

Załącznik IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Fluorochinolony i chinolony (dalej zwane „(fluoro)chinolonami”) to klasa syntetycznych środków przeciwbakteryjnych stosowanych w praktyce klinicznej od 1961 r. Najstarsze substancje z tej klasy (począwszy od kwasu nalidyksowego) nie są fluorowane, posiadają jedynie wąskie spektrum aktywności względem bakterii Gram-ujemnych i w praktyce klinicznej są zazwyczaj zastępowane nowszymi antybiotykami. Najnowsze z tych związków (począwszy od norfloksacyny) mają coraz szersze spektrum aktywności; są one fluorowane przy węglu C-6 w podstawowej strukturze pierścienia i z tego względu określa się je jako fluorochinolony. Substancje te hamują syntezę DNA bakterii w wyniku wiązania z wewnątrzkomórkowymi enzymami topoizomerazy i tworzenia kompleksów lek-enzym-DNA.

Niniejsza procedura arbitrażowa w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii koncentruje się na ocenie wpływu długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych znanych działań niepożądanych („ADR”) na stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktów zawierających chinolony i fluorochinolony do stosowania ogólnoustrojowego i wziewnego oraz na konieczności zastosowania odpowiednich środków ograniczających ryzyko.

Pomimo że te działania niepożądane uwzględniono już w drukach informacyjnych dla chinolonów i fluorochinolonów w UE, dotychczas w UE nie przeprowadzono systematycznej oceny ciężkości i utrzymywania się tych znanych działań niepożądanych.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przyjął w dniu 16 października 2018 r. zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

PRAC rozpatrzył całość przekazanych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających (fluoro)chinolony w odniesieniu do długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych. Obejmowały one odpowiedzi złożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne oraz wyniki konsultacji z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych. Ponadto PRAC wziął pod uwagę opinie organizacji pacjentów, pacjentów, rodzin i opiekunów oraz opinie personelu medycznego w ramach wysłuchania publicznego. PRAC dokonał również przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez różne zainteresowane strony, zarówno przed, jak i po zakończeniu wysłuchania publicznego.

Ocena spontanicznych zgłoszeń porejestacyjnych oraz danych literaturowych wraz z oceną dostępnych informacji z badań nieklinicznych i klinicznych odnośnie do możliwych mechanizmów leżących u podstaw długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych dostarczyła wystarczających dowodów na potwierdzenie związku przyczynowego między (fluoro)chinolinami a potencjalnie upośledzającymi działaniami niepożądanymi.

Czynniki ryzyka związane z pojawieniem się ocenianych działań niepożądanych pozostają jedną z głównych wątpliwości i należy dokładniej przeanalizować czynniki ryzyka. Zachęca się odpowiednie zainteresowane strony, w tym środowiska akademickie i podmioty odpowiedzialne, do prowadzenia dalszych badań, które pozwoliłyby na dokładniejsze opisanie upośledzających działań niepożądanych. Badania te powinny koncentrować się na obecnych brakach i wątpliwościach w zakresie wiedzy, w tym między innymi na czynnikach ryzyka związanych z tymi określonymi działaniami niepożądanymi, metodach leczenia działań niepożądanych, określeniu możliwych biomarkerów w celu prognozowania

działań niepożądanych oraz leżących u ich podstaw mechanizmów działania, które mogą powodować konkretne działania.

(Fluoro)chinolony zostały dopuszczone do obrotu w UE w różnych wskazaniach – ponad sto wskazań o różnej szczegółowości. Do celów niniejszego przeglądu wskazania pogrupowano pod względem tytułów/zakresu, z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych, w szczególności wpływu długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych na stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do tych wskazań:

- Kategoria 1: Nowo ustalony charakter zagrożeń dla bezpieczeństwa nie powoduje istotnej zmiany obecnego stosunku korzyści do ryzyka i nie daje podstaw do zmiany wskazań.
- Kategoria 2: Nowo ustalone zagrożenie dla bezpieczeństwa wymaga ograniczenia stosowania (fluoro)chinolonów w tych wskazaniach.
- Kategoria 3: Nowo ustalone zagrożenie dla bezpieczeństwa powoduje zmianę stosunku korzyści do ryzyka na ujemny i wskazania te powinny zostać usunięte.
- Kategoria 4: Wskazania te uznaje się za zbyt ogólne w świetle dostępnych dowodów i w związku z niektórymi (pod)wskazaniami wymienionymi powyżej w kategoriach 1, 2 lub 3. Wskazania te należy zmienić. Stwierdzono, że inne wskazania zostały niewłaściwie sformułowane w terminologii medycznej. Należy je usunąć lub zmienić terminologię medyczną na właściwą.

Kategoria 1: brak modyfikacji wskazań

W odniesieniu do wskazań z kategorii 1 uznaje się, że nowo ustalone zagrożenie dla bezpieczeństwa (długotrwałe, powodujące niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalne działania niepożądane) ma ograniczony wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich produktów zawierających chinolony/fluorochinolony. Stosunek korzyści do ryzyka pozostaje dodatni, a jego stopniowa zmiana nie stanowi podstawy do zmiany wskazań.

Tabela 1 – Wskazania kategorii 1: brak modyfikacji wskazań

Tytuł wskazania
Powikłane zakażenia dróg moczowych/odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zapalenie stercza, zapalenie najądrza i jąder
Zapalenie cewki moczowej i zapalenie szyjki macicy
Zakażenia układu rozrodczego / zakażenia ginekologiczne
Przewlekłe zakażenia płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą
Zakażenia oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzenia oskrzeli
Pozaszpitalne zapalenie płuc
Zapalenie płuc wywołane przez bakterie Gram-ujemne
Gruźlica
Przewlekłe zapalenie zatok
Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego
Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego
Powikłane zakażenia skóry i tkanki podskórnej / Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
Zakażenia układu pokarmowego
Zakażenia kości i stawów
Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
Profilaktyka inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Neisseria meningitidis</i>
Płucna postać wąglika (profilaktyka i leczenie poekspozycyjne)
Zakażenie u pacjentów z obniżoną odpornością

Co do wskazań należących do kategorii 1, PRAC uznał, że w ich przypadku korzyści przewyższają ryzyko, w szczególności stwierdzone ryzyko wystąpienia długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych. Wynika to z ciężkości chorób, ich możliwych poważnych powikłań, w tym zapobiegania występowaniu nieodwracalnych zmian anatomicznych lub czynnościowych, korzystnego rozkładu (fluoro)chinolonów w tkankach oraz specyficzności patogenu objętego spektrum działania mikrobiologicznego (fluoro)chinolonów.

W związku z tym PRAC uznał, że wskazania te powinny zostać utrzymane.

W przypadku pefloksacyny PRAC uznał jednak, że niektóre ze wskazań wymienionych powyżej w tabeli 1 powinny zostać ograniczone jak następuje:

- Przewlekłe zapalenie zatok (CRS)

Rhinosinusitis jest grupą zaburzeń charakteryzujących się zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. CRS wywołują głównie następujące patogeny: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, bakterie beztlenowe i *Chlamydia spp.* Biorąc pod uwagę słabą wrażliwość pneumokoków na pefloksacynę i potencjalne ryzyko, PRAC stwierdził, że stosowanie pefloksacyny w leczeniu ostrych zaostrzeń przewlekłego zapalenia zatok powinno być ograniczone do pacjentów, w przypadku których w leczeniu tych zakażeń za niewłaściwe uznano stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych (opcja ostatniej linii).

- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Biorąc pod uwagę niewystarczające spektrum działania względem patogenów wywołujących te zakażenia, PRAC stwierdził, że stosowanie pefloksacyny powinno być ograniczone do pacjentów, u których w leczeniu tych zakażeń za niewłaściwe uznano stosowanie innych środków przeciwbakteryjnych (opcja ostatniej linii).

Ponadto w przypadku pefloksacyny PRAC uznał, że niektóre ze wskazań wymienionych powyżej w tabeli 1 należy usunąć jak następuje:

Pefloksacyna

- Ostre i przewlekłe zapalenie stercza, w tym ciężkie postaci

Uznaje się, że nie udowodniono roli pefloksacyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia stercza. W przypadku atypowych patogenów przenoszonych drogą płciową, takich jak *Mycoplasma hominis* i *Chlamydia trachomatis* lub *Ureaplasma urealyticum*, działanie przeciwdrobnoustrojowe pefloksacyny jest słabe (Gonzales i Henwood 1989). Oprócz tego dostępne dane wskazują na słabe działanie przeciwdrobnoustrojowe pefloksacyny względem bakterii *Pseudomonas* (King i Phillips 1986) i nie są dostępne zaktualizowane dane dotyczące wrażliwości na pefloksacynę, ponieważ Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) nie określił klinicznych wartości granicznych dla pefloksacyny (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Obecna rola pefloksacyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia stercza oraz korzyści ze stosowania pefloksacyny w leczeniu tych zakażeń są zatem nieznanymi. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się za ujemny dla pefloksacyny.

- Zaostrzenia zakażeń oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy

U pacjentów z mukowiscydozą głównym patogenem wywołującym zakażenia oskrzeli i płuc jest *Pseudomonas aeruginosa*. Gatunek *Streptococcus* wykazuje jedynie umiarkowaną wrażliwość na pefloksacyne (wartości MIC90 wynoszące 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). Słabe działanie przeciwdrobnoustrojowe pefloksacyne względem patogenu specyficznego dla danego wskazania wyklucza jej stosowanie w tym wskazaniu z uwagi na wysokie ryzyko niewystarczającego spektrum działania i rozwoju oporności. Uważa się, że obecna rola pefloksacyne w leczeniu tego wskazania nie została ustalona. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się za ujemny dla pefloksacyne.

- Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek

Patogeny związane z odmiedniczkowym zapaleniem nerek obejmują głównie *E. coli* (75% do 95%) i sporadycznie inne gatunki *Enterobacteriaceae*, takie jak *P. mirabilis* i *K. pneumoniae* oraz gronkowce. Nie są dostępne aktualne dane (np. w związku z aktualną częstością występowania oporności u Enterobacterales i innych bakterii Gram-ujemnych) w odniesieniu do aktywności przeciwdrobnoustrojowej pefloksacyne, ponieważ EUCAST nie zdefiniował klinicznych wartości granicznych.

Działanie przeciwdrobnoustrojowe pefloksacyne względem szczepów bakterii mających znaczenie w przypadku tego wskazania jest niskie (Hoogkamp-Korstanje 1997). Ponadto pefloksacyne jest w niewielkim stopniu wydalana z moczem (34% dawki pefloksacyne, w tym jej aktywny metabolit norfloksacyne) (Naber 2001). W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka stosowania pefloksacyne w tym wskazaniu jest ujemny.

- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego

Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego (MOE), określane również jako martwicze zapalenie ucha zewnętrznego, jest ciężkim inwazyjnym zakażeniem w obrębie zewnętrznego kanału słuchowego i podstawy czaszki. Niemal 95% przypadków MOE zgłoszonych w literaturze przypisuje się *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo i wsp. 2012). Należy zauważyć, że pefloksacyne ma słabe działanie przeciwdrobnoustrojowe względem *P. aeruginosa*, a zatem korzyści z jej stosowania są bardzo ograniczone. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka stosowania pefloksacyne w tym wskazaniu jest ujemny.

Kategoria 2: wskazania, które należy ograniczyć

W przypadku wskazań wchodzących w zakres kategorii 2, wspomniane wyżej zagrożenia dla bezpieczeństwa mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka z uwagi na korzyści ze stosowania (fluoro)chinolonów w rozpatrywanych chorobach, a także ograniczoną ciężkość niektórych z tych chorób, a zatem należy ograniczyć stosowanie w tych wskazaniach.

Tabela 2 – Wskazania kategorii 2

Tytuł wskazania
<p>Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proste niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego • Ostre zapalenie pęcherza moczowego u kobiet • Proste niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego u dorosłych kobiet w okresie przedmenopauzalnym • Nawracające zapalenie pęcherza moczowego u kobiet • Ostre niepowikłane zakażenie dolnego odcinka układu moczowego (proste zapalenie pęcherza moczowego)
<p>Ostre zaostrzenie POChP, w tym przewlekłe zapalenie oskrzeli</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostre zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w tym przewlekłe zapalenie oskrzeli • Ostre zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli • Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
<p>Ostre bakteryjne zapalenie zatok</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostre zapalenie zatok • Ostre bakteryjne zapalenie zatok
<p>Ostre zapalenie ucha środkowego</p>

W przypadku tych wskazań produkty lecznicze zawierające (fluoro)chinolony należy stosować wyłącznie wtedy, gdy za niewłaściwe uznaje się stosowanie innych środków przeciwdrobnoustrojowych, które są powszechnie zalecane w leczeniu tych zakażeń.

Zalecenie dotyczące ograniczenia do ostatniej linii opiera się na następujących założeniach:

Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego

Na podstawie przeglądu dostępnych danych naukowych przypadki niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego często opisywano jako samoograniczające się. Ostatnie badanie przeprowadzone przez Gágyor i wsp. (2015) wykazało, że dwie trzecie kobiet z niepowikłanym zakażeniem układu moczowego leczonych ibuprofenem powróciło do zdrowia bez stosowania antybiotyków. Stwierdzono jednak, że w grupie osób nie stosujących antybiotyków częściej stwierdzano brak złagodzenia objawów i ryzyko powikłań (zwłaszcza odmiedniczkowego zapalenia nerek). W przeanalizowanych wytycznych europejskich nie omówiono możliwości leczenia zakażeń układu moczowego innej niż terapia przeciwbakteryjna. Nieodpowiednie stosowanie (fluoro)chinolonów związane jest z gwałtownym wzrostem oporności bakterii na te środki (*Komitet ds. Chorób Zakaźnych 2006; Murray i Baltimore 2007*).

Uważa się, że niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego jest nieciężkim, niezagrażającym życiu wskazaniem, w przypadku którego potencjalne ryzyko przeważa nad korzyściami w przypadku zastosowania (fluoro)chinolinów jako leczenia pierwszej linii. W związku z tym uważa się, że stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu obejmującym niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego uległ zmianie i (fluoro)chinolony należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie istnieją alternatywne możliwości leczenia.

Ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (AECB) i POChP

Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności, ryzyko rozwoju oporności i profil ryzyka (fluoro)chinolonów wraz z nowym ryzykiem wystąpienia długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, stwierdza się, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny jedynie w przypadku ciężkich epizodów AECB i POChP lub w przypadku gdy inne możliwości terapeutyczne są nieskuteczne lub nietolerowane. Stosowanie (fluoro)chinolonów nie jest uzasadnione w przypadku epizodów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, gdy dostępne są alternatywne możliwości leczenia.

Ogólnie rzecz biorąc, stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu obejmującym ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli i POChP uznaje się za dodatni jedynie u pacjentów, u których nie ma alternatywnych możliwości leczenia.

Ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ABS)

ABS jest na ogół nieciężkim zakażeniem o wysokim wskaźniku samoistnych wyleczeń (90%). Około 80% przypadków zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych występujących w praktyce klinicznej ma pochodzenie wirusowe, a jedynie znikomy odsetek tych przypadków (0,5-2%) przechodzi w zakażenie bakteryjne (*Gwaltney 1996*).

W odniesieniu do wysokiego współczynnika powodzenia u pacjentów leczonych placebo i łagodnego nasilenia zapalenia zatok w większości przypadków, należy uważnie rozważyć korzyści ze stosowania antybiotyków w stosunku do występowania działań niepożądanych i potencjalnego ryzyka selekcji oporności.

Zatem wobec ryzyka związanego ze stosowaniem (fluoro)chinolonów, w tym ryzyka długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, (fluoro)chinolony należy stosować jedynie wtedy, gdy za niewłaściwe uznaje się stosowanie środków przeciwbakteryjnych, które są powszechnie zalecane do początkowego leczenia zakażeń ABS.

Ostre zapalenie ucha środkowego (AOM)

AOM uznaje się za chorobę o złożonej etiologii, wywołaną przez wiele drobnoustrojów, która zwykle stanowi powikłanie wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych (Marom i wsp. 2012). AOM jako jedną z najczęstszych chorób u dzieci, ze wskaźnikiem samoistnych wyleczeń powyżej 80%, można uznać za nieciężkie i w większości przypadków samoograniczające się zakażenie. Terapia (fluoro)chinolonami mogłaby być korzystna w przypadku pacjentów z nawracającym i/lub niereagującym na leczenie AOM wywołanym przez wielolekooporne czynniki etiologiczne, gdy prawdopodobny jest brak skuteczności leczenia innymi typowymi antybiotykami.

Biorąc zatem pod uwagę ryzyko związane ze stosowaniem (fluoro)chinolonów, w tym ryzyko długotrwałych, powodujących niepełnosprawność lub potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, ogólny stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu obejmującym (ostre) zapalenie ucha środkowego ulega zmianie i należy je stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie ma innej możliwości leczenia.

Kategoria 3: usuwanie wskazań

Uznaje się, że w przypadku wskazań należących do kategorii 3 stosunek korzyści do ryzyka jest ujemny, biorąc pod uwagę powyższe zagrożenie dla bezpieczeństwa oraz ograniczone korzyści ze stosowania (fluoro)chinolonów w rozpatrywanych chorobach.

Tabela 3 – Wskazania kategorii 3

Tytuł wskazania
Zapalenie gardła-zapalenie migdałków <ul style="list-style-type: none">• Zapalenie gardła• Zapalenie migdałków
Zapalenie krtani

Tytuł wskazania
Ostre zapalenie oskrzeli
Profilaktyka biegunki podróźnych <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka zakaźnego zapalenia żołądka i jelit (biegunka podróźnych) • Zapobieganie biegunce podróźnych
Przedoperacyjne przygotowania w przypadku przewlekłego perlakowego zapalenia ucha i przewlekłego zapalenia ucha rozprzestrzeniającego się do kości
Posocznica
Selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego
Zapobieganie zaostrzeniom u kobiet z nawracającym zakażeniem dróg moczowych <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka częstych, nawracających zakażeń dróg moczowych • Długoterminowa profilaktyka nawracających zakażeń dróg moczowych • Profilaktyka często nawracających zakażeń dróg moczowych • Zapobieganie ogólnoustrojowym zakażeniom dróg moczowych • Profilaktyka ogólnoustrojowych zakażeń dróg moczowych
Zapobieganie zakażeniom podczas zabiegów chirurgicznych <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka po zabiegach chirurgicznych lub interwencjach w obrębie układu moczowo-płciowego <ul style="list-style-type: none"> ◦ profilaktyka po zabiegach chirurgicznych lub interwencjach w obrębie układu moczowo-płciowego ◦ Profilaktyka nawracających zakażeń dróg moczowych po przezcewkowych zabiegach chirurgicznych lub przezodbytniczej biopsji stercza
Zakażenia pochwy
Zapalenie opon mózgowych
Zakażenie płynu mózgowo-rdzeniowego
Zapalenie wsierdza
Szpitalne zapalenie płuc
Zapalenie ucha zewnętrznego

W odniesieniu do tych wskazań zalecenie dotyczące usunięcia wskazania oparte jest na poniższych przesłankach:

Zapalenie gardła-zapalenie migdałków

Na podstawie dostępnych danych około 90% przypadków zapalenia gardła i 70% przypadków zapalenia migdałków u osób dorosłych i dzieci jest pochodzenia wirusowego (Zoorob i wsp. 2012). Co do przypadków zapalenia gardła o etiologii bakteryjnej, najczęstszym patogenem wywołującym ostre bakteryjne zapalenie gardła jest *Streptococcus pyogenes*.

Spektrum działania (fluoro)chinolony nie obejmuje w wystarczającym stopniu patogenów, które są często identyfikowane u pacjentów z zapaleniem gardła i/lub zapaleniem migdałków. Ponadto należy wziąć pod uwagę rosnącą oporność na (fluoro)chinolony oraz możliwość wystąpienia powodujących niepełnosprawność działań niepożądanych w przypadku tego zwykle nieciężkiego schorzenia. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w przypadku zapalenia gardła i/lub zapalenia migdałków pochodzenia bakteryjnego jest uznawany za ujemny.

Zapalenie krtani

Zakaźne zapalenie krtani to zazwyczaj samoograniczająca się choroba wirusowa (wywołana przez wirus paragrypy, rinowirus, wirus grypy i adenowirus), która nie reaguje na antybiotykoterapię (Higgins, 1974). Biorąc pod uwagę głównie wirusową etiologię zapalenia krtani, jego zazwyczaj samoograniczający się charakter, rosnącą oporność typowych drobnoustrojów na (fluoro)chinolony oraz stwierdzone ryzyko wystąpienia długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolinów w przypadku zapalenia krtani uznaje się za ujemny.

Ostre zapalenie oskrzeli

Większość zakażeń oskrzeli jest zazwyczaj pochodzenia wirusowego. Bakterie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catharralis* wyizolowano z próbek płuciny u maksymalnie 45% pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli (Macfarlane i wsp. 1993), ale trudno jest rozpoznać ich rolę z uwagi na potencjalną kolonizację jamy ustnej i gardła u zdrowych osób (Laurenzi i wsp. 1961; Smith i Lockwood 1986).

Według aktualnych dowodów i europejskich wytycznych (Woodhead i wsp., 2005, 2011), korzyści ze stosowania antybiotyków w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli u osób niewykazujących innych objawów chorobowych są niewielkie.

Biorąc pod uwagę częstą wirusową etiologię ostrego zapalenia oskrzeli, jego zazwyczaj samoograniczający się charakter, rosnącą oporność typowych drobnoustrojów na (fluoro)chinolony i potencjalne ryzyko powodujących niepełnosprawność działań niepożądanych, stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli uznaje się za ujemny.

Profilaktyka biegunki podróźnych

W większości przypadków biegunka podróźnych jest samoograniczająca się i ustępuje samoistnie w ciągu 3-5 dni. U większości podróźnych nie zaleca się stosowania profilaktyki antybiotykowej (CDC 2017; Hill i wsp. 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle i wsp. 2016). W oparciu o ocenę dostępnych wytycznych i dokumentów przedstawiających stanowiska, profilaktyka biegunki podróźnych powinna się ograniczać jedynie do osób z grup wysokiego ryzyka odbywających krótkie podróże.

Wobec wzrastającej oporności drobnoustrojów patogennych na (fluoro)chinolony, związku (fluoro)chinolonów z biegunką związaną z *C. difficile*, innych dobrze znanych zagrożeń poza ryzykiem rzadkich, ale utrzymujących się i upośledzających działań niepożądanych, stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w profilaktyce biegunki podróźnych uznaje się za ujemny.

Przedoperacyjne przygotowania w przypadku przewlekłego perlakowego zapalenia ucha i przewlekłego zapalenia ucha rozprzestrzeniającego się do kości

Korzyści ze stosowania ogólnoustrojowej profilaktyki antybiotykowej ogólnie w zabiegu chirurgicznym w obrębie czystego-zakażonego ucha nie są obecnie wystarczająco uzasadnione i nie udowodniono korzyści w stosunku do antybiotyków stosowanych miejscowo. Należy zawsze brać pod uwagę problemy związane z zastosowaniem (fluoro)chinolonów w profilaktyce chirurgicznej, w tym rozwój i rozprzestrzenianie się opornych patogenów oraz występowanie reakcji niepożądanych w związku z

(fluoro)chinolonami, w tym ryzyko wystąpienia potencjalnie upośledzających działań niepożądanych. W związku z powyższym PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w przedoperacyjnych przygotowaniach w przypadku przewlekłego perlakowego zapalenia ucha i przewlekłego zapalenia ucha rozprzestrzeniającego się do kości jest ujemny.

Posocznica

Posocznica jest ciężką i zagrażającą życiu chorobą związaną z wysoką śmiertelnością. W ujęciu ogólnym, posocznica jest nieswoista i zazwyczaj jest chorobą wtórną (skutkiem) w stosunku do zakażenia pierwotnego. Terapia powinna być ukierunkowana na zakażenie pierwotne, z uwzględnieniem właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych leków oraz miejsca zakażenia. Zatem zgodnie z wytycznymi (CPMP/EWP/558/95 rev 2) posocznica nie jest dopuszczalna jako samodzielne wskazanie. W związku z tym wskazanie obejmujące posocznice należy usunąć.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w podanym przypadku posocznicy uznaje się za ujemny i wskazanie to należy usunąć.

Selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego

W odniesieniu do wskazania „selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego” korzyści ze stosowania (fluoro)chinolonów są bardzo ograniczone. W rzeczywistości PRAC nie był w stanie zidentyfikować żadnych mocnych dowodów na skuteczność stosowania (fluoro)chinolonów w tym wskazaniu. W związku z brakiem dowodów naukowych na skuteczność oraz zaleceniami IDWP stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów we wskazaniu w „selektywna dekontaminacja przewodu pokarmowego u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego” uznaje się za ujemny.

Zapobieganie zaostrzeniom u kobiet z nawracającymi zakażeniami dróg moczowych (UTI)

Nawracające zakażenia dróg moczowych często występują u młodych, zdrowych kobiet, pomimo że ich układ moczowy jest zazwyczaj prawidłowy pod względem anatomicznym i fizjologicznym (Hooton 2001).

Zgodnie z wytycznymi European Association of Urology (EAU) (Bonkat i wsp. 2017) zapobieganie niepowikłanym zakażeniom dróg moczowych obejmuje doradztwo i zmiany zachowań. Profilaktyka przeciwbakteryjna może być stosowana dopiero po próbie skorzystania z doradztwa i zmiany zachowań oraz w przypadku niepowodzenia stosowania środków innych niż przeciwdrobnoustrojowe. Biorąc pod uwagę ryzyko długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych, stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów we wskazaniu obejmującym zapobieganie zaostrzeniom u kobiet z nawracającym zakażeniem dróg moczowych uznaje się za ujemny.

Zapobieganie zakażeniom podczas zabiegów chirurgicznych

Antybiotyków o szerszym spektrum działania nie należy stosować do profilaktyki okołozabiegowej lub stosować z zachowaniem ostrożności jedynie w wybranych przypadkach (wytyczne European Association of Urology (EAU) dotyczące zakażeń urologicznych z 2015 r.). Najlepiej, aby środek stosowany do profilaktyki okołozabiegowej nie był środkiem, który może być wymagany do leczenia zakażeń. Poza tym te same wzorce oporności na pefloksacyne są współdzielone z innymi chinolonami, przez co pefloksacyne nie nadaje się do stosowania w profilaktyce okołozabiegowej. Biorąc pod uwagę wzorzec wysokiej oporności na pefloksacyne, możliwy rozwój oporności krzyżowej na inne chinolony oraz nowo rozpoznane ryzyko długotrwałych i potencjalnie upośledzających działań niepożądanych, ryzyko związane ze stosowaniem pefloksacyne przeważa nad korzyściami. Zatem w tym wskazaniu ryzyko przeważa nad korzyściami i wskazanie należy usunąć.

Zakażenia pochwy

Paciorkowce grupy B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis* są drobnoustrojami najczęściej związanymi z zapaleniem pochwy powodowanym przez bakterie tlenowe (AV) (Rampernaud i wsp., 2012). AV wymaga leczenia opartego na wynikach badań mikroskopowych i najlepsze wyniki można uzyskać przy zastosowaniu skojarzonego leczenia miejscowego z dowolnym z następujących środków: antybiotyk (komponent zakaźny), sterydy (komponent zapalny) i/lub estrogen (komponent atrofii). W przypadkach, gdy w obrazie mikroskopowym lub w hodowli występują grzyby *Candida*, najpierw należy wypróbować środki przeciwgrzybicze, aby stwierdzić, czy nadal potrzebne jest inne leczenie. Irygacja pochwy jodopowidonem może zapewnić szybkie złagodzenie objawów, ale nie zapewnia długotrwałego wyleczenia z obciążenia bakteryjnego. Najbardziej odpowiednimi antybiotykami miejscowymi są antybiotyki nieulegające wchłanianiu, o szerokim spektrum działania, w szczególności działające na Gram-dodatnie i Gram-ujemne tlenowe bakterie jelitowe, np. kanamycyna. Te ostatnie kolonizacje występują często, ale zakażenie zapalne jest rzadkie, nie zaleca się więc stosowania antybiotyków doustnych u kobiet z AV (Donders i wsp. 2015; Wang i wsp. 2016).

(Fluoro)chinolony są niekiedy zalecane we wstępnym leczeniu poważnych i/lub powikłanych przypadków zapalenia pochwy wywołanego przez bakterie tlenowe (tzn. do kontrolowania ostrych objawów w ciężkich przypadkach, takich jak gronkowcowe lub plamkowe paciorkowcowe zapalenie pochwy). Na podstawie danych dotyczących skuteczności, aktualnych wytycznych dotyczących leczenia, znanych zagrożeń związanych ze stosowaniem (fluoro)chinolonów, w tym powodujących niepełnosprawność działań niepożądanych, PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania (fluoro)chinolonów w leczeniu zapalenia pochwy jest ujemny.

Zapalenie opon mózgowych

W UE wskazanie obejmujące zapalenie opon mózgowych zatwierdzono wyłącznie dla pefloksacyny. (Fluoro)chinolony nie były objęte obszernymi badaniami dotyczącymi leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowych, w związku z czym dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania pefloksacyny u pacjentów z zapaleniem opon mózgowych, które nie pozwalają na ustalenie skuteczności.

Biorąc pod uwagę potencjalne niewystarczające spektrum działania pefloksacyny względem patogenów odpowiedzialnych za zapalenie opon mózgowych i ryzyko związane z niewłaściwym leczeniem zapalenia opon mózgowych, ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się za ujemny i dlatego należy je usunąć.

Zakażenie płynu mózgowo-rdzeniowego

Nie są dostępne dane określające skuteczność w tych warunkach klinicznych. Ponadto określenie „Zakażenie płynu mózgowo-rdzeniowego” jest uznawane przez PRAC za nieprawidłowe z medycznego punktu widzenia. Stosunek korzyści do ryzyka jest zatem ujemny i wskazanie należy usunąć.

Zapalenie wsierdzia

W UE wskazanie obejmujące zapalenie wsierdzia zostało zatwierdzono wyłącznie dla pefloksacyny. Zakaźne zapalenie wsierdzia to ciężka i zagrażająca życiu choroba, związana z wysoką śmiertelnością. Typowe drobnoustroje, które mogą wywoływać zakaźne zapalenie wsierdzia, to między innymi *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, grupa HACEK, *Staphylococcus aureus* lub enterokoki. Po dokonaniu przeglądu dostępnych danych, opartych głównie na modelach zwierzęcych (Giamarellou H i wsp. 1989), nie można ustalić skuteczności pefloksacyny.

Biorąc pod uwagę potencjalne niewystarczające spektrum działania pefloksacyny względem patogenów odpowiedzialnych za zapalenie wsierdzia i ryzyko związane z niewłaściwym leczeniem zapalenia wsierdzia, ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się za ujemny.

Szpitalne zapalenie płuc

Słaba aktywność przeciwdrobnoustrojowa pefloksacyny względem *Pseudomonas aeruginosa* wyklucza jej zastosowanie w szpitalnym zapaleniu płuc, gdzie częstym patogenem jest *P. aeruginosa*. Ponadto aktywność ofloksacyny w stosunku do odpowiednich patogenów jest zbyt ograniczona, aby uzasadnić zastosowanie w szpitalnym zapaleniu płuc. W przypadku tych zakażeń należy oczekiwać powikłanego przebiegu oraz wysokiego poziomu opornych patogenów. Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się zatem za ujemny.

Zapalenie ucha zewnętrznego

Ostre zapalenie ucha zewnętrznego to zapalenie tkanki łącznej skóry i tkanki podskórnej kanału słuchowego, z ostrym stanem zapalnym i zmiennym obrzękiem. W większości przypadków zapalenie ucha zewnętrznego jest wywołane przez zakażenie bakteryjne (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), należy jednak wziąć pod uwagę również inne czynniki powodujące chorobę, takie jak zakażenie grzybicze lub niezakaźne procesy dermatologiczne. W przypadku bakteryjnego zapalenia ucha zewnętrznego głównymi patogenami je wywołującymi są *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*; często jest to zakażenie wielobakteryjne (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Podczas gdy skuteczność miejscowej terapii przeciwbakteryjnej została potwierdzona w badaniach klinicznych, stosowanie terapii ogólnoustrojowej budzi wątpliwości (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) i powinno się ograniczać do przetrwałego zapalenia ucha zewnętrznego bądź miejscowego lub ogólnoustrojowego rozprzestrzenienia się zakażenia (Sander 2001). W związku z powyższym stosunek korzyści do ryzyka dla tego wskazania uznaje się za ujemny.

Kategoria 4: preredagowanie wskazań w oparciu o aktualną wiedzę medyczną

Wskazania w tej kategorii są zmienione (zob. załącznik III) ze względu na:

- (1) zbyt ogólny zakres i zbyt wiele jednostek medycznych pod względem dostępnych dowodów naukowych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka dla (fluoro)chinolonów w świetle Wytycznych w sprawie oceny produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia zakażeń bakteryjnych (*Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, (CPMP/EWP/558/95 rev 2)*) oraz w odniesieniu do (pod)wskazań wymienionych powyżej w kategoriach 1, 2 lub 3. W związku z tym należy zmienić te ogólne wskazania.
- (2) lub nieprawidłową terminologię z punktu widzenia medycznego.

Tabela 4 – Wskazania kategorii 4, które uznaje się za zbyt ogólne

Tytuł wskazania
Zakażenia nerek, dróg moczowych i narządów płciowych
Zakażenie dróg moczowych
Zakażenia układu oddechowego
Zapalenie płuc
Zakażenia ucha, nosa i gardła
Zakażenia skóry i tkanek miękkich
Zakażenia układu rozrodczego
Zakażenia ginekologiczne

Tabela 5 – Wskazania kategorii 4 przeznaczone do przerehabilitacji na prawidłowe terminy medyczne

Wskazanie
Zakażenie układu pokarmowego i przewodów żółciowych
Zapobieganie zakażeniom podczas zabiegów chirurgicznych
Profilaktyka ogólnoustrojowych zakażeń dróg moczowych
Zapobieganie ogólnoustrojowym zakażeniom dróg moczowych

Szczegółowe informacje dotyczące zmian/przerehabilitacji wskazań kategorii 4, o których mowa w tabelach 4 i 5 powyżej, znajdują się w załączniku III do opinii CHMP.

Poza zmianami w powyższych wskazaniach PRAC zalecił wprowadzenie innych zmian do druków informacyjnych produktów, w tym dalszych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z długotrwałymi, powodującymi niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnymi działaniami niepożądanymi

PRAC zalecił również zawieszenie stosowania następujących produktów leczniczych zawierających chinolony: kwas nalidyksowy, kwas pipemidowy, cynoksacynę i flumechinę. Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku czterech substancji (kwas pipemidowy, kwas nalidyksowy, flumechina i cynoksacyna) uznaje się za ujemny. W istocie, ze względu na strukturę chemiczną oraz związany z nią profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny (bardzo wąski zakres działania przeciwbakteryjnego, wysokie minimalne stężenia hamujące) korzyści z ich stosowania są ograniczone na podstawie dostępnych obecnie danych. Należy również zauważyć, że substancje te nie są wymienione w żadnych wytycznych klinicznych, a ich miejsce w lekarskim arsenale terapeutycznym w leczeniu zakażeń dróg moczowych / układu rozrodczego / układu pokarmowego nie jest już uzasadnione. Biorąc pod uwagę ograniczone korzyści oraz ogólne ryzyko związane ze stosowaniem tych produktów leczniczych, w tym ryzyko długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych reakcji, stosunek korzyści do ryzyka dla tych produktów leczniczych jest ujemny. W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić odpowiednie dowody naukowe, aby wykazać dodatni stosunek korzyści do ryzyka dla tych produktów leczniczych. Podmioty odpowiedzialne powinny uzasadnić zalecenia dotyczące dawkowania i uwzględnić odpowiednie dane PK/PD na poparcie wskazania.

Uzgodniono główne elementy komunikatu dla personelu medycznego wraz z harmonogramem jego dystrybuowania.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnoszących się do produktów leczniczych zawierających

substancje pokrewne do chinolonów i fluorochinolonów do stosowania ogólnoustrojowego i wziewnego.

- PRAC rozpatrzył całość danych przedłożonych dla produktów leczniczych zawierających chinolony i fluorochinolony w odniesieniu do długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych. Obejmowały one odpowiedzi złożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne oraz wyniki konsultacji z grupą roboczą ds. chorób zakaźnych. Ponadto PRAC wziął pod uwagę opinie organizacji pacjentów, pacjentów, rodzin i opiekunów oraz opinie personelu medycznego w ramach wysłuchania publicznego. PRAC dokonał również przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez różne zainteresowane strony, zarówno przed, jak i po zakończeniu wysłuchania publicznego.
- PRAC stwierdził, że niektóre z poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów mogą w bardzo rzadkich przypadkach być długotrwałe, powodujące niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalne oraz że ryzyko to stanowi efekt klasy.
- PRAC stwierdził, że w przypadku pacjentów z poważnym zakażeniem, które jest wrażliwe na takie antybiotyki, fluorochinolony nadal pozostają ważną opcją terapeutyczną pomimo bardzo rzadkiego ryzyka wystąpienia długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych.
- PRAC uznał, że w przypadku łagodniejszych zakażeń należy rozważyć inne możliwości leczenia. Z tego względu fluorochinolony powinny być zarezerwowane jako leczenie ostatniej linii u pacjentów, dla których inne możliwości terapeutyczne są nieskuteczne lub nietolerowane.
- PRAC stwierdził również, że w przypadku łagodnych i/lub samoograniczających się zakażeń korzyści z leczenia chinolonami i fluorochinolonami nie przeważają nad ogólnym ryzykiem związanym ze stosowaniem tych produktów leczniczych, w tym poważnym ryzykiem długotrwałych, powodujących niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnych działań niepożądanych.
- W związku z tym PRAC zalecił zawieszenie stosowania następujących produktów leczniczych zawierających chinolony: kwasu nalidyksowego, kwasu pipemidowego, cynoksacyny i flumechiny, ponieważ nie zachowują one żadnych wskazań o dodatnim stosunku korzyści do ryzyka. W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć odpowiednie dowody naukowe, aby wykazać pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego.
- Ponadto PRAC zalecił wprowadzenie zmian do druków informacyjnych, łącznie ze wskazaniem oraz dalszymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności związanymi z długotrwałymi, powodującymi niepełnosprawność i potencjalnie nieodwracalnymi działaniami niepożądanymi.
- Uzgodniono główne elementy komunikatu dla personelu medycznego wraz z harmonogramem jego dystrybuowania.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla następujących produktów leczniczych zawierających fluorochinolony: pefloksacyny, lomefloksacyny, ciprofloksacyny, lewofloksacyny, ofloksacyny, moksyflokscyny, norfloksacyny, prulifloksacyny, rufloksacyny, pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych środków ograniczających ryzyko.

W związku z tym Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla pefloksacyny, lomefloksacyny, ciprofloksacyny, lewofloksacyny, ofloksacyny, moksyfloksacyny, norfloksacyny, prulifloksacyny i rufloksacyny.

PRAC stwierdził również, że stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do następujących produktów leczniczych zawierających chinolony: kwasu nalidyksowego, kwasu pipemidowego, cynoksacyny i flumechiny nie jest już korzystny i należy zawiesić ich stosowanie. W celu zniesienia zawieszenia PRAC zalecił, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił odpowiednie dowody naukowe w celu wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego w dowolnym wskazaniu.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.