



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. junij 2018
EMA/413844/2018
Evropska agencija za zdravila

Povzetek javne obravnave kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov, ki jo je organizirala Evropska agencija za zdravila

Datum obravnave: 13. junij 2018

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom

Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555

Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2018. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Ozadje

Evropska agencija za zdravila (EMA) je 13. junija 2018 organizirala javno obravnavo kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov, da bi se seznanila s stališči bolnikov in širše javnosti v zvezi z vztrajnostjo neželenih učinkov, o katerih poročajo pri tej skupini zdravil.

Kinoloni in fluorokinoloni so sintetični antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje širokega spektra bakterijskih okužb. Ta zdravila, ki so v EU na voljo od leta 1962, so že bila uporabljena za zdravljenje milijonov bolnikov z bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi ali smrtno nevarnimi okužbami in takimi, ki so odporne proti drugim zdravilom.

Danes se kinoloni in fluorokinoloni uporabljajo v EU za več kot 120 indikacij, vključno z različnimi vrstami okužb sečil, dihal, genitalij, prebavil, kože, kosti in sklepov. Zdravila iz te skupine, ki se uporabljajo najpogosteje, so ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin in ofloksacin.

Odbor EMA za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je začel pregled te skupine zdravil, potem ko so se pojavila poročila o resnih in dolgotrajnih neželenih učinkih, ki prizadenejo predvsem mišice, kite, sklepe in živčevje. Poročila vključujejo življenje spreminjajoče vrste invalidnosti in dolgotrajne bolečine. Čeprav so bili sami neželeni učinki znani že prej, ta pregled obravnava vztrajnost in dolgotrajnost neželenih učinkov ter njihov vpliv na življenje bolnikov.

Glede na resnost neželenih učinkov je Melanie Carr, vodja oddelka agencije EMA za zainteresirane strani in komunikacije, v svojem uvodnem govoru opozorila na to, da je ta javna obravnava „še posebej pomembna, ker nam omogoča, da razmislimo o vaših pogledih na tveganje, povezano s temi zdravili, in o možnostih za regulativne ukrepe v kontekstu širšega javnega zdravja“.

V obravnavi, ki je potekala v prostorih Evropske agencije za zdravila v Londonu, je osebno (ali po telefonu) sodelovalo 69 udeležencev, od tega 40 bolnikov in predstavnikov bolnikov, 14 zdravstvenih delavcev in akademikov ter 13 predstavnikov farmacevtske industrije in medijev. Številni drugi člani javnosti, ki se obravnave niso mogli udeležiti, so poslali [pisne prispevke](#), ki bodo vsi upoštevani pri pregledu.

Obravnavo je vodila predsednica odbora PRAC June Raine. Uvod v temo je pripravila poročevalka in glavna ocenjevalka odbora PRAC Eva Jirsová, medtem ko je vodja javnega udejstvovanja Evropske agencije za zdravila Juan Garcia-Burgos poskrbel za dodatna navodila.

Obravnava je bila predvajana v živo in posnetek je na voljo na [spletnem mestu Evropske agencije za zdravila](#).

Vprašanja, ki so bila zastavljena udeležencem

- Kakšno je vaše mnenje o vlogi kinolonov in fluorokinolonov pri zdravljenju okužb?
- Kakšen je vaš pogled na tveganja, povezana z uporabo kinolonov in fluorokinolonov?
- Kakšne dodatne ukrepe predlagate za izboljšanje varnosti uporabe kinolonov in fluorokinolonov?

Povzetek opisanih težav

Bolniki so po zdravljenju s kinolonskimi in fluorokinolonskimi antibiotiki opisali življenje spreminjajoče simptome, vključno z bolečinami in invalidnostjo, ki so trajali več let, pri čemer so samo nekateri

bolniki sčasoma dosegli delno izboljšanje. Poleg tega nekateri bolniki niso več zmožni delati, se ukvarjati s telesno vadbo ali aktivnimi dejavnostmi ali celo opravljati vsakodnevnih nalog, kot sta zavezovanje čevljev ali zapenjanje srajce; nekateri so ves čas v bolečinah in imajo simptome, ki prizadenejo številne mišice in kite. Težave s kitami na splošno zadevajo več kit, kar je v nasprotju s številnimi drugimi boleznimi, ki običajno prizadenejo posamezno kito. Med drugimi simptomi so motnje razpoloženja in drugi učinki na duševno zdravje ter učinki na srce. O teh neželenih učinkih so poročali bolniki, ki so zadevna zdravila jemali peroralno ali z injiciranjem, za povzročitelje naštetih učinkov pa veljajo tudi zdravila, ki se dajejo v obliki kapljic v ušesa in oči.

V številnih primerih so bili kinoloni in fluorokinoloni predpisani za zdravljenje blagih okužb ali so se uporabljali samo za preprečevanje okužb. Številni bolniki so ta zdravila jemali še naprej kljub pojavu simptomov, ne vedoč za možno povezavo z zdravili. Nekateri bolniki so poročali tudi o poslabšanju simptomov, ko so se pozneje zdravili z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAID) za lajšanje bolečin ali s steroidi.

Rdeča nit pri teh primerih je bila nevednost zdravnikov glede možnih neželenih učinkov. Številni bolniki niso bili obveščeni o tveganjih in pravijo, da jim ni nihče prisluhnil, ko so poskusili opozoriti na možno povezavo s predpisanimi zdravili. Čeprav so bili nekateri zdravniki seznanjeni s simptomi, ki prizadenejo Ahilovo kito, pa mnogi niso vedeli za druge neželene učinke, ki bi lahko bili povezani s kinoloni in fluorokinoloni, ali jih prepoznali ali poročali o njih.

Bolniki, ki od zdravstvenih delavcev niso dobili odgovorov, so se za pojasnitev svojih simptomov morali zateči k informacijam na internetu.

Glavne obravnavane težave

- Simptomi so bili življenje spreminjajoči in raznovrstni.
- Bolniki niso dobili informacij o tveganjih.
- Zdravstveni delavci na splošno niso bili seznanjeni z obsegom in resnostjo možnih simptomov, z izjemo bolezni Ahilove kite.

Bolniki soglašajo, da bi bilo treba uporabo kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov močno omejiti. Pravijo, da bi se ta zdravila smela uporabljati samo v primerih, ko je ogroženo življenje bolnika, ko ne deluje nobeno drugo zdravilo ali pri zelo resnih okužbah, potrjenih z laboratorijskimi testi. Bolniki naj bi pred zdravljenjem tudi podpisali informirano privolitev. Manjšina bolnikov se zavzema za popolno prepoved teh zdravil, medtem ko nekateri podpirajo omejitev uporabe na bolnišnice.

Bolniki pozivajo k izboljšanju prepoznavanja vzorcev toksičnosti kinolonov in fluorokinolonov (ki jih včasih imenujejo »sindrom invalidnosti, povezan s fluorokinoloni«). Bolniki pozivajo tudi k boljšemu izobraževanju zdravstvenih delavcev, vključno z medicinskim usposabljanjem, med katerim se delavci prvič srečajo s to skupino zdravil. Skoraj vsi bolniki pravijo, da se ne bi odločili za zdravljenje, če bi vedeli za obseg možnih tveganj in če bi bila ta tveganja ustrezno opisana v navodilu za uporabo.

Drugi udeleženci, vključno z zdravstvenimi strokovnjaki in akademiki, pozivajo k več raziskavam, vključno z genskimi raziskavami, za ugotavljanje natančnih mehanizmov, s katerimi zdravila povzročajo te neželene učinke, vpliva neželenih učinkov na različne skupine bolnikov in količinsko ovrednotenje splošnega obsega tveganja.

Bolniki in zdravstveni delavci opozarjajo na potrebo po učinkovitejši obravnavi bolnikov, ki imajo neželene učinke, in po združitvi strokovnega znanja z različnih področij, ki bi pomagala pri spoprijemu z raznolikimi simptomi. Poleg tega je treba bolje nadzorovati predpisovanje teh zdravil in poskrbeti za ustrezna opozorila; bolnikom, pri katerih se ti neželeni učinki pojavijo, je treba svetovati, naj nemudoma prenehajo uporabljati zdravilo, zadevno zdravilo pa se jim ne sme nikoli več predpisati. Poudarjajo tudi pomembnost mikrobnega testiranja za zagotavljanje, da se zdravila uporabljajo samo po potrebi.

Še ena obravnavana težava so bile reakcije na živila, ki bi jih bilo treba po mnenju bolnikov nadalje raziskati. Nekateri bolniki so opisali poslabšanje simptomov po uživanju nekaterih živil, vključno z mesom in ribami, in so zaskrbljeni zaradi možne izpostavljenosti kinolonom in fluorokinolonom, ki se uporabljajo za zdravljenje rejnih živali.

Nazadnje je predstavnik ene od farmacevtskih družb, ki tržijo to skupino antibiotikov, poudaril potrebo po izboljšanju informacij o tveganju teh zdravil v njihovi dokumentaciji, zlasti navodilu za uporabo.

Predlogi

- Omejitev uporabe kinolonov in fluorokinolonov na okoliščine, kjer ni drugih možnosti.
- Izboljšanje izobraževanja zdravstvenih delavcev (vključno z medicinskim usposabljanjem).
- Izboljšanje obravnave bolnikov, ki imajo neželene učinke (ob upoštevanju raznovrstnosti simptomov).
- Izboljšanje obveščanja o toksičnosti kinolonov in fluorokinolonov, vključno z možnimi dejavniki tveganja, in dopolnitev informacij o zdravilih, vključno z navodilom za uporabo.
- Spodbujanje raziskav o tem, kako zdravila povzročajo neželene učinke, vključno z genskimi raziskavami.
- Obravnava vpliva določenih živil, zlasti mesa živali, zdravljenih s kinoloni in fluorokinoloni, na simptome pri bolnikih.

Naslednji koraki

V zaključku razprave je dr. Raine pohvalila pogumna pričevanja bolnikov in drugih udeležencev. »Potrebujemo predvsem povrnitev zaupanja,« je dejala in dodala, da je za bolnike s temi izčrpavajočimi simptomi ena od najtežjih stvari, da niso deležni razumevanja za to, kar doživljajo.

Odbor PRAC bo zdaj obravnaval vsa stališča, izražena med obravnavo in v pisnih prispevkih, ter jih upošteval pri oblikovanju priporočil za uporabo teh antibiotikov. Priporočila bodo nato poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki je odgovoren za vprašanja o zdravilih za uporabo v humani medicini in bo upošteval mnenje Agencije za zdravila. V zaključni fazi postopka pregleda bo Evropska komisija sprejela pravno zavezujoč sklep, ki bo veljal v vseh državah članicah EU.

Evropska agencija za zdravila se pristrčno zahvaljuje vsem, ki so prispevali k tej javni obravnavi.

Seznam govornikov

Splošna javnost (predstavniki bolnikov, negovalci, družinski člani)

1. govornik:

Elizabeth Carmouche, Belgija

2. govornik:

Manex Bettan Arguinzoniz, Španija

3. govornik:

Richard Cooknell, Združeno kraljestvo

4. govornik:

Markus Hamedinger, Avstrija

5. govornik:

Miriam Knight, Quinolone Toxicity Support UK (spletno mesto za podporo v zvezi s toksičnostjo kinolonov)

Raymond Miller, Quinolone Toxicity Support UK (spletno mesto za podporo v zvezi s toksičnostjo kinolonov)

Geoffrey Robinson, Fluoroquinolone Toxicity Victims in Europe (skupina na Facebooku, namenjena žrtvam toksičnosti fluorokinolonov v Evropi)

6. govornik:

Julie Le Normand, Francija

7. govornik:

Elsa Leitão, Nemčija

8. govornik:

Jaroslaw Linka, Poljska

9. govornik:

Andrea Noya, Italija

10. govornik:

Joshua Sutton, Združeno kraljestvo

11. govornik:

Miriam van Staveren, Nizozemska

12. govornik (sodelovanje po telefonu):

John Crowley, Luksemburg

13. govornik (sodelovanje po telefonu):

Enikő Pongrácz, Madžarska

Farmaceutske družbe

14. govornik:

Leo Plouffe, Bayer AG

Zdravstveni delavci in akademiki

15. govornik:

Jamie Wilkinson, Farmaceutska skupina Evropske unije (PGEU)

16. govornik:

Graham Bothamley, Evropsko združenje pulmologov (ERS)

17. govornik:

Mary McCarthy, Evropska zveza splošnih zdravnikov (UEMO)

18. govornik:

Neal L. Millar, Inštitut za okužbe, imunost in vnetja, Univerza v Glasgowu, Združeno kraljestvo

19. govornik:

Ber Oomen, Evropsko združenje specialistov zdravstvene nege (ESNO)

20. govornik:

Paul Tulkens, Louvain Drug Research Institute, Belgija

21. govornik:

Florian Wagenlehner, Evropsko združenje za urologijo (EAU)

Dodatni ukrepi

Ker je čas to dopuščal, je predsednica zaprosila udeležence obravnave za dodatne pripombe. Pripombe so prispevali Stephanie Fowler, Elizabeth Pyne (ki je sodelovala v imenu svojega sina), Deborah Kinrade in David Morison.

Po ustavitvi video posnetka je posredoval pripombe še Nigel Stacey. Predlagal je izboljšavo navodila za uporabo, namenjeno tistim, ki morda ne zmorejo razumeti besedila.

Opombe

1. Pravna podlaga za javne obravnave je člen 107j Direktive 2001/83/ES o [farmakovigilančni zakonodaji](#), ki odboru PRAC daje možnost, da organizira javne obravnave za namen pregledov varnosti, ki jih Odbor izvaja skladno s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 ter člena 31 ali člena 107i Direktive 2001/83/ES.
2. Javna obravnava se organizira za vsak primer posebej, kadar odbor PRAC ugotovi, da bi preverjanje stališč javnosti prineslo dodano vrednost njegovemu pregledu poleg uporabe drugih poti vključevanja zainteresiranih strani, kot so prispevki zainteresiranih strani, ali sodelovanja bolnikov in zdravstvenih delavcev na strokovnih srečanjih.
3. Javne obravnave potekajo po [postopkovnih pravilih](#) za javne obravnave.
4. Več informacij o tekočem pregledu kinolonskih in fluorokinolonskih antibiotikov je na voljo na [ustrezni spletni strani](#).
5. Več informacij o delu Evropske agencije za zdravila je na voljo na njenem spletnem mestu: www.ema.europa.eu