

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Fluorochinolony a chinolony (dále jen „(fluoro)chinolony“) představují skupinu syntetických antibakteriálních léčiv, které se v klinické praxi používají již od roku 1961. První látky v této skupině (počínaje kyselinou nalidixovou) byly nefluorované, měly pouze úzké spektrum působení vůči gramnegativním bakteriím a později byly v klinické praxi zpravidla nahrazeny novějšími antibiotiky. Pozdější látky (počínaje norfloxacinem) mají čím dál tím více širší spektrum působení, jsou fluorované na uhlíku C-6 své základní kruhové struktury, a tudíž se nazývají fluorochinolony. Tyto látky inhibují syntézu bakteriální DNA vazbou na vnitrobuněčné enzymy topoizomerázy a vytvořením komplexů léčivý přípravek – enzym – DNA.

Tento postup přezkoumání v rámci farmakovigilance se zaměřuje na přezkum dopadu dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných známých nežádoucích účinků léčivých přípravků na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících chinolony a fluorochinolony a určených k systémovému a inhalačnímu podání a na potřebu náležitých opatření k minimalizaci rizik.

Třebaže tyto nežádoucí účinky jsou již zahrnuty do informací o přípravku pro chinolony a fluorochinolony v EU, dosud v EU nebyla systematicky hodnocena závažnost a přetrvávání těchto známých nežádoucích účinků.

Výbor PRAC dne 16. října 2018 přijal doporučení, které následně posoudil výbor CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC posoudil veškeré údaje předložené o léčivých přípravcích obsahujících (fluoro)chinolony týkající se dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené písemně držiteli rozhodnutí o registraci i výsledky konzultací s pracovní skupinou pro infekční onemocnění. Výbor PRAC vzal rovněž v úvahu názory organizací pacientů, pacientů, rodin a pečujících osob i názory zdravotnických pracovníků při veřejném slyšení. Výbor PRAC rovněž přezkoumal veškeré údaje předložené různými zúčastněnými stranami před veřejným slyšením i po něm.

Posouzení spontánních hlášení a rovněž údajů z literatury po uvedení přípravků na trh spolu s vyhodnocením dostupných neklinických a klinických informací týkajících se možných základních mechanismů dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně trvalých nežádoucích účinků léčivých přípravků poskytlo dostatek důkazů na podporu kauzálního vztahu mezi (fluoro)chinolony a jejich potenciálně invalidizujícími nežádoucími účinky.

Rizikové faktory spojené s výskytem hodnocených nežádoucích účinků zůstávají jedním z hlavních neurčených aspektů a je zapotřebí je dále zkoumat. Doporučuje se, aby příslušné zainteresované strany, včetně akademické obce a držitelů rozhodnutí o registraci, provedly další výzkum za účelem další charakterizace těchto invalidizujících nežádoucích účinků. Výzkum se má zaměřit na aktuálně chybějící údaje a nejasnosti v poznatcích, včetně mimo jiné rizikových faktorů spojených s těmito konkrétními nežádoucími účinky, léčby těchto nežádoucích účinků, identifikace možných biomarkerů pro predikci těchto nežádoucích účinků a základních mechanismů účinku, které by mohly vést k příslušným nežádoucím účinkům.

(Fluoro)chinolony byly v EU schváleny v řadě různých indikací – více než stovce indikací různého členění. Pro účely tohoto přezkumu byly indikace rozděleny do skupin označených nadpisem / zastřešujícím výrazem, přičemž se vzaly v úvahu všechny dostupné údaje, zejména dopad

dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků na poměr přínosů a rizik u těchto indikací:

- Kategorie 1: Nově zjištěná povaha obav o bezpečnost nevede k podstatné změně stávajícího poměru přínosů a rizik a nevyžaduje změnu indikace.
- Kategorie 2: Nově zjištěná obava o bezpečnost vyžaduje omezení použití (fluoro)chinolonů u těchto indikací.
- Kategorie 3: Nově zjištěná obava o bezpečnost mění poměr přínosů a rizik na nepříznivý a tyto indikace je třeba odstranit.
- Kategorie 4: Indikace se považují za příliš široké s ohledem na dostupné důkazy a vzhledem k některým (dílčím) indikacím uvedeným v kategoriích 1, 2 nebo 3 výše. Tyto indikace je nutné pozměnit. U dalších indikací se zjistilo, že jsou nesprávně formulovány z hlediska lékařské terminologie. Je třeba je odstranit nebo nahradit správnou lékařskou terminologií.

### **Kategorie 1: žádná změna indikací**

U indikací z kategorie 1 se má za to, že nově zjištěná obava o bezpečnost (dlouhodobé, invalidizující a potenciálně nevratné nežádoucí účinky léčivých přípravků) má omezený dopad na poměr přínosů a rizik všech přípravků obsahujících chinolony/fluorochinolony. Poměr přínosů a rizik zůstává příznivý a jeho relativní změna nevyžaduje žádnou úpravu indikace.

**Tabulka 1 – indikace kategorie 1: žádná změna indikací**

<b>Nadpis indikace</b>
Komplikované infekce močových cest / pyelonefritida
Prostatitida, epididymoorchitida
Uretritida a cervicitida
Infekce pohlavních cest / gynekologické infekce
Chronické plicní infekce způsobené bakterií <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dospělých pacientů s cystickou fibrózou
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy nebo u bronchiektázie
Komunitní pneumonie
Pneumonie způsobená gramnegativními bakteriemi
Tuberkulóza
Chronická sinusitida
Maligní otitis externa
Chronická hnisavá otitis media
Komplikované infekce kůže a podkoží / Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
Gastrointestinální infekce
Kostní a kloubní infekce
Intraabdominální infekce
Profylaxe invazivních infekcí způsobených bakterií <i>Neisseria meningitidis</i>
Plicní (inhalační) antrax (profylaxe po expozici a kurativní léčba)
Infekce u imunokompromitovaných pacientů

U indikací spadajících do této kategorie 1 výbor PRAC usoudil, že jejich přínos převyšuje rizika, zejména zjištěné riziko výskytu dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků. Je tomu tak s ohledem na závažnost cílových onemocnění, jejich možné závažné komplikace včetně prevence projevů nevratných anatomických nebo funkčních lézí, příznivou tkáňovou distribucí (fluoro)chinolonů a specifitu patogenu spadajícího do mikrobiologického spektra fluoro(chinolonů).

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že tyto indikace je třeba zachovat.

U pefloxacinu však výbor PRAC usoudil, že některé z indikací uvedených výše v tabulce 1 je třeba omezit takto:

- Chronická sinusitida

Rinosinusitida je skupina poruch charakterizovaných zánětem sliznice nosu a vedlejších dutin nosních. Chronická sinusitida je způsobena převážně těmito patogeny: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobní bakterie a *Chlamydia spp.* Vzhledem k nedostatečné citlivosti pneumokoků na pefloxacin a potenciálním rizikům dospěl výbor PRAC k závěru, že použití pefloxacinu při léčbě akutních exacerbací chronické sinusitidy je třeba omezit na pacienty, u nichž se použití jiných antibakteriálních léčiv k léčbě těchto infekcí považuje za nevhodné (poslední linie léčby).

- Intraabdominální infekce

Vzhledem k nedostatečnému pokrytí patogenů podílejících se na těchto infekcích dospěl výbor PRAC k závěru, že použití pefloxacinu je třeba omezit na pacienty, u nichž se použití jiných antibakteriálních léčiv k léčbě těchto infekcí považuje za nevhodné (poslední linie léčby).

V případě pefloxacinu výbor PRAC navíc usoudil, že některé z indikací uvedených výše v tabulce 1 je třeba odstranit, jak je uvedeno níže:

#### Pefloxacin

- Akutní a chronická prostatitida včetně těžkých forem

Má se za to, že úloha pefloxacinu při léčbě bakteriální prostatitidy není prokázána. V případě atypických sexuálně přenosných patogenů, jako je *Mycoplasma hominis* a *Chlamydia trachomatis* nebo *Ureaplasma urealyticum*, je antimikrobiální aktivita pefloxacinu nízká (Gonzales a Henwood, 1989). Kromě toho dostupné údaje dokládají nízkou antimikrobiální aktivitu pefloxacinu vůči *Pseudomonas* (King a Phillips, 1986) a nejsou k dispozici žádné aktualizované údaje o citlivosti na pefloxacin, neboť Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) nedefinoval klinické hraniční hodnoty pro pefloxacin ([http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ciprofloxacin\\_rationale\\_1.9.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf)). Stávající role pefloxacinu při léčbě bakteriální prostatitidy a přínos podávání pefloxacinu k léčbě těchto infekcí tudíž nejsou známy. Poměr přínosů a rizik pefloxacinu se proto u této indikace považuje za nepříznivý.

- Exacerbace bronchopulmonálních infekcí u cystické fibrózy.

U pacientů s cystickou fibrózou je převažujícím patogenem způsobujícím bronchopulmonální infekce *Pseudomonas aeruginosa*. Druhy rodu *Streptococcus* mají pouze střední citlivost na pefloxacin, s hodnotami MIC<sub>90</sub> v rozmezí od 3,1 do 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). Nízká antimikrobiální aktivita pefloxacinu vůči patogenu specifickému pro tuto indikaci zabraňuje jeho použití v této indikaci, neboť existuje vysoké riziko nedostatečného pokrytí a rozvoje rezistence. Má se za to, že stávající úloha pefloxacinu při léčbě v této indikaci není prokázána. Poměr přínosů a rizik pefloxacinu se proto u této indikace považuje za nepříznivý.

- Akutní nekomplikovaná pyelonefritida

Patogeny spojené s pyelonefritidou zahrnují hlavně *E. coli* (75–95 %), přičemž příležitostně se vyskytují i jiné druhy *Enterobacteriaceae*, jako je *P. mirabilis* a *K. pneumoniae* a *Staphylococci*. Nejsou k dispozici žádné aktualizované údaje (např. pokud jde o stávající prevalenci rezistence *Enterobacterales* a jiných gramnegativních bakterií) ohledně antimikrobiální aktivity pefloxacinu, neboť výbor EUCAST nedefinoval žádné klinické hraniční hodnoty.

Antimikrobiální aktivita pefloxacinu vůči příslušným bakteriálním kmenům v této indikaci je nízká (Hoogkamp-Korstanje, 1997). Kromě toho se pefloxacin vylučuje močí v nízké míře (34 % dávky pefloxacinu včetně jeho aktivního metabolitu norfloxacinu) (Naber, 2001). Poměr přínosů a rizik použití pefloxacinu v této indikaci je proto nepříznivý.

- Maligní otitis externa

Maligní otitis externa, rovněž známá jako nekrotizující otitis externa, je těžká invazivní bakteriální infekce, která postihuje zevní zvukovod a bázi lební. Téměř 95 % případů maligní otitis externa hlášených v literatuře se připisuje patogenu *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo a kol., 2012). Je třeba poznamenat, že pefloxacin má nízkou antimikrobiální aktivitu vůči patogenu *P. aeruginosa*, jeho přínos je tudíž velmi omezen. Poměr přínosů a rizik použití pefloxacinu v této indikaci je proto nepříznivý.

## **Kategorie 2: indikace, které mají být omezeny**

U indikací spadajících do kategorie 2 se poměr přínosů a rizik považuje za ovlivněný výše zmiňovanou obavou o bezpečnost s ohledem na přínosy (fluoro)chinolonů u dotčených onemocnění a rovněž na omezenou závažnost některých těchto stavů. Použití u těchto indikací je tudíž zapotřebí omezit.

Tabulka 2 – indikace kategorie 2

Nadpis indikace
<p><b>Nekomplikovaná cystitida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoduchá nekomplikovaná akutní cystitida,</li> <li>• akutní cystitida u žen,</li> <li>• jednoduchá nekomplikovaná akutní cystitida u premenopauzálních dospělých žen,</li> <li>• rekurentní cystitida u žen,</li> <li>• akutní nekomplikovaná infekce dolních cest močových (jednoduchá cystitida).</li> </ul>
<p><b>Akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci včetně chronické bronchitidy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci včetně chronické bronchitidy,</li> <li>• akutní exacerbace chronické bronchitidy,</li> <li>• exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci.</li> </ul>
<p><b>Akutní bakteriální sinusitida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akutní sinusitida,</li> <li>• akutní bakteriální sinusitida.</li> </ul>
<b>Akutní otitis media</b>

U těchto indikací se mají léčivé přípravky obsahující (fluoro)chinolony používat, pouze pokud se použití jiných antibakteriálních léčiv běžně doporučovaných pro léčbu těchto infekcí považuje za nevhodné.

Doporučení omezení použití na poslední linii léčby je založeno na těchto skutečnostech:

### ***Nekomplikovaná cystitida***

Z přezkumu dostupných vědeckých údajů vyplývá, že případy nekomplikované cystitidy byly často popisovány jako spontánně odeznívající. Nedávná studie (Gágyor a kol., 2015) prokázala, že dvě třetiny žen s nekomplikovanou infekcí močových cest léčenou ibuprofenem se zotavily bez jakýchkoli antibiotik. Zjistilo se však, že nedostatečná úleva od příznaků a riziko komplikací (konkrétně pyelonefritidy) je vyšší ve skupině neléčené antibiotiky. Revidované evropské pokyny se možností neantibakteriální léčby infekcí močových cest nezabývají. Nevhodné použití (fluoro)chinolonů je spojeno s rychle rostoucí bakteriální rezistencí vůči těmto léčivům (*Výbor pro infekční onemocnění, 2006; Murray a Baltimore, 2007*).

Má se za to, že nekomplikovaná cystitida představuje nezávažnou, život neohrožující indikaci, u níž potenciální riziko převyšuje přínos použití (fluoro)chinolonů jakožto léčby první linie. Poměr přínosů a rizik u indikace nekomplikované cystitidy se proto považuje za změněný a (fluoro)chinolony se mají používat pouze u pacientů, kteří nemají jiné možnosti léčby.

### ***Akutní exacerbace chronické bronchitidy a chronické obstrukční plicní nemoci***

Při zvážení údajů o účinnosti, rizika rozvoje rezistence a profilu rizik (fluoro)chinolonů spolu s novým rizikem dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků se má za to, že poměr přínosů a rizik zůstává nezměněn pouze u závažných epizod akutní exacerbace chronické bronchitidy a chronické obstrukční plicní nemoci nebo v případě, kdy jiné možnosti léčby nejsou účinné nebo tolerovatelné. Použití (fluoro)chinolonů není opodstatněné u mírných až středně závažných epizod s alternativními možnostmi léčby.

Celkově se poměr přínosů a rizik u indikace akutní exacerbace chronické bronchitidy a chronické obstrukční plicní nemoci považuje za příznivý pouze u pacientů, kteří nemají jiné možnosti léčby.

### ***Akutní bakteriální rinosinitida***

Akutní bakteriální rinosinitida je obecně nezávažná infekce spojená s vysokou mírou spontánního vyléčení (90 %). Přibližně 80 % případů rinosinitidy v klinické praxi je virového původu a pouze zanedbatelná část těchto případů (tj. 0,5–2 %) se rozvine v bakteriální infekci (*Gwaltney, 1996*).

Vzhledem k vysoké míře úspěšnosti u placebem léčených pacientů a ve většině případů mírné závažnosti sinusitidy je třeba přínos antibiotik pečlivě zvážit oproti výskytu nežádoucích účinků a potenciálnímu riziku selekce rezistence.

Vzhledem k riziku spojenému s použitím (fluoro)chinolonů, včetně rizika dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně trvalých nežádoucích účinků, se mají (fluoro)chinolony používat, pouze pokud se použití antibakteriálních léčiv běžně doporučovaných pro počáteční léčbu akutní bakteriální rinosinitidy považuje za nevhodné.

### ***Akutní otitis media***

Akutní otitis media se považuje za polymikrobiální onemocnění, které má vícero příčin a které se obvykle objevuje jako komplikace virové infekce horních dýchacích cest (Marom a kol., 2012). Vzhledem k tomu, že se jedná o jednu z nejčastějších dětských nemocí, lze akutní otitis media s její mírou spontánního vyléčení převyšující 80 % považovat za nezávažnou a ve většině případů spontánně

odeznívající infekci. Léčba (fluoro)chinolony by mohla být přínosná u pacientů s rekurentními a/nebo nereagujícími případy akutní otitis media způsobenými multirezistentními etiologickými agens, u kterých je pravděpodobné, že jiná běžná antibiotika nebudou účinná.

Vzhledem k riziku spojenému s použitím (fluoro)chinolonů, včetně rizika dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně trvalých nežádoucích účinků, se celkový poměr přínosů a rizik u indikace otitis media (akutní) změnil, přičemž (fluoro)chinolony se mají používat pouze u pacientů, kteří nemají jinou možnost léčby.

### **Kategorie 3: odstranění indikací**

Poměr přínosů a rizik indikací spadajících do kategorie 3 se považuje za nepříznivý vzhledem k výše uvedené obavě o bezpečnost a s ohledem na omezené přínosy (fluoro)chinolonů u dotčených onemocnění.

**Tabulka 3 – indikace kategorie 3**

Nadpis indikace
<b>Faryngitida-tonzilitida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• faryngitida,</li> <li>• tonzilitida.</li> </ul>
<b>Laryngitida</b>
<b>Akutní bronchitida</b>
<b>Profylaxe cestovatelského průjmu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profylaxe infekční gastroenteritidy (cestovatelský průjem),</li> <li>• prevence cestovatelského průjmu.</li> </ul>
<b>Předoperační přípravy v případě chronické cholesteatomatózní otitis a chronické otitis šířící se do kosti</b>
<b>Septikemie</b>
<b>Selektivní dekontaminace gastrointestinálního traktu u pacientů s kompromitovaným imunitním systémem</b>
<b>Prevence exacerbací u žen s rekurentními infekcemi močových cest</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profylaxe časté, rekurentní infekce močových cest,</li> <li>• dlouhodobá profylaxe rekurentních infekcí močových cest,</li> <li>• profylaxe často se opakujících infekcí močových cest,</li> <li>• prevence systémových infekcí močových cest,</li> <li>• profylaxe systémových infekcí močových cest.</li> </ul>
<b>Prevence infekce u chirurgických zákroků</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profylaxe po operacích nebo zákrocích v močopohlavním systému, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ profylaxe po operacích nebo zákrocích v močopohlavním systému,</li> <li>○ profylaxe rekurentních infekcí močových cest po transuretrálním chirurgickém zákroku nebo transrektální biopsii prostaty.</li> </ul> </li> </ul>

<b>Nadpis indikace</b>
<b>Vaginální infekce</b>
<b>Meningitida</b>
<b>Infekce mozkomíšního moku</b>
<b>Endokarditida</b>
<b>Nozokomiální pneumonie</b>
<b>Otitis externa</b>

U těchto indikací je doporučení odstranit indikaci založeno na těchto skutečnostech:

### **Faryngitida-tonzilitida**

Na základě dostupných údajů je přibližně 90 % případů faryngitidy a 70 % případů tonzilitidy u dospělých a dětí virového původu (Zoorob a kol., 2012). Pokud jde o případy faryngitidy bakteriálního původu, je nejčastějším patogenem způsobujícím akutní bakteriální faryngitidu *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)chinolony dostatečně nepokrývají spektrum patogenů, které jsou běžně zjištěny u pacientů s faryngitidou a/nebo tonzilitidou. Navíc je třeba vzít v úvahu rostoucí rezistenci vůči (fluoro)chinolonům a možnost invalidizujících nežádoucích účinků u tohoto většinou nezávažného onemocnění. Poměr přínosů a rizik použití (fluoro)chinolonů u faryngitidy a/nebo tonzilitidy bakteriálního původu se proto považuje za nepříznivý.

### **Laryngitida**

Infekční laryngitida je většinou virové onemocnění, které odezní samo (způsobené virem parainfluenzy, rhinovirem, virem chřipky a adenovirem) a které nereaguje na antibiotickou léčbu (Higgins, 1974). Vezmou-li se v úvahu převažující virové příčiny laryngitidy, skutečnost, že většinou odezní sama, rostoucí rezistence běžných mikroorganismů vůči (fluoro)chinolonům a zjištěné riziko výskytu dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků, považuje se poměr přínosů a rizik použití (fluoro)chinolonů u laryngitidy za nepříznivý.

### **Akutní bronchitida**

Většina bronchiálních infekcí je zpravidla virového původu. U až 45 % pacientů byly ze vzorků sputa izolovány patogeny *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catharralis* (McFarlane a kol., 1993), jejich úlohu je však obtížné rozlišit vzhledem k potenciální orofaryngeální kolonizaci u zdravých jedinců (Laurenzi a kol., 1961; Smith a Lockwood, 1986).

Na základě stávajících důkazů a dle evropských pokynů (Woodhead a kol., 2005, 2011) je přínos použití antibiotik při akutní bronchitidě u jinak zdravých jedinců poměrně malý.

Vezme-li se v úvahu často virový původ akutní bronchitidy, skutečnost, že většinou odezní sama, rostoucí rezistence běžných mikroorganismů vůči (fluoro)chinolonům a potenciální riziko invalidizujících nežádoucích účinků, považuje se poměr přínosů a rizik použití (fluoro)chinolonů u akutní bronchitidy za nepříznivý.



### **Profylaxe cestovatelského průjmu**

Většina případů cestovatelského průjmu odezní spontánně sama během 3–5 dnů. U většiny cestovatelů se antibiotická profylaxe nedoporučuje (CDC 2017; Hill a kol., 2006; Kanadská agentura pro veřejné zdraví, 2015; Riddle a kol., 2016). Na základě vyhodnocení dostupných pokynů a stanovisek je třeba profylaxi cestovatelského průjmu omezit pouze na vysoce rizikové krátkodobé cestovatele.

Na základě rostoucí rezistence patogenních mikroorganismů vůči (fluoro)chinolonům, souvislosti (fluoro)chinolonů s průjmem spojeným s patogenem *C. difficile*, jejich dalších dobře známých rizik vedle rizika vzácných, nicméně přetrvávajících a invalidizujících nežádoucích účinků se poměr přínosů a rizik (fluoro)chinolonů při profylaxi cestovatelského průjmu považuje za nepříznivý.

### **Předoperační přípravy v případě chronické cholesteatomatózní otitis a chronické otitis šířící se do kosti**

Přínos profylaxe systémovými antibiotiky obecně u čisté/kontaminované rány z ušní operace v současnosti není dostatečně opodstatněn a výhoda takové profylaxe oproti lokálním antibiotikům není prokázána. Vždy se musí vzít v úvahu problémy spojené s použitím (fluoro)chinolonů při chirurgické profylaxi, včetně rozvoje a šíření rezistentních patogenů a výskytu nežádoucích účinků způsobených (fluoro)chinolony, včetně rizika potenciálně invalidizujících nežádoucích účinků. Výbor PRAC zvážil výše uvedené skutečnosti a dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik (fluoro)chinolonů v rámci předoperační přípravy v případě chronické cholesteatomatózní otitis a chronické otitis šířící se do kosti je nepříznivý.

### **Septikemie**

Septikemie je závažné a život ohrožující onemocnění spojené s vysokou mortalitou. Celkově je septikemie nespecifická a obvykle se jedná o sekundární stav (následek) k primární infekci. Léčbu je nutné zaměřit na primární infekci s přihlédnutím k farmakokinetickým/farmakodynamickým charakteristikám léčby a místu infekce. Septikemie proto není přijatelná jako samostatná indikace dle příslušného pokynu (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Indikaci septikemie je proto nutné odstranit.

Jak bylo uvedeno, poměr přínosů a rizik použití (fluoro)chinolonů u septikemie se považuje za nepříznivý a indikaci je třeba odstranit.

### **Selektivní dekontaminace gastrointestinálního traktu u pacientů s kompromitovaným imunitním systémem**

Pokud jde o indikaci „Selektivní dekontaminace gastrointestinálního traktu u pacientů s kompromitovaným imunitním systémem“, je přínos použití (fluoro)chinolonů výrazně omezený. Výbor PRAC skutečně nebyl schopen nalézt jakékoli spolehlivé důkazy o účinnosti použití (fluoro)chinolonů v této indikaci. Na základě chybějících vědeckých důkazů o účinnosti a na základě doporučení pracovní skupiny pro infekční onemocnění se poměr přínosů a rizik použití (fluoro)chinolonů při „selektivní dekontaminaci gastrointestinálního traktu u pacientů s kompromitovaným imunitním systémem“ považuje za nepříznivý.

### **Prevence exacerbací u žen s rekurentními infekcemi močových cest**

Rekurentní infekce močových cest jsou mezi mladými, zdravými ženami časté, i když mají obecně anatomicky i fyziologicky normální močové cesty (Hooton, 2001).

Dle pokynů Evropské urologické asociace (EAU) (Bonkat a kol., 2017) zahrnuje prevence nekomplikovaných rekurentních infekcí močových cest poradenství a změny chování. Antimikrobiální profylaxi lze podávat teprve poté, co bylo vyzkoušeno poradenství a změna chování a neantimikrobiální opatření nebyla úspěšná. Vezme-li se v úvahu riziko dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně

nevratných nežádoucích účinků, považuje se poměr přínosů a rizik (fluoro)chinolonů v indikaci prevence exacerbací u žen s rekurentní infekcí močových cest za nepříznivý.

### **Prevence infekce u chirurgických zákroků**

Antibiotika s širším spektrem se nemají používat pro periprocedurální profylaxi nebo pouze obezřetně v pečlivě vybraných případech (Pokyny Evropské urologické asociace (EAU) z roku 2015 týkající se urologických infekcí). V ideálním případě se k periprocedurální profylaxi nemá používat přípravek, který může být nutný k léčbě infekcí. Kromě toho pefloxacin a jiné chinolony mají stejné profily rezistence, což činí pefloxacin nevhodným k použití při periprocedurální profylaxi. Vezme-li se v úvahu profil vysoké rezistence vůči pefloxacinu, možný rozvoj křížové rezistence vůči jiným chinolonům a nově zjištěné riziko dlouhodobých a potenciálně invalidizujících nežádoucích účinků, převyšují rizika použití pefloxacinu jeho přínosy. U této indikace tedy rizika převyšují přínosy a tuto indikaci je třeba odstranit.

### **Vaginální infekce**

*Streptococci* skupiny B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis* jsou organismy nejčastěji spojované a aerobní vaginitidou (Rampersaud a kol., 2012). Vaginální infekce vyžaduje léčbu založenou na mikroskopických nálezech a k nejlepším výsledkům může vést kombinovaná lokální léčba kterýmikoli z těchto přípravků: antibiotika (infekční složka), steroidy (zánětlivá složka) a/nebo estrogen (atrofická složka). Pokud je na mikroskopickém nálezu nebo při kultivaci přítomna *Candida*, musí se nejprve vyzkoušet antimykotika, aby se zjistilo, zda je ještě nutná další léčba. Výplach vagíny jodovaným povidonem může vést k rychlé úlevě od příznaků, nezajišťuje však dlouhodobé vyléčení bakteriální zátěže. Nejvhodnějšími lokálně podávanými antibiotiky jsou pokud možno taková, která se nevstřebávají a mají široké spektrum, zejména zahrnující střevní grampozitivní a gramnegativní aeroby, jako je kanamycin. Pozdější kolonizace jsou časté, zánětlivé infekce jsou však vzácné. Použití perorálních antibiotik u žen s vaginální infekcí se nedoporučuje (Donders a kol., 2015; Wang a kol., 2016).

(Fluoro)chinolony se někdy doporučují k počáteční léčbě závažných a/nebo komplikovaných případů aerobní vaginitidy (tj. ke kontrole akutních příznaků v závažných případech, jako je stafylokoková nebo makulární streptokoková vaginitida). Na základě údajů o účinnosti, stávajících léčebných pokynů, známých rizik spojených s použitím (fluoro)chinolonů, včetně invalidizujících nežádoucích účinků, výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik (fluoro)chinolonů je u vaginitidy nepříznivý.

### **Meningitida**

V EU je indikace meningitidy schválena pouze u pefloxacinu. (Fluoro)chinolony nebyly rozsáhle zkoumány, pokud jde o léčbu akutní bakteriální meningitidy, a proto jsou k dispozici pouze skrovné údaje ohledně použití pefloxacinu u pacientů s meningitidou, což neumožňuje prokázat účinnost.

Vezme-li se v úvahu potenciálně nedostatečné pokrytí patogenů zodpovědných za meningitidu pefloxacinem a rizika spojená s nevhodnou léčbou meningitidy, považuje se celkový poměr přínosů a rizik u této indikace za nepříznivý, a tudíž je třeba ji odstranit.

### **Infekce mozkomíšního moku**

Nejsou k dispozici žádné údaje k prokázání účinnosti v těchto klinických podmínkách. Výbor PRAC dále usoudil, že terminologie „*Infekce mozkomíšního moku*“ je z lékařského hlediska nesprávná. Poměr přínosů a rizik je tudíž nepříznivý a tuto indikaci je třeba odstranit.

### **Endokarditida**

V EU je indikace endokarditidy schválena výhradně u pefloxacinu. Infekční endokarditida je závažné a život ohrožující onemocnění spojené s vysokou mortalitou. Typické mikroorganismy, které mohou způsobit infekční endokarditidu, zahrnují *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, bakterie skupiny

HACEK, *Staphylococcus aureus* nebo *enterococci*. Po přezkoumání dostupných údajů, převážně založených na zvířecích modelech (Giamarellou H. a kol., 1989), nelze účinnost pefloxacinu prokázat.

Vezme-li se v úvahu potenciálně nedostatečné pokrytí patogenů zodpovědných za endokarditidu pefloxacinem a rizika spojená s nevhodnou léčbou endokarditidy, považuje se poměr přínosů a rizik u této indikace za nepříznivý.

#### **Nozokomiální pneumonie**

Nedostatečný antimikrobiální účinek pefloxacinu vůči patogenu *Pseudomonas aeruginosa* vylučuje jeho použití při nozokomiální pneumonii, kde je *P. aeruginosa* častým patogenem. Dále je působení ofloxacinu vůči příslušným patogenům příliš omezené na to, aby opodstatňovalo použití při nozokomiální pneumonii. U těchto infekcí je třeba očekávat komplikovaný průběh a rovněž vysokou míru rezistentních patogenů. Celkový poměr přínosů a rizik u této indikace se proto považuje za nepříznivý.

#### **Otitis externa**

Akutní otitis externa je celulitida kůže a podkoží zevního zvukovodu s akutním zánětem a proměnlivým otokem. Ve většině případů je otitis externa způsobena bakteriální infekcí (Dibb, 1991; Rosenfeld a kol., 2014), nicméně je třeba vzít v úvahu i jiná příčinná agens, například mykotickou infekci nebo neinfekční dermatologické procesy. V případě bakteriální otitis externa jsou hlavními častými příčinnými patogeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*, které se často vyskytují jako polymikrobiální infekce (Dibb, 1991; Clark a kol., 1997). Třebaže účinnost lokální antibakteriální léčby byla potvrzena v klinických studiích, je použití systémové terapie sporné (Freedman, 1978; Yelland, 1993; Cannon, 1970) a je třeba jej omezit na perzistentní otitis externa nebo lokální či systémové rozšíření infekce (Sander, 2001). Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se poměr přínosů a rizik u této indikace považuje za nepříznivý.

### **Kategorie 4: přeformulování indikací dle stávajících lékařských poznatků**

Indikace v této kategorii se pozměňují (viz příloha III), neboť jsou buď:

- 1) příliš široké a zahrnují příliš mnoho lékařských jednotek z hlediska vědeckých důkazů, které jsou k dispozici pro posouzení poměru přínosů a rizik (fluoro)chinolonů, s ohledem na *Pokyny pro hodnocení léčivých přípravků určených k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*, a vzhledem k (dílčím) indikacím zmiňovaným v kategoriích 1, 2 nebo 3 výše. Proto je zapotřebí tyto široké indikace pozměnit;
- 2) nebo je jejich terminologie z lékařského hlediska nesprávná.

**Tabulka 4 – indikace kategorie 4, které se považují za příliš široké**

Nadpis indikace
Infekce ledvin, močových cest a pohlavních orgánů
Infekce močových cest
Respirační infekce
Pneumonie
ORL infekce
Infekce kůže a měkkých tkání
Infekce pohlavních cest
Gynekologické infekce

**Tabulka 5 – indikace kategorie 4, které se mají přeformulovat dle správné lékařské terminologie**

<b>Indikace</b>
Infekce trávicího systému a žlučových
Prevence infekce u chirurgických zákroků
Profylaxe systémových infekcí močových cest
Prevence systémových infekcí močových cest

Podrobné změny / přeformulování indikací kategorie 4 zmiňovaných v tabulkách 4 a 5 výše jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP.

Kromě změn výše uvedených indikací doporučil výbor PRAC další změny v informacích o přípravku včetně dalších upozornění a opatření pro použití týkajících se dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků.

Výbor PRAC rovněž doporučil pozastavení registrace těchto léčiv obsahujících chinolony: kyselina nalidixová, kyselina pipemidová, cinoxacin a flumechin. Poměr přínosů a rizik těchto čtyř látek (kyselina pipemidová, kyselina nalidixová, flumechin a cinoxacin) se považuje za nepříznivý. Vzhledem k jejich chemické struktuře a souvisejícímu farmakodynamickému a farmakokinetickému profilu (velmi úzké rozmezí antibakteriální aktivity, vysoké minimální inhibiční koncentrace) a na základě stávajících dostupných údajů je jejich přínos vskutku omezený. Rovněž se upozorňuje na skutečnost, že tyto látky nejsou zmiňovány v žádných klinických pokynech a jejich místo v možnostech léčby močových/genitálních/gastrointestinálních infekcí již není opodstatněno. Při zvážení jejich omezeného přínosu a s ohledem na celkové riziko spojené s použitím těchto léčivých přípravků včetně rizika dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků je poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků nepříznivý. Pokud by chtěl držitel rozhodnutí o registraci toto pozastavení zrušit, měl by předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik těchto léčivých přípravků. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli odůvodnit doporučené dávkování a zvážit vhodné farmakokinetické/farmakodynamické údaje na podporu dané indikace.

Byly odsouhlaseny zásadní prvky přímé komunikace se zdravotnickými pracovníky i časový plán pro distribuci dopisů.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z farmakovigilančních údajů o léčivých přípravcích obsahujících látky příbuzné s chinolony a fluorochinolony k systémovému a inhalačnímu podání.
- Výbor PRAC posoudil veškeré údaje předložené o léčivých přípravcích obsahujících chinolony a fluorochinolony týkající se dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené písemně držiteli rozhodnutí o registraci i výsledky konzultací s pracovní skupinou pro infekční onemocnění. Výbor PRAC

vzal rovněž v úvahu názory organizací pacientů, pacientů, rodin a pečujících osob i názory zdravotnických pracovníků při veřejném slyšení. Výbor PRAC rovněž přezkoumal veškeré údaje předložené různými zúčastněnými stranami před veřejným slyšením i po něm.

- Výbor PRAC dospěl k závěru, že některé ze závažných nežádoucích účinků spojené s použitím chinolonů a fluorochinolonů by mohly velmi vzácně být dlouhodobé, invalidizující a potenciálně nevratné a že tato rizika představují účinek třídy léčivých přípravků.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že u pacientů se závažnou infekcí, která je citlivá vůči těmto antibiotikům, zůstávají fluorochinolony důležitou léčebnou možností navzdory velmi vzácnému riziku dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že v případě mírnějších infekcí je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Fluorochinolony by tedy měly být používány výhradně jako léčba poslední linie u pacientů, u kterých jsou jiné léčebné možnosti neúčinné nebo nejsou snášeny.
- Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že v případě mírných infekcí a/nebo infekcí, které odezní samy, nepřevyšují přínosy léčby chinolony a fluorochinolony celkové riziko související s použitím těchto léčivých přípravků včetně závažného rizika dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků.
- V důsledku toho výbor PRAC doporučil pozastavení registrace těchto léčivých přípravků obsahujících chinolony: kyselina nalidixová, kyselina pipemidová, cinoxacin a flumechin, neboť si nezachovávají žádnou indikaci s pozitivním poměrem přínosů a rizik. Pokud by chtěl držitel rozhodnutí o registraci toto pozastavení zrušit, měl by předložit vhodné vědecké důkazy k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik příslušného léčiva.
- Výbor PRAC rovněž doporučil změny v informacích o přípravku včetně indikace a dalších upozornění a opatření pro použití týkajících se dlouhodobých, invalidizujících a potenciálně nevratných nežádoucích účinků.
- Byly odsouhlaseny zásadní prvky přímé komunikace se zdravotnickými pracovníky i časový plán pro distribuci dopisů.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik těchto léčiv obsahujících fluorochinolony: pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin a rufloxacin, zůstává příznivý pod podmínkou dohodnutých změn v informacích o přípravku a dalších opatření k minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrací pro pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin a rufloxacin.

Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik těchto léčiv obsahujících chinolony: kyselina nalidixová, kyselina pipemidová, cinoxacin a flumechin, již není příznivý a jejich registrace by měla být pozastavena. Pro zrušení tohoto pozastavení výbor PRAC doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil vhodné vědecké důkazy k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik příslušného léčiva v jednotlivých indikacích.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.