

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Fluórchinolóny a chinolóny [ďalej len „(fluór)chinolóny“] sú trieda syntetických antibakteriálnych liekov, ktoré sa používajú v klinickej praxi od roku 1961. Najstaršie látky z tejto triedy (prvá bola kyselina nalidixová) nie sú fluórované, majú len úzke spektrum účinku proti gramnegatívnym baktériám a v klinickej praxi sa zvyčajne nahrádzajú novšími antibiotikami. Novšie látky (napr. norfloxacín) majú čoraz širšie spektrum účinku; na uhlíku C-6 základnej kruhovej štruktúry sú fluórované, a preto sa nazývajú fluórchinolóny. Tieto látky inhibujú syntézu bakteriálnej DNA tak, že sa naviažu na vnútrobunkové enzýmy topoizomerázy a vytvoria komplexy liek-enzým-DNA.

Tento farmakovigilančný postup pri predložení podnetu je zameraný na preskúmanie vplyvu dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných známych nežiaducich liekových reakcií (ADR) na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich chinolóny a fluórchinolóny na systémové a inhalačné použitie a na potrebu primeraných opatrení na minimalizovanie rizík.

Hoci sú tieto ADR už uvedené v informáciách o lieku v EÚ pre chinolóny a fluórchinolóny, závažnosť a pretrvávanie týchto známych ADR ešte neboli v EÚ systematicky vyhodnotené.

Výbor PRAC prijal 16. októbra 2018 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené pre lieky obsahujúce (fluór)chinolóny, pokiaľ ide o dlhodobé, vysilujúce a potenciálne ireverzibilné ADR. Patria sem písomné odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, ako aj výsledky konzultácií s pracovnou skupinou pre infekčné choroby. Výbor PRAC vzal na vedomie aj stanoviská organizácií pacientov, pacientov, ich rodín a opatrovateľov a stanoviská zdravotníckych pracovníkov pri verejnom vypočutí. Výbor PRAC takisto preskúmal všetky údaje, ktoré predložili rôzne zainteresované strany pred verejným vypočutím a po ňom.

Posúdenie spontánnych hlásení po uvedení na trh a údajov z literatúry spolu s vyhodnotením dostupných neklinických a klinických informácií týkajúcich sa možných základných mechanizmov dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne trvalých ADR poskytlo dostatok dôkazov na podporu príčinného vzťahu medzi (fluór)chinolónmi a potenciálne vysilujúcimi ADR.

Rizikové faktory súvisiace s výskytom posudzovaných ADR stále patria k hlavným nejasnostiam, a preto sa musia ďalej skúmať. Príslušným zainteresovaným stranám vrátane akademickej obce a držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa odporúča, aby vykonali ďalší výskum, ktorý by pomohol lepšie charakterizovať tieto vysilujúce nežiaduce liekové reakcie. Tento výskum má byť zameraný na v súčasnosti chýbajúce informácie a nejasnosti v poznatkoch, okrem iného vrátane rizikových faktorov súvisiacich s týmito špecifickými ADR, liečbami na ADR, identifikáciou možných biologických markerov na predvídanie týchto ADR a základných mechanizmov účinku, ktoré by mohli viesť k príslušným reakciám.

(Fluór)chinolóny sú v EÚ povolené na rôzne indikácie – na viac ako sto rôznych indikácií. Na účely tohto preskúmania sú indikácie zoradené pod znením/zahŕňajúcimi výrazmi s prihliadnutím na všetky dostupné údaje, najmä vplyv dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich liekových reakcií na pomer prínosu a rizika týchto indikácií:

- 1. kategória: Novo identifikovaná povaha výhrad týkajúcich sa bezpečnosti podstatným spôsobom nemení existujúci pomer prínosu a rizika a nie je potrebná žiadna zmena indikácie.

- 2. kategória: Novo identifikovaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti vyžaduje obmedzenie použitia (fluór)chinolónov v týchto indikáciách.
- 3. kategória: Novo identifikovaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti mení pomer prínosu a rizika na negatívny a tieto indikácie sa majú vypustiť.
- 4. kategória: Indikácie sa považujú za príliš široké vzhľadom na dostupné dôkazy a niektoré (sub)indikácie uvedené vyššie v kategóriách 1, 2 alebo 3. Tieto indikácie sa majú zmeniť. Zistilo sa, že ďalšie indikácie sú z hľadiska lekárskeho výrazu nesprávne formulované. Majú sa odstrániť alebo nahradiť presnými lekáorskými výrazmi.

1. kategória: žiadna zmena indikácií

Pri indikáciách 1. kategórie sa usúdilo, že novo identifikovaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti (dlhodobé, vysilujúce a potenciálne ireverzibilné nežiaduce liekové reakcie) má obmedzený vplyv na pomer prínosu všetkých liekov obsahujúcich chinolóny/fluórchinolóny. Pomer prínosu a rizika ostáva pozitívny a jeho prírastková zmena nevyžaduje žiadnu úpravu indikácie.

Tabuľka 1 – Indikácie 1. kategórie: žiadna zmena indikácií

Znenie indikácie
Komplikované infekcie močových ciest/pyelonefritída
Prostatída, epididymoorchitída
Uretritída a cervicitída
Infekcie genitálneho traktu/gynekologické infekcie
Chronické pľúcne infekcie spôsobené mikroorganizmom <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dospelých pacientov s cystickou fibrózou
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze alebo pri bronchiektázii
Pneumónia získaná v komunite
Pneumónia spôsobená gramnegatívnymi baktériami
Tuberkulóza
Chronická sinusitída
Malígný zápal vonkajšieho ucha
Chronický supuratívny zápal stredného ucha
Komplikované infekcie kože a kožných štruktúr/komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
Gastrointestinálne infekcie
Infekcie kostí a kĺbov
Vnútrobbrušné infekcie
Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených mikroorganizmom <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalačný antrax (profylaxia po expozícii a kuratívna liečba)
Infekcia v prípade pacientov s poruchou imunitného systému

V prípade indikácií, ktoré patria do tejto 1. kategórie, výbor PRAC usúdil, že ich prínos prevyšuje riziká, najmä identifikované riziko výskytu dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich liekových reakcií vzhľadom na závažnosť cieľových ochorení, možných závažných komplikácií vrátane prevencie prejavov ireverzibilných anatomických alebo funkčných lézií, priaznivú distribúciu (fluór)chinolónov v tkanivách a špecifickosť patogénu pokrytého mikrobiologickým spektrom (fluór)chinolónov.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že tieto indikácie sa majú zachovať.

V prípade pefloxacinu však výbor PRAC usúdil, že niektoré z indikácií uvedených vyššie v tabuľke 1 sa majú obmedziť, ako je uvedené nižšie:

- Chronická sinusitída (CRS)

Rinosinuitída je skupina porúch charakterizovaných zápalom sliznice nosa a prínosových dutín. CRS je väčšinou spôsobená týmito patogénmi: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, druhom *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaeróbnymi a druhom *Chlamydia*. Vzhľadom na slabú citlivosť pneumokokov na pefloxacín a potenciálne riziká dospel výbor PRAC k záveru, že použitie pefloxacínu pri liečbe akútnych exacerbácií chronickej sinusitídy sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa na liečbu týchto infekcií považuje za nevhodné použiť iné antibakteriálne lieky (možnosť poslednej línie).

- Vnútrob brušné infekcie

Vzhľadom na nedostatočné pokrytie patogénov podieľajúcich sa na týchto infekciách dospel výbor PRAC k záveru, že použitie pefloxacínu sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa na liečbu týchto infekcií považuje za nevhodné použiť iné antibakteriálne lieky (možnosť poslednej línie).

V prípade pefloxacínu však výbor PRAC okrem toho usúdil, že niektoré z indikácií uvedených vyššie v tabuľke 1 sa majú odstrániť, ako je uvedené nižšie:

Pefloxacín

- Akútna a chronická prostatitída vrátane závažných foriem

Úloha pefloxacínu pri liečbe bakteriálnej prostatitídy sa považuje za nepreukázanú. V prípade atypických patogénov prenášaných sexuálnym stykom, ako sú *Mycoplasma hominis* a *Chlamydia trachomatis* alebo *Ureaplasma urealyticum*, je antimikrobiálny účinok pefloxacínu nízky (Gonzales a Henwood 1989). Okrem toho z dostupných údajov vyplýva slabý antimikrobiálny účinok pefloxacínu proti druhu *Pseudomonas* (King a Phillips 1986) a k dispozícii nie sú aktuálne údaje o citlivosti na pefloxacín, keďže Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nedefinoval klinické zlomové body pre pefloxacín (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Súčasná úloha pefloxacínu pri liečbe bakteriálnej prostatitídy a prínos použitia pefloxacínu pri liečbe týchto infekcií preto nie sú známe. Pomer prínosu a rizika pefloxacínu v tejto indikácii sa z tohto dôvodu považuje za negatívny.

- Exacerbácie bronchopulmonálnych infekcií pri cystickej fibróze

U pacientov s cystickou fibrózou je prevládajúcim patogénom spôsobujúcim bronchopulmonálne infekcie *Pseudomonas aeruginosa*. Druhy *Streptococcus* sú len stredne citlivé na pefloxacín, pričom hodnoty MIC90 sú v rozsahu 3,1 až 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). Slabý antimikrobiálny účinok pefloxacínu proti špecifickému patogénu indikácie bráni jeho použitiu v tejto indikácii, keďže existuje vysoké riziko nedostatočného pokrytia a rozvoja rezistencie. Súčasná úloha pefloxacínu pri liečbe tejto indikácie sa považuje za neurčenú. Preto sa pomer prínosu a rizika pefloxacínu v tejto indikácii považuje za negatívny.

- Akútna nekomplikovaná pyelonefritída

Patogény súvisiace s pyelonefritídou sú najmä *E. coli* (75 % až 95 %) a občas aj iné druhy čeľade *Enterobacteriaceae*, ako sú *P. mirabilis* a *K. pneumoniae*, a stafylokoky. Aktuálne údaje

(týkajúce sa napríklad súčasnej prevalencie rezistencie v prípade Enterobacterales a iných gramnegatívnych baktérií), pokiaľ ide o antimikrobiálny účinok pefloxacínu, nie sú k dispozícii, keďže výbor EUCAST nedefinoval žiadne klinické zlomové body.

Antimikrobiálny účinok pefloxacínu proti bakteriálnym kmeňom súvisiacim s touto indikáciou je nízky (Hoogkamp-Korstanje 1997). Pefloxacín sa okrem toho vylučuje v malej miere močom (34 % dávky pefloxacínu vrátane jeho aktívneho metabolitu norfloxacínu) (Naber 2001). Preto je pomer prínosu a rizika pri použití pefloxacínu v tejto indikácii negatívny.

- Malígný zápal vonkajšieho ucha

Malígný zápal vonkajšieho ucha (MOE), známy aj ako nekrotizujúci zápal vonkajšieho ucha, je závažná invazívna bakteriálna infekcia, ktorá postihuje vonkajší zvukovod a bázu lebky. Takmer 95 % prípadov MOE uvádzaných v literatúre sa pripisuje mikroorganizmu *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo a kol. 2012). Je potrebné uviesť, že pefloxacín má slabý antimikrobiálny účinok proti mikroorganizmu *P. aeruginosa*, a preto je jeho prínos veľmi obmedzený. Preto je pomer prínosu a rizika pri použití pefloxacínu v tejto indikácii negatívny.

2. kategória: indikácie, ktoré sa majú obmedziť

V prípade indikácií, ktoré patria do 2. kategórie, sa predpokladá, že pomer prínosu a rizika je ovplyvnený výhradou uvedenou vyššie, ktorá sa týka bezpečnosti vzhľadom na prínosy (fluór)chinolónov pri dotknutých ochoreniach, ako aj vzhľadom na obmedzenú závažnosť niektorých z týchto ochorení, a preto je potrebné obmedziť použitie v týchto indikáciách.

Tabuľka 2 – Indikácie 2. kategórie

Znenie indikácie
Nekomplikovaná cystitída <ul style="list-style-type: none">• Jednoduchá nekomplikovaná akútna cystitída• Akútna cystitída u žien• Jednoduchá nekomplikovaná akútna cystitída u dospelých žien pred menopauzou• Rekurentná cystitída u žien• Akútna nekomplikovaná infekcia dolných močových ciest (jednoduchá cystitída)
Akútna exacerbácia CHOCHP vrátane chronickej bronchitídy <ul style="list-style-type: none">• Akútna exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc vrátane chronickej bronchitídy• Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy• Exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Akútna bakteriálna sinusitída <ul style="list-style-type: none">• Akútna sinusitída• Akútna bakteriálna sinusitída
Akútny zápal stredného ucha

Pri týchto indikáciách sa lieky obsahujúce (fluór)chinolóny majú používať len v prípade, že sa považuje za nevhodné použiť iné antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na liečbu týchto infekcií.

Odporúčanie týkajúce sa obmedzenia na poslednú líniu je založené na nižšie uvedenom:

Nekomplikovaná cystitída

Na základe preskúmania dostupných vedeckých údajov sú prípady nekomplikovanej cystitídy často opísané ako prípady, ktoré odznejú bez liečby. V nedávnej štúdii, ktorú uskutočnili Gágyor a kol. (2015), sa preukázalo, že dve tretiny žien s nekomplikovanou infekciou močových ciest liečenou ibuprofénom sa uzdravili bez antibiotík. V skupine neliečenej antibiotikami sa však zistil častejší výskyt nedostatočnej úľavy od príznakov a rizika komplikácií (konkrétne pyelonefritída). V revidovaných európskych usmerneniach sa neuvádza možnosť liečby infekcií močových ciest bez antibakteriálnych liekov. Nevhodné použitie (fluór)chinolónov súvisí s rýchlo sa zvyšujúcou bakteriálnou rezistenciou voči týmto liekom (*Výbor pre infekčné choroby 2006; Murray a Baltimore 2007*).

Usudzuje sa, že nekomplikovaná cystitída predstavuje nezávažnú indikáciu, ktorá neohrozuje život a v prípade ktorej potenciálne riziko prevyšuje prínos, ak sa (fluór)chinolóny použijú ako liečba prvej línie. Preto sa pomer prínosu a rizika v indikácii nekomplikovaná cystitída považuje za zmenený a (fluór)chinolóny sa majú použiť len v prípade pacientov, ktorí nemajú žiadne iné možnosti liečby.

Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (AECB) a CHOCHP

Vzhľadom na údaje o účinnosti, riziko rozvíjajúcej sa rezistencie a profil rizika (fluór)chinolónov spolu s novým rizikom dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných ADR sa dospelo k záveru, že pomer prínosu a rizika je nezmenený len v závažných epizódach AECB a CHOCHP alebo ak iné terapeutické možnosti nie sú účinné alebo tolerovateľné. Použitie (fluór)chinolónov nie je potrebné pri miernych až stredne závažných epizódach, v prípade ktorých existujú iné možnosti liečby.

Pomer prínosu a rizika v indikácii akútna exacerbácia chronickej bronchitídy a CHOCHP sa celkovo považuje za pozitívny len u pacientov, ktorí nemajú žiadne iné možnosti liečby.

Akútna bakteriálna rinosinusitída (ABS)

ABS je zvyčajne nezávažná infekcia spojená s vysokou mierou spontánneho uzdravenia (90 %). Asi 80 % prípadov rinosinusitídy vyskytujúcich sa v klinickej praxi je vírusového pôvodu a len zanedbateľný podiel týchto prípadov (t. j. 0,5 – 2 %) sa rozvinie do bakteriálnej infekcie (*Gwaltney 1996*).

Vzhľadom na vysokú mieru úspešnosti v prípade pacientov liečených placebom a miernu závažnosť sinusitídy vo väčšine prípadov je potrebné dôkladne zvážiť prínos antibiotík v porovnaní s výskytom nežiaducich liekových reakcií a potenciálnym rizikom selekcie rezistencie.

Vzhľadom na riziko súvisiace s použitím (fluór)chinolónov vrátane rizika dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne trvalých závažných ADR sa preto (fluór)chinolóny majú použiť len v prípade, že sa považuje za nevhodné použiť antibakteriálne lieky, ktoré sa bežne odporúčajú na začiatočnú liečbu infekcií ABS.

Akútny zápal stredného ucha (AOM)

AOM sa považuje za multifaktorové a polymikrobiálne ochorenie, ktoré sa zvyčajne vyskytuje ako komplikácia vírusovej infekcie horných dýchacích ciest (Marom a kol. 2012). AOM, ktorý je jedným z najčastejších pediatrických ochorení a ktorého miera spontánneho uzdravenia je viac ako 80 %, by sa mohol považovať za nezávažnú infekciu, ktorá vo väčšine prípadov odznie bez liečby. Liečba (fluór)chinolónmi by mohla byť prospešná u pacientov s rekurentnými a/alebo nereagujúcimi prípadmi AOM spôsobeného etiologickými činiteľmi s multiliekovou rezistenciou, ak sa predpokladá neúčinnosť iných bežných antibiotík.

Vzhľadom na riziko súvisiace s použitím (fluór)chinolónov vrátane rizika dlhodobých, vysilujúcich alebo potenciálne trvalých ADR sa preto zmenil celkový pomer prínosu a rizika v indikácii zápal stredného ucha (akútny) a (fluór)chinolóny sa majú použiť len u pacientov, ktorí nemajú žiadnu inú možnosť liečby.

3. kategória: vypustenie indikácií

Usudzuje sa, že indikácie, ktoré patria do 3. kategórie, majú negatívny pomer prínosu a rizika vzhľadom na výhradu uvedenú vyššie týkajúcu sa bezpečnosti a vzhľadom na obmedzené prínosy (fluór)chinolónov v príslušných ochoreniach.

Tabuľka 3 – Indikácie 3. kategórie

Znenie indikácie
Faryngitída/tonzilitída <ul style="list-style-type: none"> • Faryngitída • Tonzilitída
Laryngitída
Akútna bronchitída
Profylaxia cestovateľskej hnačky <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxia infekčnej gastroenteritídy (cestovateľskej hnačky) • Prevencia cestovateľskej hnačky
Predoperačné prípravy v prípade chronickej cholesteatomatóznej otitídy a chronickej otitídy šíriacej sa do kostí
Septikémia
Selektívna dekontaminácia gastrointestinálneho traktu u pacientov s poruchou imunitného systému
Prevencia exacerbácií u žien s rekurentnými infekciami močových ciest <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxia častých, rekurentných infekcií močových ciest • Dlhodobá profylaxia rekurentných infekcií močových ciest • Profylaxia často sa opakujúcich infekcií močových ciest • Prevencia systémových infekcií močových ciest • Profylaxia systémových infekcií močových ciest
Prevencia infekcie pri chirurgických postupoch <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxia po operáciách alebo zákrokoch v urogenitálnom systéme <ul style="list-style-type: none"> ○ profylaxia po operáciách alebo zákrokoch v urogenitálnom systéme ○ Profylaxia rekurentných infekcií močových ciest po transuretrálnej operácii alebo transrektálnej biopsii prostaty
Vaginálne infekcie
Meningitída

Znenie indikácie
Infekcia mozgovomiechového moku
Endokarditída
Nozokomiálna pneumónia
Zápal vonkajšieho ucha

V prípade týchto indikácií je odporúčanie vypustiť indikáciu založené na nasledujúcich údajoch:

Faryngitída/tonzilitída

Na základe dostupných údajov je približne 90 % prípadov faryngitídy a 70 % prípadov tonzilitídy u dospelých a detí vírusového pôvodu (Zoorob a kol. 2012). Tak ako v prípadoch faryngitídy bakteriálnej etiológie je najčastejším patogénom spôsobujúcim bakteriálnu akútnu faryngitídu *Streptococcus pyogenes*.

(Fluór)chinolóny dostatočne nepokrývajú spektrum patogénov, ktoré sú často identifikované u pacientov s faryngitídou a/alebo tonzilitídou. Okrem toho je potrebné vziať na vedomie zvyšujúcu sa rezistenciu voči (fluór)chinolónom a možnosť vysilujúcich ADR pri tomto väčšinou nezávažnom ochorení. Preto sa pomer prínosu a rizika použitia (fluór)chinolónov pri faryngitíde a/alebo tonzilitíde bakteriálneho pôvodu považuje za negatívny.

Laryngitída

Infekčná laryngitída je zväčša vírusové ochorenie (spôsobené paravírusom chrípky, rinovírusom, chrípkovým vírusom a adenovírusom), ktoré väčšinou odznie bez liečby a ktoré neodpovedá na liečbu antibiotikami (Higgins, 1974). Vzhľadom na prevažne vírusovú etiológiu laryngitídy, vzhľadom na to, že toto ochorenie väčšinou odznie bez liečby, vzhľadom na zvyšujúcu sa rezistenciu bežných mikroorganizmov voči (fluór)chinolónom a identifikované riziko výskytu dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich liekových reakcií sa pomer prínosu a rizika použitia (fluór)chinolónov pri laryngitíde považuje za negatívny.

Akútna bronchitída

Väčšina bronchiálnych infekcií je zvyčajne vírusového pôvodu. Zo vzoriek spúta boli izolované mikroorganizmy *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catharralis* až u 45 % pacientov s akútnou bronchitídou (Macfarlane a kol. 1993), ale ich úlohu je ťažké rozlíšiť pre potenciálnu orofaryngeálnu kolonizáciu u zdravých jedincov (Laurenzi a kol. 1961; Smith a Lockwood 1986).

Podľa súčasných dôkazov a v súlade s európskymi usmerneniami (Woodhead a kol. 2005, 2011) je použitie antibiotík na akútnu bronchitídu v prípade inak zdravých jedincov miernym prínosom.

Vzhľadom na častú vírusovú etiológiu akútnej bronchitídy, vzhľadom na to, že toto ochorenie väčšinou odznie bez liečby, vzhľadom na zvyšujúcu sa rezistenciu bežných mikroorganizmov voči (fluór)chinolónom a potenciálne riziko vysilujúcich ADR sa pomer prínosu a rizika použitia (fluór)chinolónov pri akútnej bronchitíde považuje za negatívny.

Profylaxia cestovateľskej hnačky

Väčšina prípadov cestovateľskej hnačky odznie spontánne bez liečby do 3 – 5 dní. Antibiotická profylaxia sa neodporúča pre väčšinu cestovateľov (CDC 2017; Hill a kol. 2006; Kanadská agentúra pre verejné zdravie 2015; Riddle a kol. 2016). Na základe vyhodnotenia dostupných usmernení a stanovísk sa má profylaxia cestovateľskej hnačky obmedziť len na vysokorizikových cestovateľov absolvujúcich kratšie cesty.

Na základe zvyšujúcej sa rezistencie patogénnych mikroorganizmov voči (fluór)chinolónom, na základe súvislosti (fluór)chinolónov s hnačkou spôsobenou mikroorganizmom *C. difficile* a ich ďalších dobre známych rizík popri riziku zriedkavých, ale pretrvávajúcich a vysilujúcich ADR, sa pomer prínosu a rizika (fluór)chinolónov pri profylaxii cestovateľskej hnačky považuje za negatívny.

Predoperačné prípravy v prípade chronickej cholesteatomatóznej otitídy a chronickej otitídy šíriacej sa do kostí

Prínos systémovej antibiotickej profylaxie zvyčajne pri operácii čistého-kontaminovaného ucha nie je v súčasnosti dostatočne odôvodnený a prínos v porovnaní s lokálnymi antibiotikami nie je preukázaný. Vždy sa musia vziať na vedomie problémy súvisiace s použitím (fluór)chinolónov pri chirurgickej profylaxii vrátane rozvoja a šírenia rezistentných patogénov a výskytu nežiaducich liekových reakcií spôsobených (fluór)chinolónmi vrátane rizika potenciálne vysilujúcich ADR. Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika (fluór)chinolónov pri predoperačných prípravách v prípade chronickej cholesteatomatóznej otitídy a chronickej otitídy šíriacej sa do kostí je negatívny.

Septikémia

Septikémia je závažné a život ohrozujúce ochorenie spojené s vysokou mortalitou. Septikémia je celkovo nešpecifická a zvyčajne je to sekundárne ochorenie (dôsledok) po primárnej infekcii. Liečba má byť zameraná na primárnu infekciu, pričom je potrebné vziať do úvahy farmakokinetické/farmakodynamické charakteristiky liečby a miesto infekcie. Preto septikémia nie je podľa Poznámky k usmerneniu (CPMP/EWP/558/95 rev. 2) prijateľná ako samostatná indikácia. Preto sa má indikácia septikémie vypustiť.

Uvedený pomer prínosu a rizika použitia (fluór)chinolónov pri septikémii sa považuje za negatívny a indikácia sa má vypustiť.

Selektívna dekontaminácia gastrointestinálneho traktu u pacientov s poruchou imunitného systému

Pokiaľ ide o indikáciu „selektívna dekontaminácia gastrointestinálneho traktu u pacientov s poruchou imunitného systému“, prínos použitia (fluór)chinolónov je mimoriadne obmedzený. Výbor PRAC nemohol identifikovať žiadne presvedčivé dôkazy o účinnosti použitia (fluór)chinolónov v tejto indikácii. Na základe nedostatku vedeckých dôkazov o účinnosti a na základe odporúčania skupiny IDWP sa pomer prínosu a rizika použitia (fluór)chinolónov pri „selektívnej dekontaminácii gastrointestinálneho traktu u pacientov s poruchou imunitného systému“ považuje za negatívny.

Prevenia exacerbácií u žien s rekurentnými infekciami močových ciest (UTI)

Rekurentné infekcie UTI sú časté u mladých zdravých žien aj napriek tomu, že zvyčajne majú anatomicky a fyziologicky normálne močové cesty (Hooton 2001).

Podľa usmernenia Európskej asociácie urológie (EAU) (Bonkat a kol. 2017) prevencia nekomplikovaných infekcií rUTI zahŕňa poradenstvo a zmeny v správaní. Antimikrobiálna profylaxia sa môže podať len na základe poradenstva a zmien v správaní a v prípade, že iné ako antimikrobiálne opatrenia neboli úspešné. Vzhľadom na riziko dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných

ADR sa pomer prínosu a rizika (fluór)chinolónov v indikácii prevencia exacerbácií u žien s rekurentnou infekciou močových ciest považuje za negatívny.

Prevencia infekcie pri chirurgických postupoch

Širokospektrálne antibiotiká sa nemajú používať na profylaxiu v období vykonania postupu alebo sa majú používať obozretne len vo veľmi výnimočných prípadoch (usmernenia Európskej asociácie urológie (EAU) z roku 2015 pre urologické infekcie). Liek použitý na profylaxiu v období vykonania postupu v ideálnom prípade nemá byť rovnaký ako liek, ktorý môže byť potrebný na liečbu infekcií. Rovnaké vzorce rezistencie voči pefloxacínu majú okrem toho aj iné chinolóny, preto pefloxacín nie je vhodný na použitie pri profylaxii v období vykonania postupu. Vzhľadom na vzorec vysokej rezistencie voči pefloxacínu, možný rozvoj krížovej rezistencie voči iným chinolónom a nové riziko dlhodobých a potenciálne vysilujúcich nežiaducich účinkov riziká použitia pefloxacínu prevyšujú jeho prínosy. Preto riziká prevyšujú v tejto indikácii prínosy a indikácia sa má vypustiť.

Vaginálne infekcie (AV)

Streptokoky skupiny B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis* sú organizmy, ktoré najčastejšie súvisia s aeróbnou vaginitídou (Rampersaud a kol. 2012). AV si vyžaduje liečbu založenú na mikroskopických zisteniach a k najlepším výsledkom môže viesť kombinovaná lokálna liečba niektorým z týchto liekov: antibiotiká (infekčná zložka), steroidy (zápalová zložka) a/alebo estrogén (atrofická zložka). V prípade prítomnosti druhu *Candida* zistenej pod mikroskopom alebo kultiváciou sa musia najprv vyskúšať antimykotiká, aby sa zistilo, či je potrebná ďalšia liečba. Výplach vagíny jódomovaným povidónom môže poskytnúť rýchlu úľavu od príznakov, ale nevedie k dlhodobému odstráneniu bakteriálnej záťaže. Najvhodnejšie lokálne antibiotiká sú prednostne neabsorbované a širokospektrálne a sú účinné najmä proti črevným grampozitívnym a gramnegatívnym aerómom, ako je napríklad kanamycín. Často sa vyskytuje neskoršia kolonizácia, ale zápalová infekcia je zriedkavá a použitie perorálnych antibiotík u žien s AV sa neodporúča (Donders a kol. 2015; Wang a kol. 2016).

(Fluór)chinolóny sa niekedy odporúčajú na začiatočnú liečbu závažných a/alebo komplikovaných prípadov aeróbnej vaginitídy (t. j. na kontrolu akútnych príznakov v závažných prípadoch, ako je stafylokoková alebo makulárna streptokoková vaginitída). Na základe údajov o účinnosti, aktuálneho usmernenia k liečbe a známych rizík súvisiacich s používaním (fluór)chinolónov vrátane vysilujúcich ADR výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika (fluór)chinolónov pri vaginitíde je negatívny.

Meningitída

V EÚ je indikácia meningitídy schválená len pre pefloxacín. (Fluór)chinolóny sa pri liečbe akútnej bakteriálnej meningitídy dôkladne neskúmali, preto je k dispozícii len málo údajov o použití pefloxacínu u pacientov s meningitídou, ktoré neumožňujú určiť jeho účinnosť.

Pokiaľ ide o potenciálne nedostatočné pokrytie patogénov zodpovedných za meningitídu pefloxacínom a riziká súvisiace s nevhodnou liečbou meningitídy, celkový pomer prínosu a rizika tejto indikácie sa považuje za negatívny, a preto sa má indikácia vypustiť.

Infekcia mozgovomiechového moku

K dispozícii nie sú žiadne údaje určujúce účinnosť v týchto klinických podmienkach. Okrem toho výbor PRAC považuje výraz *infekcia mozgovomiechového moku* za nesprávny z lekárskeho hľadiska. Pomer prínosu a rizika je preto negatívny a indikácia sa má vypustiť.

Endokarditída

V EÚ je indikácia endokarditída schválená výlučne pre pefloxacín. Infekčná endokarditída je závažné a život ohrozujúce ochorenie spojené s vysokou mortalitou. Typické mikroorganizmy, ktoré môžu

spôsobíť infekčnú endokarditídu, zahŕňajú *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, skupinu HACEK, *Staphylococcus aureus* alebo *enterokoky*. Po preskúmaní dostupných údajov založených najmä na živočíšnych modeloch (Giamarellou H a kol. 1989) nemožno určiť účinnosť pefloxacínu.

Pokiaľ ide o potenciálne nedostatočné pokrytie patogénov zodpovedných za endokarditídu pefloxacínom a riziká súvisiace s nevhodnou liečbou endokarditídy, celkový pomer prínosu a rizika tejto indikácie sa považuje za negatívny.

Nozokomiálna pneumónia

Slabý antimikrobiálny účinok pefloxacínu na mikroorganizmus *Pseudomonas aeruginosa* vylučuje jeho použitie pri nozokomiálnej pneumónii, pri ktorej je častým patogénom *P. aeruginosa*. Okrem toho je účinok ofloxacínu proti príslušným patogénom príliš obmedzený na odôvodnenie jeho použitia pri nozokomiálnej pneumónii. Pri týchto infekciách možno očakávať komplikovaný priebeh, ako aj vysokú hladinu rezistentných patogénov. Celkový pomer prínosu a rizika pre túto indikáciu sa preto považuje za negatívny.

Zápal vonkajšieho ucha

Akútny zápal vonkajšieho ucha je celulitída kože a podkožia zvukovodu s akútnym zápalom a variabilným edémom. Vo väčšine prípadov je zápal vonkajšieho ucha spôsobený bakteriálnou infekciou (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), je však potrebné vziať do úvahy aj iné príčiny, ako sú mykotická infekcia alebo neinfekčné dermatologické procesy. V prípade bakteriálneho zápalu vonkajšieho ucha sú hlavnými príčinnými patogénmi *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus* a často sa vyskytuje ako polymikrobiálna infekcia (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Hoci sa v klinických skúšaniach potvrdila účinnosť lokálnej antibakteriálnej liečby, použitie systémovej liečby je sporné (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) a má sa obmedziť na pretrvávajúci zápal vonkajšieho ucha alebo na lokálne či systémové šírenie infekcie (Sander 2001). Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa pomer prínosu a rizika pre túto indikáciu považuje za negatívny.

4. kategória: zmena znenia indikácií podľa súčasných lekárskeho poznatkov

Indikácie v tejto kategórii sú zmenené (pozri prílohu III), pretože:

- (1) sú príliš široké a zahŕňajú príliš veľa lekárskeho entít, pokiaľ ide o dostupné vedecké dôkazy na posúdenie pomeru prínosu a rizika (fluór)chinolónov vzhľadom na *Usmernenie k hodnoteniu liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (CPMP/EWP/558/95 rev. 2)* a vzhľadom na (sub)indikácie uvedené vyššie v kategóriách 1, 2 alebo 3. Tieto široké indikácie sa preto musia zmeniť,
- (2) alebo terminológia nie je správna z lekárskeho hľadiska.

Tabuľka 4 – Indikácie 4. kategórie, ktoré sa považujú za príliš široké

Znenie indikácie
Infekcie obličiek, močových ciest a genitálií
Infekcia močových ciest
Respiračné infekcie
Pneumónia
Infekcie ucha, nosa a hrdla
Infekcie kože a mäkkých tkanív
Infekcie genitálneho traktu

Tabuľka 5 – Indikácie 4. kategórie, ktorých znenie je potrebné zmeniť podľa presných lekárskech výrazov

Indikácia
Infekcia tráviaceho systému a žľčovodov
Prevenia infekcie pri chirurgických postupoch
Profylaxia systémových infekcií močových ciest
Prevenia systémových infekcií močových ciest

Podrobné informácie o úpravách/zmene znenia indikácií 4. kategórie uvedených v tabuľkách 4 a 5 vyššie sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.

Okrem úprav indikácií uvedených vyššie výbor PRAC odporučil ďalšie zmeny v informáciách o lieku vrátane ďalších upozornení a opatrení na používanie v súvislosti s dlhodobými, vysilujúcimi a potenciálne ireverzibilnými nežiaducimi liekovými reakciami.

Výbor PRAC takisto odporučil pozastaviť nasledujúce lieky obsahujúce chinolóny, kyselinu nalidixovú, kyselinu pipemidovú, cinoxacin a flumechín. Pomer prínosu a rizika štyroch látok (kyselina pipemidová, kyselina nalidixová, flumechín a cinoxacin) sa považuje za negatívny. Vzhľadom na ich chemickú štruktúru a súvisiaci farmakodynamický a farmakokinetický profil (veľmi úzky rozsah antibakteriálneho účinku, vysoké minimálne inhibičné koncentrácie) je ich prínos obmedzený na základe údajov dostupných v súčasnosti. Takisto sa konštatovalo, že tieto látky nie sú uvedené v žiadnych klinických usmerneniach a ich miesto v terapeutickej výbave infekcií močového/genitálneho/gastrointestinálneho traktu už nie je odôvodnené. Vzhľadom na obmedzený prínos a celkové riziko súvisiace s používaním týchto liekov vrátane rizika dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných reakcií je pomer prínosu a rizika týchto liekov negatívny. Na zrušenie pozastavenia má držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložiť príslušné vedecké dôkazy s cieľom preukázať pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov. Držitelia povolenia na uvedenie na trh musia odôvodniť odporúčanie týkajúce sa dávkovania a posúdiť príslušné farmakokinetické/farmakodynamické údaje na podporu indikácie.

Schválili sa hlavné prvky priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom spolu s lehotami na jeho distribúciu.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre lieky obsahujúce látky podobné chinolónom a fluorchinolónom na systémové a inhalačné použitie,
- výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené pre lieky obsahujúce chinolóny a fluorchinolóny, pokiaľ ide o dlhodobé, vysilujúce a potenciálne ireverzibilné ADR. Patria sem písomné odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, ako aj výsledky konzultácií s pracovnou skupinou pre infekčné choroby. Výbor PRAC vzal na vedomie aj

stanoviská organizácií pacientov, pacientov, ich rodín a opatrovateľov a stanoviská zdravotníckych pracovníkov pri verejnom vypočutí. Výbor PRAC takisto preskúmal všetky údaje, ktoré predložili rôzne zainteresované strany pred verejným vypočutím a po ňom.

- výbor PRAC dospel k záveru, že niektoré závažné nežiaduce liekové reakcie súvisiace s používaním chinolónov a fluórchinolónov by mohli byť vo veľmi zriedkavých prípadoch dlhodobé, vysilujúce a potenciálne ireverzibilné a že tieto riziká sú typické pre túto triedu liekov,
- výbor PRAC dospel k záveru, že v prípade pacientov so závažnou infekciou, ktorá je citlivá na tieto antibiotiká, fluórchinolóny ostávajú dôležitou možnosťou liečby napriek veľmi zriedkavému riziku dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich reakcií,
- výbor PRAC dospel k záveru, že v prípade miernejších infekcií je potrebné zvážiť iné možnosti liečby. Preto majú byť fluórchinolóny vyhradené ako liečba poslednej línie u pacientov, v prípade ktorých iné terapeutické možnosti nie sú účinné alebo nie sú tolerované,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že v prípade miernych infekcií a/alebo infekcií, ktoré odznejú bez liečby, prínos liečby chinolónmi a fluórchinolónmi neprevyšuje celkové riziko súvisiace s používaním týchto liekov vrátane závažného rizika dlhodobých, vysilujúcich a potenciálne ireverzibilných nežiaducich liekových reakcií,
- výbor PRAC preto odporučil pozastaviť nasledujúce lieky obsahujúce chinolóny, kyselinu nalidixovú, kyselinu pipemidovú, cinoxacín a flumechín, keďže nemajú žiadnu indikáciu s pozitívnym pomerom prínosu a rizika. Na zrušenie pozastavenia držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží príslušné vedecké dôkazy s cieľom preukázať pozitívny pomer prínosu a rizika lieku,
- výbor PRAC takisto odporučil zmeny v informáciách o lieku vrátane indikácie a ďalších upozornení a opatrení na používanie v súvislosti s dlhodobými, vysilujúcimi a potenciálne ireverzibilnými nežiaducimi liekovými reakciami,
- schválili sa hlavné prvky priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom spolu s lehotami na jeho distribúciu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika nasledujúcich liekov obsahujúcich fluórchinolóny, pefloxacín, lomefloxacín, ciprofloxacín, levofloxacín, ofloxacín, moxifloxacín, norfloxacín, prulifloxacín a rufloxacín ostáva priaznivý s podmienkou zavedenia schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre pefloxacín, lomefloxacín, ciprofloxacín, levofloxacín, ofloxacín, moxifloxacín, norfloxacín, prulifloxacín a rufloxacín.

Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že pomer prínosu a rizika nasledujúcich liekov obsahujúcich chinolóny, kyseliny nalidixovej, kyseliny pipemidovej, cinoxacín a flumechín, už nie je priaznivý a tieto lieky sa majú pozastaviť. Na zrušenie pozastavenia výbor PRAC odporučil, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil príslušné vedecké dôkazy s cieľom preukázať pozitívny pomer prínosu a rizika lieku v každej indikácii.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.