

**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Οι φθοριοκινολόνες και οι κινολόνες (στο εξής «(φθοριο)κινολόνες») είναι μια κατηγορία συνθετικών αντιβακτηριακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη από το 1961. Οι παλαιότερες ουσίες αυτής της κατηγορίας (ξεκινώντας από το ναλιδιξικό οξύ) είναι μη φθοριούχες, διαθέτουν στενό φάσμα δράσης έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και έχουν γενικά αντικατασταθεί στην κλινική πράξη από νεότερης γενιάς αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά αυτά (ξεκινώντας με τη νορφλοξασίνη) διαθέτουν ολοένα ευρύτερο φάσμα δράσης. Φθοριώνονται στον C-6 άνθρακα του βασικού δακτυλίου τους, σχηματίζοντας τις αποκαλούμενες φθοριοκινολόνες. Οι συγκεκριμένες ουσίες αναστέλλουν τη σύνθεση του βακτηριακού DNA μέσω της πρόσδεσής τους στα ενδοκυττάρια ένζυμα τοποϊσομεράσης, σχηματίζοντας σύμπλοκα φαρμάκου-ενζύμου-DNA.

Η παρούσα διαδικασία παραπομπής φαρμακοεπαγρύπνησης επικεντρώνεται στην εξέταση της επίπτωσης γνωστών μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κινολόνες και φθοριοκινολόνες για συστηματική και εισπνεόμενη χρήση, καθώς και στην ανάγκη λήψης κατάλληλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Μολονότι οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες περιέχονται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος για τις κινολόνες και τις φθοριοκινολόνες που κυκλοφορούν στην ΕΕ, η σοβαρότητα και η ανθεκτικότητα των εν λόγω γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί συστηματικά στην ΕΕ.

Στις 16 Οκτωβρίου 2018, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC**

Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν (φθοριο)κινολόνες όσον αφορά την εμφάνιση μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και τα πορίσματα της διαβούλευσης με την ομάδα εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους. Επιπροσθέτως, η PRAC εξέτασε τις απόψεις των οργανώσεων ασθενών, των ασθενών, των οικογενειών και των φροντιστών, καθώς και τις απόψεις των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στο πλαίσιο δημόσιας ακρόασης. Η PRAC επανεξέτασε επίσης όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη, πριν και μετά τη δημόσια ακρόαση.

Η αξιολόγηση των δεδομένων που βασίζονται σε αυθόρμητες αναφορές και στη βιβλιογραφία, μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση των διαθέσιμων μη κλινικών και κλινικών πληροφοριών αναφορικά με τους πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς των μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών παρείχε επαρκείς αποδείξεις για τη στήριξη της αιτιώδους σχέσης μεταξύ των (φθοριο)κινολονών και των δυνητικά συνδεδόμενων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αξιολογήθηκαν συνεχίζουν να αποτελούν ένα βασικό ζήτημα που εγείρει αβεβαιότητες και, ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου. Τα συναφή ενδιαφερόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένης της ακαδημαϊκής κοινότητας και των ΚΑΚ, καλούνται να διενεργήσουν περαιτέρω έρευνα για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό των εν λόγω συνδεδόμενων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμακευτικού προϊόντος. Η έρευνα θα πρέπει να εστιάζει στα κενά γνώσης και τις

αβεβαιότητες, συμπεριλαμβάνοντας, μεταξύ άλλων, τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τις ειδικές αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες, τις θεραπείες των ανεπιθύμητων ενεργειών, τον προσδιορισμό πιθανών βιοδεικτών για την πρόβλεψη των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και τους υποκείμενους μηχανισμούς δράσης που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τις αντίστοιχες αντιδράσεις.

Οι (φθοριο)κινολόνες έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για διάφορες ενδείξεις - περισσότερες από εκατό ενδείξεις διαφορετικής διαβάθμισης. Για τους σκοπούς της παρούσας επανεξέτασης, οι ενδείξεις κατηγοριοποιούνται ανά περιγραφή/καλυπτόμενη ένδειξη, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, ιδίως την επίδραση των μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών στη σχέση οφέλους-κινδύνου για τις εν λόγω ενδείξεις:

- Κατηγορία 1: Η πρόσφατα προσδιορισθείσα φύση των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια δεν μεταβάλλει ουσιαστικά την υφιστάμενη σχέση οφέλους-κινδύνου και δεν επιβάλλεται τροποποίηση της ένδειξης.
- Κατηγορία 2: Η πρόσφατα προσδιορισθείσα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια επιβάλλει περιορισμό της χρήσης των (φθοριο)κινολονών στις συγκεκριμένες ενδείξεις.
- Κατηγορία 3: Η πρόσφατα προσδιορισθείσα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια καθιστά αρνητική τη σχέση οφέλους-κινδύνου και οι συγκεκριμένες ενδείξεις διαγράφονται.
- Κατηγορία 4: Οι ενδείξεις κρίνονται υπερβολικά ευρείες λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων στοιχείων και συνδέονται με ορισμένες από τις (υπο)ενδείξεις της κατηγορίας 1, 2 ή 3 ανωτέρω. Οι συγκεκριμένες ενδείξεις τροποποιούνται. Σε ορισμένες άλλες ενδείξεις διαπιστώθηκε εσφαλμένη διατύπωση ιατρικών όρων. Οι εν λόγω όροι διαγράφονται ή αντικαθίστανται από ακριβείς ιατρικούς όρους.

### **Κατηγορία 1: καμία τροποποίηση των ενδείξεων**

Στις ενδείξεις της κατηγορίας 1 κρίνεται ότι η πρόσφατα προσδιορισθείσα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια (μακροχρόνιες, συνδεδεμένες με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου) παρουσιάζει περιορισμένη επίπτωση στη σχέση οφέλους-κινδύνου για όλα τα προϊόντα που περιέχουν κινολόνες/ φθοριοκινολόνες. Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική και η οριακή αλλαγή της δεν επιβάλλει καμία τροποποίηση της ένδειξης.

#### **Πίνακας 1 - Ενδείξεις της κατηγορίας 1: καμία τροποποίηση των ενδείξεων**

<b>Περιγραφή ένδειξης</b>
Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις/πυελονεφρίτιδα
Προστατίδα, επιδιδυμοορχίτιδα
Ουρηθρίτιδα και τραχηλίτιδα
Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος / γυναικολογικές λοιμώξεις
Χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις οφειλόμενες στο βακτήριο <i>Pseudomonas aeruginosa</i> σε ενήλικες ασθενείς με κυστική ίνωση
Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις κατά την κυστική ίνωση ή τη βρογχιεκτασία
Πνευμονία της κοινότητας
Πνευμονία οφειλόμενη σε αρνητικά κατά Gram βακτήρια
Φυματίωση
Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα
Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα
Χρόνια μέση πυώδης ωτίτιδα
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
Γαστρεντερικές λοιμώξεις
Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων
Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Προφύλαξη διηθητικών λοιμώξεων οφειλόμενων στο βακτήριο <i>Neisseria meningitidis</i>
Πνευμονικός άνθρακας (προφύλαξη μετά την έκθεση και θεραπευτική αντιμετώπιση)
Λοίμωξη σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς

Για τις ενδείξεις που εμπίπτουν στην κατηγορία 1, η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων, ιδίως όσον αφορά τον προσδιορισθέντα κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Το εν λόγω συμπέρασμα βασίζεται στη σοβαρότητα των στοχευόμενων νοσημάτων, στις πιθανές σοβαρές επιπλοκές τους, όπου περιλαμβάνεται η πρόληψη της εμφάνισης μη αναστρέψιμων ανατομικών ή λειτουργικών βλαβών, στην ευνοϊκή ιστολογική κατανομή των (φθοριο)κινολονών και στην ειδικότητα των παθογόνων που καλύπτονται από το μικροβιολογικό φάσμα των (φθοριο)κινολονών.

Ως εκ τούτου, η PRAC αποφάνθηκε ότι οι εν λόγω ενδείξεις πρέπει να διατηρηθούν.

Ωστόσο, για την πεφλοξασίνη η PRAC έκρινε ότι ορισμένες από τις ενδείξεις που αναφέρονται στον πίνακα 1 ανωτέρω πρέπει να περιοριστούν ως εξής:

- Χρόνια παραρρινοκολπίτιδα

Η ρινοκολπίτιδα είναι μια κατηγορία διαταραχών που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου της μύτης και των παραρρινίων κόλπων. Η χρόνια παραρρινοκολπίτιδα οφείλεται κυρίως στα ακόλουθα παθογόνα: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, αναερόβια βακτήρια, και *Chlamydia spp.* Δεδομένης της μικρής ευαισθησίας του πνευμονιόκοκκου στην πεφλοξασίνη αλλά και των δυνητικών κινδύνων που συνδέονται με αυτήν, η PRAC αποφάνθηκε ότι η χρήση της πεφλοξασίνης στην αντιμετώπιση των οξέων παροξυσμών της χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς για τους οποίους η χρήση άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη (επιλογή τελευταίας γραμμής).

- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Έχοντας υπόψη την ανεπαρκή κάλυψη των παθογόνων που εμπλέκονται στις εν λόγω λοιμώξεις, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση της πεφλοξασίνης πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς για τους οποίους η χρήση άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη (επιλογή τελευταίας γραμμής).

Επιπροσθέτως, για την πεφλοξασίνη η PRAC έκρινε ότι ορισμένες από τις ενδείξεις που αναφέρονται στον πίνακα 1 ανωτέρω πρέπει να διαγραφούν ως εξής:

#### Πεφλοξασίνη

- Οξεία και χρόνια προστατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών μορφών

Ο ρόλος της πεφλοξασίνης στη θεραπεία της βακτηριακής προστατίτιδας κρίνεται ότι δεν έχει αποδειχθεί. Στην περίπτωση των άτυπων σεξουαλικά μεταδιδόμενων παθογόνων, όπως των *Mycoplasma hominis* και *Chlamydia trachomatis* ή του *Ureaplasma urealyticum*, η αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης είναι περιορισμένη (Gonzales and Henwood, 1989). Πέραν τούτου, τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν περιορισμένη αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης κατά του βακτηρίου *Pseudomonas* (King and Phillips, 1986), ενώ δεν υπάρχουν για την πεφλοξασίνη διαθέσιμα επικαιροποιημένα στοιχεία σχετικά με την ευαισθησία, διότι η ευρωπαϊκή επιτροπή δοκιμής της ευαισθησίας σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (EUCAST) δεν έχει ορίσει κλινικά όρια ευαισθησίας για την πεφλοξασίνη

([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)). Ως εκ τούτου, ο ρόλος της πεφλοξασίνης στη διαχείριση της βακτηριακής προστατίτιδας και το όφελος της χρήσης της πεφλοξασίνης στη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων δεν είναι επί του παρόντος γνωστά. Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου όσον αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται αρνητική για την πεφλοξασίνη.

- Παροξυσμοί βρογχοπνευμονικών λοιμώξεων κατά την κυστική ίνωση

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση, το επικρατέστερο παθογόνο που προκαλεί βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις είναι το *Pseudomonas aeruginosa*. Τα είδη *Streptococcus* παρουσιάζουν μέτρια ευαισθησία στην πεφλοξασίνη, οι δε τιμές MIC90 κυμαίνονται μεταξύ 3,1 και 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). Η περιορισμένη αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης κατά του ειδικού παθογόνου της ένδειξης αποκλείει τη χρήση της στη συγκεκριμένη ένδειξη διότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανεπαρκούς κάλυψης και ανάπτυξης αντοχής. Ο ρόλος της πεφλοξασίνης στη θεραπεία της συγκεκριμένης ένδειξης κρίνεται ότι δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου όσον αφορά τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται αρνητική για την πεφλοξασίνη.

- Οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα

Τα παθογόνα που συνδέονται με την πυελονεφρίτιδα συνίστανται κυρίως στα *E. coli* (75% έως 95%), και σε ορισμένα άλλα περιστασιακά είδη της οικογένειας *Enterobacteriaceae*, όπως τα *P. mirabilis* και *K. pneumoniae*, καθώς και στην οικογένεια *Staphylococci*. Δεν υπάρχουν επικαιροποιημένα δεδομένα (π.χ. σε σχέση με τον επί του παρόντος επιπολασμό της αντοχής στα εντεροβακτήρια και σε άλλα αρνητικά κατά Gram βακτήρια) αναφορικά με την αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης, διότι δεν έχουν προσδιοριστεί κλινικά όρια από την EUCAST.

Η αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης έναντι στελεχών βακτηρίων συναφών για τη συγκεκριμένη ένδειξη είναι περιορισμένη (Hoogkamp-Korstanje 1997). Επιπροσθέτως, η πεφλοξασίνη παρουσιάζει χαμηλή απέκκριση μέσω των ούρων (34% της δόσης πεφλοξασίνης συμπεριλαμβανομένου του ενεργού μεταβολίτη της, της νορφλοξασίνης) (Naber 2001). Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης της πεφλοξασίνης στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι αρνητική.

- Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα

Η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, επίσης γνώστη ως νεκρωτική εξωτερική ωτίτιδα, είναι μια σοβαρή διηθητική βακτηριακή λοίμωξη που προσβάλλει τον έξω ακουστικό πόρο και τη βάση του κρανίου. Σχεδόν το 95% των περιστατικών κακοήθους εξωτερικής ωτίτιδας που αναφέρονται στη βιβλιογραφία οφείλονται στο *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Επισημαίνεται ότι η πεφλοξασίνη παρουσιάζει μικρή αντιμικροβιακή δράση έναντι του *P. aeruginosa* και, συνεπώς, το όφελος είναι πολύ περιορισμένο. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης της πεφλοξασίνης στη συγκεκριμένη ένδειξη είναι αρνητική.

## **Κατηγορία 2: ενδείξεις προς περιορισμό**

Για τις ενδείξεις που εμπίπτουν στην κατηγορία 2, η σχέση οφέλους-κινδύνου κρίνεται ότι επηρεάζεται από την ως άνω αναφερόμενη ανησυχία για την ασφάλεια, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη των (φθοριο)κινολονών στις σχετικές νόσους και την περιορισμένη σοβαρότητα ορισμένων από τις εν λόγω παθήσεις και, ως εκ τούτου, η χρήση των (φθοριο)κινολονών στις συγκεκριμένες ενδείξεις πρέπει να περιοριστεί.

**Πίνακας 2 - Ενδείξεις κατηγορίας 2**

<b>Περιγραφή ένδειξης</b>
<b>Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Απλή μη επιπλεγμένη οξεία κυστίτιδα</li><li>• Οξεία κυστίτιδα στις γυναίκες</li><li>• Απλή μη επιπλεγμένη οξεία κυστίτιδα σε προεμμηνόπαυσιακές ενήλικες γυναίκες</li><li>• Υποτροπιάζουσα κυστίτιδα στις γυναίκες</li><li>• Οξεία μη επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (απλή κυστίτιδα)</li></ul>
<b>Οξείες εξάρσεις ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας βρογχίτιδας</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Οξείες εξάρσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας βρογχίτιδας</li><li>• Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας</li><li>• Εξάρσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας</li></ul>
<b>Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Οξεία παραρρινοκολπίτιδα</li><li>• Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα</li></ul>
<b>Οξεία μέση ωτίτιδα</b>

Για τις λοιμώξεις αυτές, οι (φθοριο)κινολόνες πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν η χορήγηση άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για τη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων κρίνεται ακατάλληλη.

Η σύσταση για τον περιορισμό της χρήσης ως επιλογή τελευταίας γραμμής βασίζεται στα παρακάτω:

### **Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα**

Βάσει της επανεξέτασης των διαθέσιμων επιστημονικών στοιχείων, τα περιστατικά της μη επιπλεγμένης κυστίτιδας περιγράφονται συχνά ως αυτοπεριοριζόμενα. Η πρόσφατη μελέτη των Gágyor et al (2015) κατέδειξε ότι τα δύο τρίτα των γυναικών με μη επιπλεγμένη ουρολοίμωξη οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ιβουπροφαίνη ανάρρωσαν χωρίς τη λήψη αντιβιοτικών. Ωστόσο, η ανεπαρκής ανακούφιση των συμπτωμάτων και ο κίνδυνος επιπλοκών (ιδίως της πυελονεφρίτιδας) παρουσιάστηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα που δεν έλαβε αντιβιοτικά. Στις αναθεωρημένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές, η μη αντιβακτηριακή αντιμετώπιση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος δεν αναφέρεται ως θεραπευτική επιλογή. Η ακατάλληλη χρήση των (φθοριο)κινολονών σχετίζεται με ταχέως αυξανόμενη βακτηριακή αντοχή στους εν λόγω παράγοντες (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007).

Κρίνεται ότι η μη επιπλεγμένη κυστίτιδα συνιστά μη σοβαρή, μη απειλητική για τη ζωή ένδειξη για την οποία ο δυνητικός κίνδυνος της χρήσης (φθοριο)κινολονών ως θεραπείας πρώτης γραμμής υπερτερεί του οφέλους. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου στην ένδειξη της μη επιπλεγμένης κυστίτιδας κρίνεται ότι έχει μεταβληθεί και ότι οι (φθοριο)κινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε ασθενείς για τους οποίους δεν υφίστανται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

### **Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας και ΧΑΠ**

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τον κίνδυνο ανάπτυξης ανοτοχής και την εικόνα κινδύνου των (φθοριο)κινολονών σε συνδυασμό με τον νέο κίνδυνο των μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεραίνεται ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητη μόνον όταν πρόκειται για σοβαρά επεισόδια οξέων εξάρσεων χρόνιας βρογχίτιδας και ΧΑΠ ή όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές δεν είναι αποτελεσματικές ή ανεκτές. Η χρήση των (φθοριο)κινολονών δεν αιτιολογείται σε ήπιας έως μέτριας έντασης επεισόδια, όταν υφίστανται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Συνολικά, η σχέση οφέλους-κινδύνου στην ένδειξη των οξέων εξάρσεων χρόνιας βρογχίτιδας και ΧΑΠ κρίνεται θετική μόνο σε ασθενείς για τους οποίους δεν υφίστανται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

### **Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα (ABS)**

Η ABS είναι σε γενικές γραμμές μια μη σοβαρή λοίμωξη που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αυτόματης ίασης (90%). Σχεδόν το 80% των περιστατικών παραρρινοκολπίτιδας που απαντούν στην κλινική πράξη είναι ιογενούς αιτιολογίας και μόνο ένα αμελητέο ποσοστό των περιστατικών αυτών (ήτοι 0,5-2%) εξελίσσεται σε βακτηριακή λοίμωξη (*Gwaltney 1996*).

Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό ποσοστό επιτυχίας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και την ήπια σοβαρότητα της παραρρινοκολπίτιδας στην πλειονότητα των περιστατικών, το όφελος των αντιβιοτικών πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου και τον δυνητικό κίνδυνο επιλογής ανθεκτικών στελεχών.

Ως εκ τούτου, δεδομένου του κινδύνου που συνδέεται με τη χρήση των (φθοριο)κινολονών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, οι (φθοριο)κινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν η χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων που συνιστώνται συνήθως για την αρχική θεραπεία των λοιμώξεων ABS κρίνεται ακατάλληλη.

### **Οξεία μέση ωτίτιδα**

Η οξεία μέση ωτίτιδα θεωρείται πολυπαραγοντική και πολυμικροβιακή νόσος, η οποία εμφανίζεται συνήθως ως επιπλοκή ιογενούς λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού (*Marom et al 2012*). Ως μία από τις συχνότερες παιδιατρικές νόσους, η οξεία μέση ωτίτιδα, λόγω του υψηλού ποσοστού αυτόματης ίασης που υπερβαίνει το 80%, μπορεί να θεωρηθεί ως μη σοβαρή και, στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτοπεριοριζόμενη νόσος. Η θεραπεία με (φθοριο)κινολόνες μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή/και μη ανταποκρινόμενη οξεία μέση ωτίτιδα οφειλόμενη στους πολυανθεκτικούς αιτιολογικούς παράγοντες, όταν τα υπόλοιπα συμβατικά αντιβιοτικά είναι πιθανόν μη αποτελεσματικά.

Ως εκ τούτου, δεδομένου του κινδύνου που συνδέεται με τη χρήση των (φθοριο)κινολονών, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μακροχρόνιων, συνδεδόμενων με αναπηρία ή δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου στην ένδειξη της (οξείας) μέσης ωτίτιδας έχει μεταβληθεί και, ως εκ τούτου, οι (φθοριο)κινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους δεν υφίστανται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

### **Κατηγορία 3: διαγραφή ενδείξεων**

Οι ενδείξεις που εμπίπτουν στην κατηγορία 3 κρίνεται ότι παρουσιάζουν αρνητική σχέση οφέλους-κινδύνου, λαμβανομένης υπόψη της ως άνω αναφερόμενης ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια και δεδομένων του περιορισμένου οφέλους των (φθοριο)κινολονών στις αντίστοιχες νόσους.

**Πίνακας 3 - Ενδείξεις κατηγορίας 3**

<b>Περιγραφή ένδειξης</b>
<b>Φαρυγγίτιδα-Αμυγδαλίτιδα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Φαρυγγίτιδα</li> <li>• Αμυγδαλίτιδα</li> </ul>
<b>Λαρυγγίτιδα</b>
<b>Οξεία βρογχίτιδα</b>
<b>Προφύλαξη της διάρροιας των ταξιδιωτών</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προφύλαξη της λοιμώδους γαστρεντερίτιδας (διάρροια των ταξιδιωτών)</li> <li>• Πρόληψη της διάρροιας των ταξιδιωτών</li> </ul>
<b>Προεγχειρητική προετοιμασία για χρόνια χολοστεατωματώδη ωτίτιδα και χρόνια ωτίτιδα με οστική συμμετοχή</b>
<b>Σηψαιμία</b>
<b>Επιλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ανοσοποιητικό σύστημα</b>
<b>Πρόληψη παροξυσμών σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προφύλαξη συχνής, υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης</li> <li>• Μακροχρόνια προφύλαξη υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης</li> <li>• Προφύλαξη συχνά επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων</li> <li>• Πρόληψη συστηματικών ουρολοιμώξεων</li> <li>• Προφύλαξη συστηματικών ουρολοιμώξεων</li> </ul>
<b>Πρόληψη λοίμωξης σε χειρουργικές επεμβάσεις</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προφύλαξη μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις στο ουρογεννητικό σύστημα <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ προφύλαξη μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις στο ουρογεννητικό σύστημα</li> <li>◦ Προφύλαξη υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης μετά από διουρηθρική χειρουργική επέμβαση ή διορθική βιοψία του προστάτη</li> </ul> </li> </ul>
<b>Κολπικές λοιμώξεις</b>
<b>Μηνιγγίτιδα</b>
<b>Λοίμωξη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού</b>
<b>Ενδοκαρδίτιδα</b>
<b>Νοσοκομειακή πνευμονία</b>
<b>Εξωτερική ωτίτιδα</b>

Για τις συγκεκριμένες ενδείξεις, η σύσταση για τη διαγραφή της ένδειξης βασίζεται στα ακόλουθα:



## **Φαρυγγίτιδα-Αμυγδαλίτιδα**

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, περίπου το 90% των περιστατικών φαρυγγίτιδας και το 70% των περιστατικών λαρυγγίτιδας στους ενήλικες και στα παιδιά είναι ιογενούς αιτιολογίας (Zoorob et al 2012). Όσον αφορά τα περιστατικά φαρυγγίτιδας βακτηριακής αιτιολογίας, το συχνότερο παθογόνο που προκαλεί οξεία φαρυγγίτιδα είναι το *Streptococcus pyogenes*.

Οι (φθοριο)κινολόνες δεν καλύπτουν επαρκώς το φάσμα των παθογόνων που ανιχνεύονται συνήθως στους ασθενείς με φαρυγγίτιδα ή/και αμυγδαλίτιδα. Επιπροσθέτως, πρέπει να ληφθεί υπόψη η αυξανόμενη αντοχή στις (φθοριο)κινολόνες και η πιθανότητα εμφάνισης συνδεόμενων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτήν την, ως επί το πλείστον, μη σοβαρή νόσο. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης (φθοριο)κινολών στη φαρυγγίτιδα και την αμυγδαλίτιδα βακτηριακής αιτιολογίας κρίνεται, ως εκ τούτου, αρνητική.

## **Λαρυγγίτιδα**

Η λοιμώδης λαρυγγίτιδα είναι ως επί το πλείστον αυτοπεριοριζόμενη ιογενής νόσος (οφειλόμενη στον ιό της παραϊνφλουέτζας, στον ρινοϊό, στον ιό της γρίπης και στον αδενοϊό), η οποία δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά (Higgins, 1974). Λαμβάνοντας υπόψη την επικρατούσα ιογενή αιτιολογία της λαρυγγίτιδας, την ως επί το πλείστον αυτοπεριοριζόμενη φύση της, την αυξανόμενη αντοχή των κοινών μικροοργανισμών στις (φθοριο)κινολόνες και τον προσδιορισθέντα κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεόμενων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης των (φθοριο)κινολών στη λαρυγγίτιδα κρίνεται αρνητική.

## **Οξεία βρογχίτιδα**

Γενικότερα, οι περισσότερες βρογχικές λοιμώξεις είναι ιογενούς αιτιολογίας. Τα παθογόνα *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catharralis* απομονώθηκαν από δείγματα πτυέλων σε ποσοστό έως και 45% των ασθενών με οξεία βρογχίτιδα (Macfarlane et al. 1993) όμως ο ρόλος τους είναι δύσκολο να διαπιστωθεί λόγω του δυνητικού στοματοφαρυγγικού αποικισμού σε υγιή άτομα (Laurenzi et al. 1961; Smith and Lockwood 1986).

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία και κατ' εφαρμογή των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων γραμμών (Woodhead et al. 2005, 2011), το όφελος της χρήσης αντιβιοτικών για την οξεία βρογχίτιδα σε κατά τα άλλα υγιή άτομα είναι μέτριο.

Λαμβάνοντας υπόψη τη συχνά ιογενή αιτιολογία της οξείας φαρυγγίτιδας, την ως επί το πλείστον αυτοπεριοριζόμενη φύση της, την αυξανόμενη αντοχή των κοινών μικροοργανισμών στις (φθοριο)κινολόνες και τον δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης συνδεόμενων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης των (φθοριο)κινολών στην οξεία βρογχίτιδα κρίνεται αρνητική.

## **Προφύλαξη της διάρροιας των ταξιδιωτών**

Τα περισσότερα περιστατικά διάρροιας των ταξιδιωτών είναι αυτοπεριοριζόμενα και υποχωρούν αυτόματα εντός 3-5 ημερών. Η προφύλαξη με αντιβιοτικά δεν συνιστάται για τους περισσότερους ταξιδιώτες (CDC 2017, Hill et al 2006, Καναδικός Οργανισμός για τη Δημόσια Υγεία, 2015, Riddle et al 2016). Βάσει της αξιολόγησης των διαθέσιμων κατευθυντήριων γραμμών και εγγράφων, η προφύλαξη της διάρροιας των ταξιδιωτών πρέπει να εφαρμόζεται αποκλειστικά σε ταξιδιώτες υψηλού κινδύνου για σύντομη διάρκεια.

Λόγω της αυξανόμενης αντοχής των παθογόνων οργανισμών στις (φθοριο)κινολόνες, της συσχέτισης των (φθοριο)κινολών με τη διάρροια που συνδέεται με το *C. difficile*, των υπόλοιπων γνωστών κινδύνων, επιπροσθέτως του κινδύνου εμφάνισης σπάνιων, αν και παρατεταμένων, και συνδεόμενων με

αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου των (φθοριο)κινολονών στην προφύλαξη της διάρροιας των ταξιδιωτών κρίνεται αρνητική.

### **Προεγχειρητική προετοιμασία για χρόνια χολοστεατωματώδη ωτίτιδα και χρόνια ωτίτιδα με οστική συμμετοχή**

Το όφελος της συστημικής προφύλαξης με αντιβιοτικά σε ελεύθερες επιμόλυνσης επεμβάσεις ωτοχειρουργικής εν γένει δεν είναι επί του παρόντος επαρκώς τεκμηριωμένο, το δε όφελος έναντι της τοπικής χρήσης αντιβιοτικών δεν έχει αποδειχθεί. Πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη τα προβλήματα που σχετίζονται με τη χρήση των (φθοριο)κινολονών στη χειρουργική προφύλαξη, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης και της διασποράς ανθεκτικών παθογόνων και της εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οφείλονται στις (φθοριο)κινολόνες, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης δυννητικά σχετιζόμενων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των (φθοριο)κινολονών στην προεγχειρητική προετοιμασία για χρόνια χολοστεατωματώδη ωτίτιδα και χρόνια ωτίτιδα με οστική συμμετοχή είναι αρνητική.

### **Σηψαιμία**

Η σηψαιμία είναι μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ασθένεια που συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα. Συνολικά, η σηψαιμία είναι μη ειδική και γενικότερα δευτεροπαθής πάθηση (συνέπεια) μιας πρωτοπαθούς λοίμωξης. Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει την πρωτοπαθή λοίμωξη λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής της θεραπείας και το σημείο της λοίμωξης. Ως εκ τούτου, η σηψαιμία δεν είναι αποδεκτή ως αυτόνομη ένδειξη σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα (CPMP/EWP/558/95 αναθ. 2). Η ένδειξη της σηψαιμίας πρέπει συνεπώς να διαγραφεί.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης των (φθοριο)κινολονών στη σηψαιμία όπως περιγράφηκε κρίνεται αρνητική και η ένδειξη θα πρέπει να διαγραφεί.

### **Επιλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ανοσοποιητικό σύστημα**

Όσον αφορά την ένδειξη «Επιλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ανοσοποιητικό σύστημα» το όφελος της χρήσης (φθοριο)κινολονών είναι εξαιρετικά περιορισμένο. Πράγματι, η PRAC δεν διαπίστωσε αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης των (φθοριο)κινολονών στη συγκεκριμένη ένδειξη. Λόγω της έλλειψης επιστημονικών αποδείξεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και βάσει της σύστασης της ομάδας εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους (IDWP), η σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης (φθοριο)κινολονών στην «Επιλεκτική απολύμανση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ανοσοποιητικό σύστημα» κρίνεται αρνητική.

### **Πρόληψη παροξυσμών σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη**

Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις είναι συχνές σε νεαρές υγιείς γυναίκες, ακόμη και αν έχουν εν γένει φυσιολογικό από άποψη ανατομίας και φυσιολογίας ουροποιητικό σύστημα (Hooton 2001).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολογίας (EAU) (Bonkat et al 2017), η πρόληψη των μη επιπλεγμένων υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων περιλαμβάνει συμβουλευτική και αλλαγές συμπεριφοράς. Αντιμικροβιακή προφύλαξη μπορεί να χορηγείται μόνο μετά από συμβουλευτική και προσπάθεια αλλαγής συμπεριφοράς και εφόσον η λήψη μη αντιμικροβιακών μέτρων έχει αποδειχθεί ανεπιτυχής. Έχοντας υπόψη τον κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυννητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου των (φθοριο)κινολονών στην ένδειξη της πρόληψης των παροξυσμών σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη κρίνεται αρνητική.

## **Πρόληψη λοίμωξης σε χειρουργικές επεμβάσεις**

Τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περιεγχειρητική προφύλαξη ή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις (Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με ουρολογικές λοιμώξεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολογίας, 2015). Ο παράγοντας που χρησιμοποιείται για περιεγχειρητική προφύλαξη θα πρέπει ιδανικά να μην είναι παράγοντας που ενδέχεται να απαιτείται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Πέραν τούτου, τα πρότυπα αντοχής στην πεφλοξασίνη είναι όμοια με εκείνα άλλων κινολονών, καθιστώντας την πεφλοξασίνη ακατάλληλη για χρήση στην περιεγχειρητική προφύλαξη. Λαμβάνοντας υπόψη το πρότυπο υψηλής αντοχής στην πεφλοξασίνη, την πιθανότητα ανάπτυξης διασταυρούμενης αντοχής σε άλλες κινολόνες, και τον πρόσφατα αναγνωρισμένο κίνδυνο της εμφάνισης μακροχρόνιων και δυνητικά συνδεδεμένων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών, οι κίνδυνοι της χρήσης πεφλοξασίνης υπερτερούν του οφέλους της. Ως εκ τούτου, οι κίνδυνοι υπερτερούν του οφέλους στη συγκεκριμένη ένδειξη και η ένδειξη πρέπει να διαγραφεί.

## **Κολπικές λοιμώξεις**

Οι ομάδας Β στρεπτόκοκκοι (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus faecalis* είναι οι οργανισμοί που συνδέονται συχνότερα με την αερόβια κολπίτιδα (Rampersaud et al 2012). Για την αερόβια κολπίτιδα απαιτείται θεραπεία ανάλογη των ευρημάτων της μικροσκοπικής εξέτασης, η δε συνδυασμένη τοπική θεραπεία με οποιοδήποτε από τα παρακάτω μπορεί να επιφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα: αντιβιοτικά (λοιμώδες συστατικό), στεροειδή (φλεγμονώδες συστατικό) ή/και οιστρογόνο (συστατικό ατροφίας). Σε περιπτώσεις παρουσίας *Candida* στη μικροσκοπική εξέταση ή στην καλλιέργεια, πρέπει αρχικά να χορηγηθεί αντιμυκητιασικό προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσον απαιτείται άλλη θεραπεία. Οι κολπικές πλύσεις με ιωδιούχο ποβιδόνη μπορούν να επιφέρουν ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων, όμως δεν παρέχουν μακροπρόθεσμη ίαση του βακτηριακού φορτίου. Τα καταλληλότερα τοπικής χρήσης αντιβιοτικά είναι κατά προτίμηση τα μη απορροφούμενα και ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, ιδίως εκείνα που καλύπτουν εντερικά θετικά και αρνητικά κατά Gram αερόβια βακτήρια, όπως η καναμυκίνη. Οι τελευταίοι αναφερόμενοι αποικισμοί είναι συχνοί, όμως η εμφάνιση φλεγμονώδους λοίμωξης είναι σπάνια και, ως εκ τούτου, η χρήση των από του στόματος αντιβιοτικών σε γυναίκες με αερόβια κολπίτιδα δεν συνιστάται (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

Οι (φθοριο)κινολόνες συνιστώνται ενίοτε για την αρχική θεραπεία σοβαρών ή/και επιπλεγμένων περιστατικών αερόβιας κολπίτιδας (ήτοι για τον έλεγχο οξέων συμπτωμάτων σε σοβαρά περιστατικά όπως σταφυλοκοκκική ή κηλιδώδη στρεπτοκοκκική κολπίτιδα). Βάσει των στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, της ισχύουσας κατευθυντήριας γραμμής θεραπείας, των γνωστών κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση των (φθοριο)κινολονών, συμπεριλαμβανομένων των συνδεδεμένων με αναπηρία ανεπιθύμητων ενεργειών, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των (φθοριο)κινολονών στην κολπίτιδα είναι αρνητική.

## **Μηνιγγίτιδα**

Στην ΕΕ, για την ένδειξη της μηνιγγίτιδας έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο η πεφλοξασίνη. Οι (φθοριο)κινολόνες δεν έχουν μελετηθεί διεξοδικά για τη θεραπεία της οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας και, ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πεφλοξασίνης σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα είναι πολύ περιορισμένα και δεν επιτρέπουν την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνητική ανεπάρκεια της πεφλοξασίνης να καλύψει τα παθογόνα που ευθύνονται για τη μηνιγγίτιδα καθώς και τους κινδύνους που συνδέονται με την ακατάλληλη θεραπεία της μηνιγγίτιδας, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται αρνητική και, ως εκ τούτου, πρέπει να διαγραφεί.

## **Λοίμωξη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα στο συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον. Επιπροσθέτως, η διατύπωση «*Λοίμωξη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού*» κρίνεται από την PRAC εσφαλμένη από ιατρικής άποψης. Η σχέση οφέλους-κινδύνου κρίνεται, ως εκ τούτου, αρνητική και η ένδειξη πρέπει να διαγραφεί.

### **Ενδοκαρδίτιδα**

Στην ΕΕ, για την ένδειξη της ενδοκαρδίτιδας έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο η πεφλοξασίνη. Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα είναι μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ασθένεια που συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα. Στους συνήθεις μικροοργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα συγκαταλέγονται τα *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, η οικογένεια HACEK, τα *Staphylococcus aureus* ή *enterococci*. Κατόπιν επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων, τα οποία βασίζονται κυρίως σε μοντέλα ζώων (Giamarellou H et al. 1989), η αποτελεσματικότητα της πεφλοξασίνης δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνητική ανεπάρκεια της πεφλοξασίνης να καλύψει τα παθογόνα που ευθύνονται για την ενδοκαρδίτιδα καθώς και τους κινδύνους που συνδέονται με την ακατάλληλη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται αρνητική.

### **Νοσοκομειακή πνευμονία**

Η περιορισμένη αντιμικροβιακή δράση της πεφλοξασίνης κατά του *Pseudomonas aeruginosa* αποκλείει τη χρήση της για τη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας, όπου το *P. aeruginosa* είναι ένα σύνηθες παθογόνο. Επιπροσθέτως, η δράση της οφλοξασίνης κατά συναφών παθογόνων είναι πολύ περιορισμένη και δεν αιτιολογείται η χρήση της στη θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας. Στις εν λόγω λοιμώξεις αναμένεται επιπλεγμένη εξέλιξη και υψηλός αριθμός ανθεκτικών παθογόνων. Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται, ως εκ τούτου, αρνητική.

### **Εξωτερική ωτίτιδα**

Η οξεία εξωτερική ωτίτιδα είναι μια μορφή κυτταρίτιδας του δέρματος και της υποδερμίδας του ακουστικού πόρου, με οξεία φλεγμονή και μεταβαλλόμενο οίδημα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η εξωτερική ωτίτιδα οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), ωστόσο, πρέπει να εξετάζονται και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες όπως μυκητιασική λοίμωξη ή μη λοιμώδεις δερματολογικές διεργασίες. Στην περίπτωση της βακτηριακής εξωτερικής ωτίτιδας, τα κύρια κοινά αιτιολογικά παθογόνα είναι *Pseudomonas aeruginosa* και *Staphylococcus aureus*, που εμφανίζονται συχνά με τη μορφή πολυμικροβιακής λοίμωξης (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Παρόλο που η αποτελεσματικότητα της τοπικής αντιβακτηριακής θεραπείας έχει επιβεβαιωθεί στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών, η χρήση συστηματικής θεραπείας τίθεται υπό αμφισβήτηση (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) και θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στην εμμένουσα εξωτερική ωτίτιδα ή στην τοπική ή συστηματική διασπορά της λοίμωξης (Sander 2001). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη κρίνεται αρνητική.

## **Κατηγορία 4: αναδιατύπωση των ενδείξεων σύμφωνα με τις τρέχουσες ιατρικές γνώσεις**

Οι ενδείξεις στη συγκεκριμένη κατηγορία τροποποιούνται (ανατρέξτε στο παράρτημα III) διότι είναι είτε:

- (1) πολύ ευρείες και περιλαμβάνουν υπερβολικά πολλές ιατρικές οντότητες όσον αφορά τόσο τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των (φθοριο)κινολονών, σύμφωνα με την *Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 αναθ. 2)* όσο και τις (υπο)ενδείξεις που αναφέρονται στις ως άνω

κατηγορίες 1, 2 ή 3, και, ως εκ τούτου, οι συγκεκριμένες ευρείες ενδείξεις χρήζουν τροποποίησης.

(2) ή η ορολογία είναι εσφαλμένη από ιατρικής άποψης.

**Πίνακας 4 - Ενδείξεις της κατηγορίας 4 που κρίνονται πολύ ευρείες**

<b>Περιγραφή ένδειξης</b>
Λοιμώξεις του νεφρού, του ουροποιητικού συστήματος και των γεννητικών οργάνων
Ουρολοιμώξη
Αναπνευστικές λοιμώξεις
Πνευμονία
Λοιμώξεις των αυτιών, της μύτης και του φάρυγγα
Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων
Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος
Γυναικολογικές λοιμώξεις

**Πίνακας 5 - Ενδείξεις της κατηγορίας 4 προς αναδιατύπωση σύμφωνα με ακριβείς ιατρικούς όρους**

<b>Ένδειξη</b>
Λοίμωξη του πεπτικού συστήματος και των χοληδόχων πόρων
Πρόληψη λοίμωξης σε χειρουργικές επεμβάσεις
Προφύλαξη συστηματικών ουρολοιμώξεων
Πρόληψη συστηματικών ουρολοιμώξεων

Λεπτομέρειες των τροποποιήσεων/ της αναδιατύπωσης των ενδείξεων της κατηγορίας 4 που αναφέρονται στους πίνακες 4 και 5 ανωτέρω διατίθενται στον Παράρτημα II της γνωμοδότησης της CHMP.

Επιπροσθέτως των τροποποιήσεων των ως άνω ενδείξεων, η PRAC εισηγήθηκε περαιτέρω αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων πρόσθετων προειδοποιήσεων και προφυλάξεων χρήσης, αναφορικά με τις μακροχρόνιες, συνδεδεμένες με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.

Η PRAC εισηγήθηκε επίσης την αναστολή των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κινολόνες: του ναλιδιξικού οξέος, του πιπεμιδικού οξέος, της κινολοξονικής και της φλουμεκίνης. Η σχέση οφέλους-κινδύνου των τεσσάρων ουσιών (πιπεμιδικό οξύ, ναλιδιξικό οξύ, φλουμεκίνη και κινολοξονική) κρίνεται αρνητική. Πράγματι, λόγω της χημικής δομής τους και της συναφούς φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής εικόνας τους (πολύ στενό εύρος αντιβακτηριακής δράσης, υψηλές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις), το όφελός τους κρίνεται περιορισμένο βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων. Επισημαίνεται επίσης ότι οι εν λόγω ουσίες δεν αναφέρονται σε καμία κλινική κατευθυντήρια γραμμή και η θέση τους στο θεραπευτικό οπλοστάσιο των λοιμώξεων ουροποιητικού / γεννητικού / γαστρεντερικού δεν αιτιολογείται πλέον. Λαμβάνοντας υπόψη το περιορισμένο όφελος και δεδομένου του συνολικού κινδύνου που συνδέεται με τη χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία

και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων είναι αρνητική. Για την άρση της αναστολής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει κατάλληλες επιστημονικές αποδείξεις που να τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Ο ΚΑΚ πρέπει να αιτιολογήσει τη συνιστώμενη δοσολογία και να υποβάλει κατάλληλα δεδομένα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής προς στήριξη της ένδειξης.

Συν τοις άλλοις, καθορίστηκαν τα βασικά στοιχεία για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC**

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ουσίες σχετικές με τις κινολόνες και τις φθοριοκινολόνες προς συστηματική και εισπνεόμενη χρήση.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κινολόνες και φθοριοκινολόνες όσον αφορά την εμφάνιση μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και τα πορίσματα της διαβούλευσης με την ομάδα εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους. Επιπροσθέτως, η PRAC εξέτασε τις απόψεις των οργανώσεων ασθενών, των ασθενών, των οικογενειών και των φροντιστών, καθώς και τις απόψεις των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στο πλαίσιο δημόσιας ακρόασης. Η PRAC επανεξέτασε επίσης όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη, πριν και μετά τη δημόσια ακρόαση.
- Η PRAC έκρινε ότι ορισμένες από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση των κινολονών και των φθοριοκινολονών θα μπορούσαν πολύ σπάνια να είναι μακροχρόνιες, συνδεδεμένες με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμες και ότι οι εν λόγω κίνδυνοι οφείλονται στην επίδραση της συγκεκριμένης ομάδας φαρμάκων.
- Η PRAC έκρινε ότι για τους ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη η οποία είναι ευαίσθητη στα εν λόγω αντιβιοτικά, οι φθοριοκινολόνες παραμένουν σημαντική θεραπευτική επιλογή παρά τον πολύ σπάνιο κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η PRAC αποφάνθηκε ότι σε περίπτωση ηπιότερων λοιμώξεων, πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές. Ως εκ τούτου, οι φθοριοκινολόνες πρέπει να επιλέγονται ως θεραπεία τελευταίας γραμμής σε ασθενείς για τους οποίους άλλες θεραπευτικές επιλογές δεν είναι αποτελεσματικές ή ανεκτές.
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι σε περίπτωση ήπιων ή/και αυτοπεριοριζόμενων λοιμώξεων, το όφελος της θεραπείας με κινολόνες και φθοριοκινολόνες δεν υπερτερεί του συνολικού κινδύνου που συνδέεται με τη χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης μακροχρόνιων, συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Συνεπώς, η PRAC εισηγήθηκε την αναστολή της χρήσης των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κινολόνες, ήτοι το ναλιδικό οξύ, το πιπεμιδικό οξύ, την κινοξακίνη και

τη φλουμεκίνη, διότι δεν υπάρχει καμία ένδειξη με θετική σχέση οφέλους-κινδύνου. Για την άρση της αναστολής ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει κατάλληλες επιστημονικές αποδείξεις που να τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Επιπροσθέτως, η PRAC εισηγήθηκε αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της ένδειξης καθώς και πρόσθετων προειδοποιήσεων και προφυλάξεων χρήσης σχετικά με τις μακροχρόνιες, συνδεόμενες με αναπηρία και δυνητικά μη αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Συν τοις άλλοις, καθορίστηκαν τα βασικά στοιχεία για την αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα για τη διανομή της.

Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, η PRAC αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φθοριοκινολόνες, ήτοι της πεφλοξασίνης, της λομεφλοξασίνης, της σιπροφλοξασίνης, της λεβοφλοξασίνης, της οφλοξασίνης, της μοξιφλοξασίνης, της νορφλοξασίνης, της προυλιφλοξασίνης και της ρουφλοξασίνης παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος που συμφωνήθηκαν και των λοιπών μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πεφλοξασίνη, λομεφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, προυλιφλοξασίνη και ρουφλοξασίνη.

Η PRAC έκρινε επίσης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κινολόνες, ήτοι του ναλιδικού οξέος, του πιπεμιδικού οξέος, της κινολοξόνης και της φλουμεκίνης δεν είναι πλέον θετική και η άδεια κυκλοφορίας τους αναστέλλεται. Για την άρση της αναστολής, η PRAC εισηγήθηκε ότι ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει κατάλληλες επιστημονικές αποδείξεις που να τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος σε οποιαδήποτε ένδειξη.

### **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.