacienti rovněž zaznamenali zhoršení příznaků, pokud jim byly následně podávány léky proti bolesti typu NSAID nebo steroidy.

Pravidelným tématem byla nedostatečná znalost možných nežádoucích účinků mezi lékaři. Mnoho pacientů nebylo o rizicích informováno a uvedlo, že neměli pocit, že byli vyslechnuti, když upozornili na možnou souvislost se svou léčbou. Zatímco někteří lékaři si byli vědomi příznaků, které ovlivňují Achillovu šlachu, mnozí z nich nevěděli o jiných nežádoucích účincích, které by mohly být spojeny s chinolony a fluorochinolony a ani tyto nežádoucí účinky nehlásili.

Vzhledem k tomu, že lékaři neposkytovali odpovědi, museli se pacienti spoléhat na informace na internetu, aby pochopili příznaky, které se u nich objevují.

Hlavní vznesené body

- Příznaky ovlivňovaly život a měly široký rozsah.
- Pacientům nebyly poskytnuty informace o rizicích.
- S výjimkou onemocnění Achillovy šlachy si zdravotničtí pracovníci obecně nebyli vědomi rozsahu a závažnosti možných příznaků.

Pacienti se shodli na tom, že použití chinolonových a fluorochinolonových antibiotik by mělo být značně omezeno. Pacienti prohlásili, že tyto léčivé přípravky by se měly používat pouze v situacích, kdy jde o život, kdy žádná jiná léčba neúčinkuje, nebo u velmi závažných infekcí, které byly potvrzeny laboratorními testy. Pacienti by měli před zahájením léčby rovněž poskytnout informovaný souhlas. Menšinou podporu měl úplný zákaz těchto léčivých přípravků a někteří pacienti podporovali omezení používání na nemocnice.

Pacienti požadovali lepší pochopení schémat toxicity chinolonů a fluorochinolonů (někdy označované jako syndrom poškození asociovaný s fluorochinolonem). Pacienti rovněž vyzvali k lepšímu vzdělávání zdravotnických pracovníků, a to i během lékařské odborné přípravy, kdy se poprvé učí o této třídě léčivých přípravků. Téměř všichni pacienti uvedli, že by léčbu nepodstupovali, pokud by věděli o rozsahu možných rizik a pokud by byla tato rizika správně popsána v příbalových informacích.

Další účastníci včetně zdravotnických pracovníků a akademických pracovníků, vyzvali k dalšímu výzkumu, včetně genetického výzkumu, s cílem zjistit přesné mechanismy, jimiž tyto léčivé přípravky způsobují tyto nežádoucí účinky, a určit, jak ovlivňují různé populace, a kvantifikovat celkovou míru rizika.

Pacienti a zdravotničtí pracovníci vzali na vědomí potřebu zlepšit léčbu pacientů s nežádoucími účinky a spojit odborné znalosti z různých oborů s cílem řešit tyto nejruznější příznaky. V neposlední řadě by mělo být lépe sledováno předepisování těchto léčivých přípravků a měla by být zavedena „důrazná upozornění“, aby pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky vyskytly, byli upozorněni, aby okamžitě

ukončili léčbu a nikdy už jim tyto léčivé přípravky nebyly předepisovány. Rovněž zdůraznili význam mikrobiálních vyšetření, aby se zajistilo, že se léčivé přípravky použijí pouze v případě potřeby.

Další otázkou byla reakce na potraviny, kterou je podle pacientů nutné dále zkoumat. Někteří pacienti popsali zhoršení příznaků po pozření některých potravin, včetně masa a ryb, a pacienti se obávali, že by mohli být vystaveni chinolonům a fluorochinolonům používaným k léčbě hospodářských zvířat.

Nakonec zástupce farmaceutické společnosti, která tuto skupinu antibiotik uvádí na trh, uznal potřebu zlepšit informace o riziku těchto léčivých přípravků v informacích o přípravku, a zejména v příbalových informacích.

Návrhy

- Omezit používání chinolonu a fluorochinolonu na situace, kdy neexistují alternativy.
- Zlepšit vzdělávání zdravotnických pracovníků (včetně lékařské odborné přípravy).
- Zlepšit léčbu pacientů s nežádoucími účinky (s přihlédnutím k rozsáhlým příznakům).
- Zlepšit komunikaci týkající se toxicity chinolonu a fluorochinolonu včetně možných rizikových faktorů a přidání dalších informací do informací o přípravku včetně příbalové informace.
- Podpořit výzkum, včetně genetického výzkumu, ohledně toho, jak tyto léčivé přípravky způsobují nežádoucí účinky.
- Zohlednit, jak některé potraviny ovlivňují příznaky pacientů, zvláště pak maso ze zvířat léčených chinolony a fluorochinolony.

Další kroky

Na závěr diskuse Dr. Raine ocenila odvážná svědectví ze strany pacientů a dalších účastníků. „Více než cokoli jiného musíme obnovit řetězec důvěry,“ poznamenala a dodala, že jednou z nejtěžších záležitostí u pacientů s těmito oslabujícími příznaky je přiznávání nedostatečné váhy tomu, co zažívají.

Výbor PRAC se nyní bude zabývat všemi názory vyjádřenými na slyšení, včetně písemných návrhů, a zohlední je ve svých doporučeních ohledně používání těchto antibiotik. Tato doporučení budou zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijme stanovisko agentury. Závěrečná fáze tohoto postupu přezkoumání spočívá v tom, že Evropská komise přijme právně závazné rozhodnutí, které je platné pro všechny členské státy EU.

Agentura EMA by chtěla vyjádřit nejsrdečnější díky všem, kteří přispěli k tomuto veřejnému slyšení.

Seznam řečníků

Široká veřejnost (zástupci pacientů, pečovatelé, rodiny)

Řečník 1:

Elizabeth Carmouche, Belgie

Řečník 2:

Manex Bettan Arguinzoniz, Španělsko

Řečník 3:

Richard Cooknell, Spojené království

Řečník 4:

Markus Hamedinger, Rakousko

Řečník 5:

Miriam Knight, Podpora pro toxicitu chinolonů Spojené království

Raymond Miller, Podpora pro toxicitu chinolonů Spojené království

Geoffrey Robinson, Oběti toxicity fluorochinolonů v Evropě

Řečník 6:

Julie Le Normand, Francie

Řečník 7:

Elsa Leitã, Německo

Řečník 8:

Jaroslaw Linka, Polsko

Řečník 9:

Andrea Noya, Itálie

Řečník 10:

Joshua Sutton, Spojené království

Řečník 11:

Miriam van Staveren, Nizozemsko

Řečník 12 (spojení přes telefon):

John Crowley, Lucembursko

Řečník 13 (spojení přes telefon):

Enikő Pongrácz, Maďarsko

Farmaceutické společnosti

Řečník 14:

Leo Plouffe, Bayer AG

Zdravotníčtí pracovníci a akademická obec

Řečník 15:

Jamie Wilkinson, Farmaceutická skupina Evropské unie (PGEU)

Řečník 16:

Graham Bothamley, Evropská společnost pro respirační onemocnění (ERS)

Řečník 17:

Mary McCarthy, Evropská unie praktických lékařů (UEMO)

Řečník 18:

Neal L Millar, Institut pro infekce, imunitu a záněty, Univerzita v Glasgowě, Spojené království

Řečník 19:

Ber Oomen, Evropské organizace odborných zdravotních sester (ESNO)

Řečník 20:

Paul Tulkens, Výzkumný ústav léčiv v Louvainu, Belgie

Řečník 21:

Florian Wagenlehner, Evropské urologická společnost (EAU)

Další intervence

Vzhledem k časovým možnostem vyzvala předsedkyně publikum ke sdílení dalších komentářů. Komentáře poskytli Stephanie Fowler, Elizabeth Pyne (jménem svého syna), Deborah Kinrade a David Morison.

Nigel Stacey poskytl připomínky po zastavení natáčení videa. Hovořil o nutnosti zlepšit příbalové letáky s cílem zohlednit ty, kteří nemusí být schopni textu porozumět.

Poznámky

1. Právním základem veřejných slyšení je článek 107j směrnice 2001/83/ES [o farmakovigilančních právních předpisech](#), který umožňuje výboru PRAC uspořádat veřejná slyšení pro přezkumy bezpečnosti prováděné výborem podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a článků 31 nebo 107i směrnice 2001/83/ES.
2. Veřejná slyšení se konají na základě individuálních případů, kdy výbor rozhodne, že kromě dalších kanálů zapojení zúčastněných stran, jako jsou návrhy zúčastněných stran nebo účast pacientů a zdravotnických pracovníků na zasedáních odborníků, bude mít získání stanovisek veřejnosti přidanou hodnotu k jeho přezkumu.
3. Veřejná slyšení jsou vedena podle [jednacího řádu](#) pro veřejná slyšení.
4. Více informací o probíhajícím přezkumu chinolonových a fluorochinolonových antibiotik je k dispozici na [zvláštní internetové stránce](#).
5. Více informací o práci Evropské agentury pro léčivé přípravky je k dispozici na internetové stránce: www.ema.europa.eu