

## **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas**

## **Conclusiones científicas**

Las fluoroquinolonas y las quinolonas (en adelante, «[fluoro]quinolonas») son un grupo de antibacterianos sintéticos que se han utilizado en la práctica clínica desde 1961. Las primeras sustancias de este grupo (empezando por el ácido nalidíxico) no están fluoradas, poseen un espectro de actividad reducido frente a las bacterias gramnegativas y generalmente han sido sustituidas en la práctica clínica por antibióticos más recientes. Los más recientes (empezando por el norfloxacino) tienen un espectro de actividad cada vez más amplio; están fluorados en el carbono C-6 de su estructura anular básica, de ahí su nombre, fluoroquinolonas. Estas sustancias inhiben la síntesis de DNA bacteriano al unirse a las enzimas topoisomerasas intracelulares y formar complejos fármaco-enzima-DNA.

Este procedimiento de arbitraje de farmacovigilancia se centra en la revisión del impacto de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles conocidas en la relación beneficio/riesgo de los productos que contienen quinolonas y fluoroquinolonas para uso por vía sistémica e inhalatoria y la necesidad de medidas adecuadas de minimización de riesgos.

Aunque estas RAM ya están incluidas en la información sobre el producto de la UE de las quinolonas y las fluoroquinolonas, todavía no se ha evaluado sistemáticamente en la UE la intensidad y la persistencia de estas RAM conocidas.

El PRAC adoptó una recomendación el 16 de octubre de 2018 que a continuación fue considerada por el CHMP, conforme al artículo 107, letra k, de la Directiva 2001/83/CE.

## **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

El PRAC examinó la totalidad de los datos presentados sobre los medicamentos que contienen (fluoro)quinolonas en relación con las RAM duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles. Esto incluye las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, así como los resultados de las consultas con el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas (IDWP, por sus siglas en inglés). Además, el PRAC consideró las opiniones de organizaciones de pacientes y de pacientes, familiares y cuidadores, así como las opiniones de profesionales sanitarios, en una audiencia pública. El PRAC también revisó todos los datos presentados por distintas partes interesadas, tanto antes como después de la audiencia pública.

La evaluación de los datos espontáneos y de los datos publicados posteriores a la comercialización y la evaluación de la información preclínica y clínica disponible relacionada con los posibles mecanismos subyacentes de las RAM duraderas, discapacitantes y potencialmente permanentes aportaron evidencias científicas suficientes para respaldar la relación causal entre las (fluoro)quinolonas y las RAM potencialmente discapacitantes.

Los factores de riesgo asociados a la aparición de las RAM evaluadas siguen siendo una de las principales incertidumbres, por lo que deben investigarse más a fondo. Se anima a las partes interesadas pertinentes, como el ámbito académico y los TAC, a realizar nuevas investigaciones para caracterizar mejor estas RAM discapacitantes. La investigación debe centrarse en las carencias e incertidumbres actuales en el conocimiento, incluidos, entre otros, los factores de riesgo asociados a estas RAM específicas, los tratamientos de las RAM, la identificación de posibles biomarcadores para predecir estas RAM y los mecanismos de acción subyacentes que podrían dar lugar a las reacciones respectivas.

Las (fluoro)quinolonas se han aprobado en la UE para diversas indicaciones: más de cien indicaciones de diversas granularidades. A efectos de esta revisión, las indicaciones se agrupan bajo encabezamientos o términos generales, teniendo en cuenta todos los datos disponibles, en particular el impacto de las reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles en la relación beneficio/riesgo de estas indicaciones:

- Categoría 1: La naturaleza recién identificada de los problemas de seguridad no modifica sustancialmente la relación beneficio/riesgo existente y no está justificado hacer cambios en la indicación.
- Categoría 2: El problema de seguridad recién identificado requiere una restricción del uso de las (fluoro)quinolonas en estas indicaciones.
- Categoría 3: El problema de seguridad recién identificado modifica la relación beneficio/riesgo haciendo que sea negativa y estas indicaciones se eliminarán.
- Categoría 4: Las indicaciones se consideran demasiado amplias a la vista de los datos disponibles y relacionadas con algunas (sub)indicaciones mencionadas en las categorías 1, 2 o 3 anteriormente. Estas indicaciones se modificarán. Otras indicaciones estaban mal formuladas en términos médicos. Se eliminarán o sustituirán por términos médicos precisos.

### **Categoría 1: sin modificación de las indicaciones**

En las indicaciones de la categoría 1, se considera que el problema de seguridad recién identificado (reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles) tiene un impacto limitado en la relación beneficio/riesgo de todos los productos que contienen quinolonas/fluoroquinolonas. La relación beneficio/riesgo sigue siendo positiva y su variación incremental no justifica ninguna modificación de la indicación.

**Tabla 1 – Indicaciones de categoría 1: sin modificación de las indicaciones**

<b>Encabezamiento de la indicación</b>
Infecciones urinarias complicadas/pielonefritis
Prostatitis, orquiepididimitis
Uretritis y cervicitis
Infecciones genitales/ginecológicas
Infecciones pulmonares crónicas debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes adultos con fibrosis quística
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia
Neumonía adquirida en la comunidad
Neumonía por bacterias gramnegativas
Tuberculosis
Sinusitis crónica
Otitis externa maligna
Otitis media supurativa crónica
Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel / Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos
Infecciones gastrointestinales
Infecciones óseas y articulares
Infecciones intraabdominales
Profilaxis de infecciones invasoras debidas a <i>Neisseria meningitidis</i>
Carbunco por inhalación (profilaxis postexposición y tratamiento curativo)
Infección en pacientes inmunodeprimidos

En las indicaciones incluidas en esta categoría 1, el PRAC consideró que sus beneficios son superiores a los riesgos, en particular el riesgo identificado de aparición de reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles. Esto se debe a la gravedad de las enfermedades a las que van dirigidas, sus posibles complicaciones graves incluida la prevención de manifestaciones de lesiones anatómicas o funcionales irreversibles, la distribución tisular favorable de las (fluoro)quinolonas y la especificidad del patógeno cubierto por el espectro microbiológico de las (fluoro)quinolonas.

Por consiguiente, el PRAC concluyó que debían mantenerse estas indicaciones.

Sin embargo, en el caso del pefloxacino, el PRAC consideró que algunas de las indicaciones anteriormente mencionadas en la tabla 1 deberían restringirse tal como se indica a continuación:

- Sinusitis crónica (SCR)

La rinosinusitis es un grupo de trastornos caracterizados por inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales. La SCR está causada principalmente por los siguientes patógenos: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobios y *Chlamydia spp.* Teniendo en cuenta la escasa sensibilidad neumocócica del pefloxacino y los posibles riesgos, el PRAC concluyó que el uso del pefloxacino en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de sinusitis crónica debe limitarse a los pacientes en los que se considere inadecuado el uso de otros antibacterianos para el tratamiento de estas infecciones (opción de última línea).

- Infecciones intraabdominales

Teniendo en cuenta que la cobertura de los patógenos implicados en estas infecciones es insuficiente, el PRAC concluyó que el uso del pefloxacino debe limitarse a los pacientes en los que se considere inadecuado el uso de otros antibacterianos para el tratamiento de estas infecciones (opción de última línea).

Además, en el caso del pefloxacino el PRAC consideró que algunas de las indicaciones anteriormente mencionadas en la tabla 1 deben eliminarse tal como se indica a continuación:

#### Pefloxacino

- Prostatitis aguda y crónica, incluyendo formas graves

Se considera que no se ha demostrado la utilidad del pefloxacino en el tratamiento de la prostatitis bacteriana. En caso de patógenos atípicos de transmisión sexual, como *Mycoplasma hominis* y *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*, la actividad antimicrobiana del pefloxacino es baja (Gonzales y Henwood 1989). Aparte de ello, los datos disponibles muestran una escasa actividad antimicrobiana del pefloxacino frente a *Pseudomonas* (King y Phillips 1986) y no se dispone de datos actualizados de sensibilidad en relación con el pefloxacino debido a que el Comité Europeo de Antibiógramas (EUCAST, por sus siglas en inglés) no ha definido valores críticos clínicos para el pefloxacino

([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)). Por consiguiente, se desconoce la utilidad actual del pefloxacino en el tratamiento de la prostatitis bacteriana y el beneficio del uso del pefloxacino para tratar estas infecciones. Por lo tanto, la relación beneficio/riesgo de esta indicación se considera negativa para el pefloxacino.

- Exacerbaciones de infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística

En los pacientes con fibrosis quística, el patógeno predominante que causa las infecciones broncopulmonares es *Pseudomonas aeruginosa*. Las especies de *Streptococcus* tienen una sensibilidad solo moderada al pefloxacino, con valores de CIM90 comprendidos entre 3,1 y 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). La escasa actividad antimicrobiana del pefloxacino contra un patógeno específico de la indicación impide su uso en esta indicación, ya que existe un riesgo elevado de cobertura insuficiente y de desarrollo de resistencia. Se considera que no se ha establecido la utilidad actual del pefloxacino en el tratamiento de esta indicación. Por lo tanto, la relación beneficio/riesgo de esta indicación se considera negativa para el pefloxacino.

- Pielonefritis aguda no complicada

Los patógenos asociados a la pielonefritis son principalmente *E. coli* (75 % a 95 %), con otras especies ocasionales de enterobacterias, como *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*, y estafilococos. No se dispone de datos actualizados (p. ej., en relación con la prevalencia actual de resistencia en enterobacterias y otras bacterias gramnegativas) sobre la actividad antimicrobiana del pefloxacino, ya que el EUCAST no definió valores críticos clínicos.

La actividad antimicrobiana del pefloxacino frente a cepas bacterianas pertinentes para esta indicación es baja (Hoogkamp-Korstanje 1997). Además, el pefloxacino tiene una excreción urinaria baja (34 % de la dosis de pefloxacino, incluido su metabolito activo norfloxacino) (Naber 2001). Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo del uso de pefloxacino en esta indicación es negativa.

- Otitis externa maligna

La otitis externa maligna (OEM), también conocida como otitis externa necrosante, es una infección bacteriana invasiva grave que afecta al conducto auditivo externo y a la base del cráneo. Casi el 95 % de los casos de OEM notificados en la bibliografía se atribuyen a *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Hay que señalar que el pefloxacino posee una escasa actividad antimicrobiana frente a *P. aeruginosa*, por lo que el beneficio es muy limitado. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo del uso de pefloxacino en esta indicación es negativa.

## **Categoría 2: indicaciones restringidas**

En las indicaciones incluidas en la categoría 2, la relación beneficio/riesgo se considera afectada por el problema de seguridad anteriormente mencionado a la vista de los beneficios de las (fluoro)quinolonas en las enfermedades en cuestión, así como de la gravedad limitada de algunas de estas enfermedades, por lo que ha de restringirse su uso en estas indicaciones.

**Tabla 2 – Indicaciones de categoría 2**

Encabezamiento de la indicación
---------------------------------

<p><b>Cistitis no complicada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistitis aguda simple no complicada</li> <li>• Cistitis aguda en mujeres</li> <li>• Cistitis aguda simple no complicada en mujeres adultas premenopáusicas</li> <li>• Cistitis recidivante en mujeres</li> <li>• Infección urinaria baja aguda no complicada (cistitis simple)</li> </ul>
<p><b>Exacerbación aguda de EPOC incluyendo bronquitis crónica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo bronquitis crónica</li> <li>• Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica</li> <li>• Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> </ul>
<p><b>Sinusitis bacteriana aguda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusitis aguda</li> <li>• Sinusitis bacteriana aguda</li> </ul>
<p><b>Otitis media aguda</b></p>

En estas indicaciones, los medicamentos que contienen (fluoro)quinolonas solo se deben usar cuando se considere inadecuado usar otros antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de estas infecciones.

La recomendación de la restricción a la última línea de tratamiento se basa en lo siguiente:

***Cistitis no complicada***

Teniendo en cuenta la revisión de los datos científicos disponibles, los casos de cistitis no complicada se han descrito a menudo como autolimitados. El reciente estudio de Gágyor et al. (2015) mostró que dos tercios de las mujeres con infección urinaria no complicada tratadas con ibuprofeno se recuperaron sin antibióticos. Sin embargo, se ha observado que la ausencia de alivio sintomático y el riesgo de complicaciones (específicamente pielonefritis) fueron mayores en el grupo que no recibió antibióticos. Las directrices europeas revisadas no abordan una opción de tratamiento no antibacteriano de las infecciones urinarias. El uso inadecuado de las (fluoro)quinolonas se asocia a un aumento rápido de la resistencia bacteriana a estos fármacos (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Se considera que la cistitis no complicada constituye una indicación no grave y no potencialmente mortal en la que el riesgo potencial es superior al beneficio cuando se utilizan (fluoro)quinolonas como tratamiento de primera línea. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo en la indicación de cistitis no complicada se considera modificada y las (fluoro)quinolonas solo deben utilizarse en los pacientes que no dispongan de opciones terapéuticas alternativas.

***Exacerbación aguda de bronquitis crónica (EABC) y EPOC***

Teniendo en cuenta los datos de eficacia, el riesgo de desarrollo de resistencia y el perfil de riesgo de las (fluoro)quinolonas junto con el nuevo riesgo de RAM duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles, se concluye que la relación beneficio/riesgo no varía únicamente en los episodios graves de EABC y EPOC o cuando otras opciones terapéuticas no son eficaces o tolerables. El uso de (fluoro)quinolonas no está justificado en los episodios de leves a moderados cuando existen opciones terapéuticas alternativas.

En general, la relación beneficio/riesgo en la indicación de exacerbación aguda de bronquitis crónica y EPOC se considera positiva únicamente en los pacientes que no disponen de opciones terapéuticas alternativas.

### **Rinosinusitis bacteriana aguda (SBA)**

La SBA no suele ser una infección grave y se acompaña de tasas altas de curación espontánea (90 %). Cerca del 80 % de los casos de rinosinusitis que se producen en la práctica clínica son de origen viral y solo una proporción insignificante de estos casos (es decir, 0,5 %-2 %) evoluciona a infección bacteriana (Gwaltney 1996).

En cuanto a la elevada tasa de éxito en los pacientes tratados con placebo y la intensidad leve de la sinusitis en la mayoría de los casos, debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de los antibióticos frente a la aparición de reacciones adversas a medicamentos y al posible riesgo de selección de resistencia.

Por consiguiente, teniendo en cuenta el riesgo relacionado con el uso de las (fluoro)quinolonas, incluido el riesgo de RAM graves duraderas, discapacitantes y potencialmente permanentes, las (fluoro)quinolonas solo deben utilizarse cuando se considere inadecuado utilizar los antibacterianos habitualmente recomendados para el tratamiento inicial de la SBA.

### **Otitis media aguda (OMA)**

La OMA se considera una enfermedad multifactorial y polimicrobiana, que suele aparecer como complicación de una infección respiratoria alta viral (Marom et al. 2012). Al ser una de las enfermedades pediátricas más frecuentes, la OMA, con una tasa de curación espontánea superior al 80 %, podría considerarse una infección no grave y, en la mayoría de los casos, autolimitada. El tratamiento con (fluoro)quinolonas podría ser beneficioso en pacientes con OMA recidivante y/o resistente al tratamiento causada por los agentes etiológicos multirresistentes en los que es probable que otros antibióticos convencionales no sean eficaces.

Por consiguiente, teniendo en cuenta el riesgo relacionado con el uso de las (fluoro)quinolonas, incluido el riesgo de RAM duraderas, discapacitantes o potencialmente permanentes, la relación beneficio/riesgo global en la indicación de otitis media (aguda) ha cambiado y solo deben utilizarse en pacientes que no dispongan de opciones terapéuticas alternativas.

### **Categoría 3: eliminación de indicaciones**

Las indicaciones incluidas en la categoría 3 se considera que tienen una relación beneficio/riesgo negativa, teniendo en cuenta el problema de seguridad anteriormente mencionado y los escasos beneficios de las (fluoro)quinolonas en las enfermedades en cuestión.

**Tabla 3 – Indicaciones de categoría 3**

<b>Encabezamiento de la indicación</b>
<b>Faringitis-amigdalitis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Faringitis</li><li>• Amigdalitis</li></ul>
<b>Laringitis</b>
<b>Bronquitis aguda</b>
<b>Profilaxis de la diarrea del viajero</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Profilaxis de la gastroenteritis infecciosa (diarrea del viajero)</li></ul>

<b>Encabezamiento de la indicación</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de la diarrea del viajero</li> </ul>
<b>Preparaciones preoperatorias para la otitis colesteatomatosa crónica y la otitis crónica con extensión al hueso</b>
<b>Septicemia</b>
<b>Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal en pacientes con afectación del sistema inmunitario</b>
<b>Prevención de exacerbaciones en mujeres con infecciones urinarias recidivantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis de infecciones urinarias recidivantes frecuentes</li> <li>• Profilaxis a largo plazo de infecciones urinarias recidivantes</li> <li>• Profilaxis de infecciones urinarias de frecuente repetición</li> <li>• Prevención de infecciones urinarias sistémicas</li> <li>• Profilaxis de infecciones urinarias sistémicas</li> </ul>
<b>Prevención de infecciones en intervenciones quirúrgicas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis después de intervenciones quirúrgicas o procedimientos en el aparato urogenital <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profilaxis después de intervenciones quirúrgicas o procedimientos en el aparato urogenital</li> <li>○ Profilaxis de infecciones urinarias recidivantes después de una intervención quirúrgica transuretral o de una biopsia prostática transrectal</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infecciones vaginales</b>
<b>Meningitis</b>
<b>Infección del líquido cefalorraquídeo</b>
<b>Endocarditis</b>
<b>Neumonía nosocomial</b>
<b>Otitis externa</b>

Para estas indicaciones, la recomendación de eliminar la indicación se basa en lo siguiente:

### **Faringitis-amigdalitis**

Según los datos disponibles, aproximadamente el 90 % de los casos de faringitis y el 70 % de los casos de amigdalitis en adultos y niños son de origen viral (Zoorob et al. 2012). En cuanto a los casos de faringitis de etiología bacteriana, el patógeno más frecuente que causa faringitis bacteriana aguda es *Streptococcus pyogenes*.

Las (fluoro)quinolonas no cubren suficientemente el espectro de patógenos que se identifican habitualmente en pacientes con faringitis y/o amigdalitis. Además, hay que tener en cuenta el aumento de la resistencia a las (fluoro)quinolonas y la posibilidad de RAM discapacitantes en esta



enfermedad generalmente no grave. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo del uso de (fluoro)quinolonas en la faringitis y/o la amigdalitis de origen bacteriano se considera negativa.

### **Laringitis**

La laringitis infecciosa es generalmente una enfermedad viral autolimitada (causada por el virus de parainfluenza, rinovirus, el virus de la gripe y adenovirus) que no responde al tratamiento antibiótico (Higgins, 1974). Teniendo en cuenta la etiología viral predominante de la laringitis, su naturaleza principalmente autolimitada, el aumento de la resistencia de los microorganismos habituales a las (fluoro)quinolonas y el riesgo identificado de aparición de reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles, la relación beneficio/riesgo del uso de (fluoro)quinolonas en la laringitis se considera negativa.

### **Bronquitis aguda**

En general, la mayoría de las infecciones bronquiales son de origen viral. Se aislaron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en muestras de esputo en hasta el 45 % de los pacientes con bronquitis aguda (Macfarlane et al. 1993), pero su papel es difícil de distinguir debido a la posible colonización bucofaringea en personas sanas (Laurenzi et al. 1961; Smith y Lockwood 1986).

Según los datos actuales y de acuerdo con las directrices europeas (Woodhead et al. 2005, 2011), el uso de antibióticos para la bronquitis aguda tiene un beneficio moderado en personas por lo demás sanas.

Teniendo en cuenta la etiología viral frecuente de la bronquitis aguda, su naturaleza principalmente autolimitada, el aumento de la resistencia de los microorganismos habituales a las (fluoro)quinolonas y el posible riesgo de RAM discapacitantes, la relación beneficio/riesgo del uso de (fluoro)quinolonas en la bronquitis aguda se considera negativa.

### **Profilaxis de la diarrea del viajero**

La mayoría de los casos de diarrea del viajero se resuelven espontáneamente en 3-5 días. No se recomienda la profilaxis antibiótica en la mayoría de los viajeros (CDC 2017; Hill et al. 2006; Agencia de Salud Pública de Canadá 2015; Riddle et al. 2016). Teniendo en cuenta la evaluación de las directrices y los documentos de posición disponibles, la profilaxis de la diarrea del viajero debe limitarse únicamente a los viajeros de alto riesgo a corto plazo.

Teniendo en cuenta la creciente resistencia de los microorganismos patógenos a las (fluoro)quinolonas, la asociación de las (fluoro)quinolonas a diarrea relacionada con *C. difficile*, sus otros riesgos bien conocidos y el riesgo de RAM raras aunque persistentes e incapacitantes, la relación beneficio/riesgo de las (fluoro)quinolonas en la profilaxis de la diarrea del viajero se considera negativa.

### **Preparaciones preoperatorias para la otitis colestomatosa crónica y la otitis crónica con extensión al hueso**

El beneficio de la profilaxis antibiótica sistémica en general en la cirugía del oído limpia-contaminada no está suficientemente demostrado en la actualidad y no se ha demostrado el beneficio con respecto a los antibióticos tópicos. Siempre deben tenerse en cuenta los problemas relacionados con el uso de las (fluoro)quinolonas en la profilaxis quirúrgica, como el desarrollo y la diseminación de patógenos resistentes y la aparición de reacciones adversas a medicamentos debidas a las (fluoro)quinolonas, incluido el riesgo de RAM potencialmente discapacitantes. Teniendo en cuenta lo anterior, el PRAC consideró que la relación beneficio/riesgo de las (fluoro)quinolonas en preparaciones preoperatorias para la otitis colestomatosa crónica y la otitis crónica con extensión al hueso es negativa.

## **Septicemia**

La septicemia es una enfermedad grave y potencialmente mortal asociada a una elevada mortalidad. En general, la septicemia es inespecífica y suele ser un trastorno secundario (una consecuencia) a una infección primaria. El tratamiento debe dirigirse a la infección primaria teniendo en cuenta las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del tratamiento y el lugar de infección. Por consiguiente, la septicemia no es aceptable como indicación independiente según la Nota orientativa (CPMP/EWP/558/95 rev. 2). Por tanto, la indicación de septicemia debe eliminarse.

La relación riesgo/beneficio del uso de (fluoro)quinolonas en la septicemia tal como se ha indicado se considera negativa y la indicación debe eliminarse.

## ***Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal en pacientes con afectación del sistema inmunitario***

En cuanto a la indicación «Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal en pacientes con afectación del sistema inmunitario», el beneficio del uso de (fluoro)quinolonas es extremadamente limitado. De hecho, el PRAC no pudo identificar ninguna evidencia científica sólida sobre la eficacia del uso de (fluoro)quinolonas en esta indicación. A tenor de la falta de evidencias científicas sobre la eficacia y la recomendación del IDWP, se considera que la relación beneficio/riesgo del uso de (fluoro)quinolonas en la «Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal en pacientes con afectación del sistema inmunitario» es negativa.

## ***Prevención de exacerbaciones en mujeres con infecciones urinarias recidivantes***

Las infecciones urinarias recidivantes son frecuentes en mujeres jóvenes sanas, aunque suelen tener vías urinarias anatómica y fisiológicamente normales (Hooton 2001).

Según la directriz de la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés) (Bonkat et al. 2017), la prevención de las infecciones urinarias recidivantes no complicadas incluye asesoramiento y modificaciones del comportamiento. La profilaxis antimicrobiana solo puede administrarse después de haber probado el asesoramiento y la modificación del comportamiento y cuando las medidas no antimicrobianas no hayan tenido éxito. Teniendo en cuenta el riesgo de RAM duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles, la relación beneficio/riesgo de las (fluoro)quinolonas en la indicación de prevención de exacerbaciones en mujeres con infecciones urinarias recidivantes se considera negativa.

## ***Prevención de infecciones en intervenciones quirúrgicas***

Para la profilaxis periprocedimental no deben utilizarse antibióticos de espectro ampliado, o estos deben utilizarse con precaución en casos muy selectivos (directrices de 2015 de la Asociación Europea de Urología [EAU] sobre las infecciones urológicas). Lo ideal es que el fármaco utilizado para la profilaxis periprocedimental no sea uno que pueda ser necesario para tratar las infecciones. Aparte de eso, el pefloxacino comparte los mismos patrones de resistencia con otras quinolonas, lo que hace que el pefloxacino no sea adecuado para uso en la profilaxis periprocedimental. Teniendo en cuenta el patrón de resistencia elevada al pefloxacino, la posible aparición de resistencia cruzada a otras quinolonas y el riesgo recientemente identificado de reacciones adversas duraderas y potencialmente discapacitantes, los riesgos del uso del pefloxacino son superiores a sus beneficios. Por consiguiente, los riesgos son superiores a los beneficios en esta indicación y la indicación debe eliminarse.

## ***Infecciones vaginales (VA)***

Los microorganismos que se asocian con mayor frecuencia a la vaginitis aeróbica (VA) son los estreptococos del grupo B (EGB), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* (Rampersaud et al. 2012). La VA requiere un tratamiento basado en los hallazgos microscópicos, y un

tratamiento combinado local con cualquiera de los siguientes fármacos puede proporcionar los mejores resultados: antibiótico (componente infeccioso), esteroide (componente inflamatorio) y/o estrógeno (componente atrófico). En caso de presencia de *Candida* en el examen microscópico o en el cultivo, primero hay que probar antifúngicos para ver si sigue siendo necesario otro tratamiento. El lavado vaginal con povidona yodada puede aliviar rápidamente los síntomas, pero no cura a largo plazo la carga bacteriana. Los antibióticos locales más adecuados son preferiblemente antibióticos no absorbidos y de amplio espectro, especialmente aquellos que cubren los aerobios entéricos grampositivos y gramnegativos, como la kanamicina. Estas últimas colonizaciones son frecuentes, pero las infecciones inflamatorias son raras; se desaconseja el uso de antibióticos orales en las mujeres con VA (Donders et al. 2015; Wang et al. 2016).

Las (fluoro)quinolonas se recomiendan a veces en el tratamiento inicial de los casos graves y/o complicados de vaginitis aeróbica (es decir, para controlar los síntomas agudos en casos graves como la vaginitis estafilocócica o la vaginitis estreptocócica macular). Teniendo en cuenta los datos de eficacia, las directrices terapéuticas actuales y los riesgos conocidos relacionados con el uso de las (fluoro)quinolonas, incluidas las RAM discapacitantes, el PRAC consideró que la relación beneficio/riesgo de las (fluoro)quinolonas en la vaginitis es negativa.

### ***Meningitis***

En la UE, la indicación de meningitis solo está autorizada para el pefloxacino. Las (fluoro)quinolonas no se han estudiado ampliamente en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda, por lo que solo se dispone de datos escasos sobre el uso del pefloxacino en pacientes con meningitis que no permiten establecer la eficacia.

Teniendo en cuenta la posible cobertura insuficiente de los patógenos responsables de la meningitis por el pefloxacino y los riesgos asociados al tratamiento inadecuado de la meningitis, la relación beneficio/riesgo global de esta indicación se considera negativa y, por tanto, esta indicación debe eliminarse.

### ***Infección del líquido cefalorraquídeo***

No se dispone de datos que demuestren la eficacia en este contexto clínico. Además, el PRAC considera que el término «*Infección del líquido cefalorraquídeo*» es incorrecto desde una perspectiva médica. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo es negativa y la indicación debe eliminarse.

### ***Endocarditis***

En la UE, la indicación de endocarditis está aprobada exclusivamente para el pefloxacino. La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave y potencialmente mortal asociada a una elevada mortalidad. Los microorganismos típicos que pueden causar endocarditis infecciosa son *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos. Tras la revisión de los datos disponibles, basados principalmente en modelos animales (Giamarellou H. et al. 1989), no puede establecerse la eficacia del pefloxacino.

Teniendo en cuenta la posible cobertura insuficiente de los patógenos responsables de la endocarditis por el pefloxacino y los riesgos asociados al tratamiento inadecuado de la endocarditis, la relación beneficio/riesgo global de esta indicación se considera negativa.

### ***Neumonía nosocomial***

La escasa actividad antimicrobiana del pefloxacino sobre *Pseudomonas aeruginosa* impide su uso en la neumonía nosocomial cuando *P. aeruginosa* es un patógeno frecuente. Además, la actividad del ofloxacino contra patógenos pertinentes es demasiado limitada como para justificar su uso en la neumonía nosocomial. En estas infecciones cabe esperar una evolución complicada y una

concentración elevada de los patógenos resistentes. Por consiguiente, la relación beneficio/riesgo global para esta indicación se considera negativa.

### **Otitis externa**

La otitis externa aguda es una celulitis de la piel y de la subdermis del conducto auditivo, con inflamación aguda y edema variable. Aunque en la mayoría de los casos la otitis externa está causada por una infección bacteriana (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), también deben considerarse otros agentes causales tales como una infección fúngica o procesos dermatológicos no infecciosos. En el caso de la otitis externa bacteriana, los principales patógenos causales habituales son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, a menudo en forma de infección polimicrobiana (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Aunque la eficacia del tratamiento antibacteriano tópico se ha confirmado en ensayos clínicos, el uso del tratamiento sistémico es cuestionable (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) y debe limitarse a la otitis externa persistente o a la diseminación local o sistémica de la infección (Sander 2001). En vista de lo anterior, la relación beneficio/riesgo para esta indicación se considera negativa.

### **Categoría 4: cambio de redacción de las indicaciones conforme a los conocimientos médicos actuales**

Las indicaciones de esta categoría se modifican (ver Anexo III) debido a que:

- (1) son demasiado amplias y engloban demasiadas entidades médicas en cuanto a la evidencia científica disponible para la evaluación del beneficio/riesgo de las (fluoro)quinolonas, con arreglo a la *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* (Directriz sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de las infecciones bacterianas, CPMP/EWP/558/95 rev. 2) y en relación con las (sub)indicaciones mencionadas en las categorías 1, 2 o 3 anteriormente. Por consiguiente, es necesario modificar estas indicaciones amplias.
- (2) o la terminología es incorrecta desde una perspectiva médica.

**Tabla 4 – Indicaciones de categoría 4 consideradas demasiado amplias**

<b>Encabezamiento de la indicación</b>
Infecciones del riñón, las vías urinarias y los genitales
Infección urinaria
Infecciones respiratorias
Neumonía
Infecciones otorrinolaringológicas
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos
Infecciones del tracto genital
Infecciones ginecológicas

**Tabla 5 – Indicaciones de categoría 4 que deben redactarse de nuevo con arreglo a términos médicos exactos**

<b>Indicación</b>
Infección del aparato digestivo y de las vías biliares
Prevención de infecciones en intervenciones

quirúrgicas
Profilaxis de infecciones urinarias sistémicas
Prevención de infecciones urinarias sistémicas

En el Anexo III del dictamen del CHMP se facilitan detalles de las modificaciones o de la nueva redacción de las indicaciones de categoría 4 mencionadas en las tablas 4 y 5 anteriormente.

Además de las modificaciones de las indicaciones anteriormente mencionadas, el PRAC recomendó otros cambios en la información sobre el producto, tales como nuevas advertencias y precauciones de uso relativas a las reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles.

El PRAC también recomendó la suspensión de los siguientes medicamentos quinolónicos: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina y flumequina. La relación beneficio/riesgo de estas cuatro sustancias (ácido pipemídico, ácido nalidíxico, flumequina y cinoxacina) se considera negativa. De hecho, debido a su estructura química y a los perfiles farmacodinámico y farmacocinético relacionados (intervalo muy estrecho de actividad antibacteriana, concentraciones inhibitorias mínimas elevadas), su beneficio es limitado teniendo en cuenta los datos disponibles actuales. También se señala que estas sustancias no se mencionan en ninguna directriz clínica y que su lugar en el arsenal terapéutico para las infecciones urinarias/genitales/gastrointestinales ya no está justificado. Teniendo en cuenta el beneficio limitado y el riesgo global relacionado con el uso de estos medicamentos, incluido el riesgo de reacciones duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles, la relación beneficio/riesgo de estos medicamentos es negativa. Para levantar la suspensión, el TAC deberá presentar las evidencias científicas pertinentes que demuestren una relación beneficio/riesgo positiva de estos medicamentos. Los TAC deberán justificar la recomendación posológica y considerar datos farmacocinéticos/farmacodinámicos adecuados que respalden la indicación.

Se acordaron los elementos esenciales que debía incluir la comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

### **Motivos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia de medicamentos que contienen sustancias relacionadas con las quinolonas y las fluoroquinolonas para uso por vía sistémica e inhalatoria.
- El PRAC examinó la totalidad de los datos presentados sobre los medicamentos que contienen quinolonas y fluoroquinolonas en relación con las RAM duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles. Esto incluye las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, así como los resultados de las consultas con el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas (IDWP, por sus siglas en inglés). Además, el PRAC consideró las opiniones de organizaciones de pacientes y de familiares y cuidadores, así como las opiniones de profesionales sanitarios, en una audiencia pública. El

PRAC también revisó todos los datos presentados por distintas partes interesadas, tanto antes como después de la audiencia pública.

- El PRAC concluyó que algunas de las reacciones adversas a medicamentos graves asociadas al uso de las quinolonas y las fluoroquinolonas rara vez podrían ser duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles y que estos riesgos son un efecto de grupo.
- El PRAC concluyó que, en los pacientes con una infección grave sensible a estos antibióticos fluoroquinolónicos, estos siguen siendo una opción terapéutica importante a pesar del riesgo muy raro de reacciones adversas duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles.
- El PRAC concluyó que, en caso de infecciones más leves, deben considerarse otras opciones de tratamiento. Por consiguiente, las fluoroquinolonas deben reservarse como tratamiento de última línea en los pacientes en los que otras opciones terapéuticas no sean eficaces o no se toleren.
- El PRAC también concluyó que, en caso de infecciones leves y/o autolimitadas, el beneficio del tratamiento con quinolonas y fluoroquinolonas no compensa el riesgo global relacionado con el uso de estos medicamentos, incluido el riesgo grave de reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles.
- En consecuencia, el PRAC recomendó la suspensión de los siguientes medicamentos quinolónicos, ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina y flumequina, ya que no conservan ninguna indicación con una relación beneficio/riesgo positiva. Para levantar la suspensión, el TAC deberá presentar las evidencias científicas pertinentes que demuestren una relación beneficio/riesgo positiva del medicamento.
- Además, el PRAC recomendó cambios en la información sobre el producto, incluidas la indicación y nuevas advertencias y precauciones de uso en relación con las reacciones adversas a medicamentos duraderas, discapacitantes y potencialmente irreversibles.
- Se acordaron los elementos esenciales que debía incluir la comunicación directa para profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

A la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de los siguientes medicamentos fluoroquinolónicos, pefloxacino, lomefloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, prulifloxacino, rufloxacino y rufloxacino, sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y a otras medidas de minimización de riesgos.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de pefloxacino, lomefloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, prulifloxacino y rufloxacino.

El PRAC también concluyó que la relación beneficio/riesgo de los siguientes medicamentos quinolónicos, ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina y flumequina, ya no es favorable y que estos deben suspenderse. Para levantar la suspensión, el PRAC recomendó que el TAC debe presentar las evidencias científicas pertinentes que demuestren una relación beneficio/riesgo positiva del medicamento en cualquier indicación.

## **Dictamen del CHMP**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.