

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Fluorokinolonit ja kinolonit (jäljempänä "(fluoro)kinolonit") ovat synteettisten bakteerilääkkeiden luokka, jota on käytetty kliinisessä käytössä vuodesta 1961 lähtien. Varhaisimmat tämän luokan aineet (nalidiksiinihaposta alkaen) ovat fluoraamattomia, niiden vaikutuskirjo gramnegatiivisia bakteereja vastaan on kapea ja kliinisessä käytössä ne on yleensä korvattu uudemmilla antibiooteilla. Myöhempien aineiden (norfloksasiinista alkaen) vaikutuskirjo on yhä laajempi; niiden perusrangasrakenteessa on fluori asemassa C-6-hiili, näin ollen niitä kutsutaan fluorokinoloneiksi. Nämä aineet estävät bakteerien DNA-synteesiä sitoutumalla solun sisällä oleviin topoisomeraasientsyymeihin ja muodostamalla lääkeaine-entsyymi-DNA-komplekseja.

Tässä lääketurvatoiminnan lausuntopyyntömenettelyssä keskitytään arvioimaan pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien tunnettujen haittavaikutusten vaikutusta systeemisesti ja inhalaationa käytettyjen kinoloneja ja fluorokinoloneja sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja riittävien riskienminimointitoimien tarvetta.

Vaikka nämä haittavaikutukset sisältyvätkin jo kinolonien ja fluorokinolonien valmistetietoihin EU:ssa, näiden tunnettujen haittavaikutusten vaikeusastetta ja pysyvyyttä ei ole vielä arvioitu systemaattisesti EU:ssa.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) antoi 16. lokakuuta 2018 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea (CHMP) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

PRAC arvioi kaikki (fluoro)kinolonivalmisteista toimitetut tiedot pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten suhteen. Näihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset vastaukset sekä tartuntatautien työryhmän kuulemisen tulokset. PRAC lisäksi arvioi potilasjärjestöjen, potilaiden, perheiden ja hoitajien näkemykset sekä terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset julkisessa kuulemisessa. PRAC tarkasti myös kaikki eri sidosryhmien toimittamat tiedot sekä ennen julkista kuulemistä että sen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeisten spontaaneista ilmoituksista ja kirjallisuudesta saatujen tietojen arvioinnista yhdessä saatavilla olevien ei-kliinisten ja kliinisten tietojen, jotka liittyivät pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten mahdollisiin taustalla oleviin mekanismeihin, arvioinnin kanssa saatiin riittävästi näyttöä tukemaan (fluoro)kinolonien ja mahdollisesti toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten välistä syy-yhteyttä.

Tutkittujen haittavaikutusten esiintymiseen liittyvät riskitekijät ovat edelleen yksi pääasiallisista epävarmuuksista ja riskitekijöitä on tutkittava tarkemmin. Asiaankuuluvia sidosryhmiä, kuten tutkijoita ja myyntiluvan haltijoita, kehoitetaan tekemään lisätutkimuksia, joissa selvitettäisiin tarkemmin näitä toimintakykyä heikentäviä haittavaikutuksia. Tutkimuksen on keskityttävä nykyisiin tietoaukkoihin ja epävarmuuksiin sisältäen, muttei yksinomaan, näihin tiettyihin haittavaikutuksiin liittyvät riskitekijät, haittavaikutusten hoidot, mahdollisten biomarkkereiden tunnistaminen näiden haittavaikutusten ennustamiseksi sekä sellaisten taustalla olevien vaikutusmekanismien tunnistaminen, jotka voisivat johtaa vastaaviin vaikutuksiin.

(Fluoro)kinolonit on hyväksytty EU:ssa moniin käyttöaiheisiin – eri käyttöaiheita on yli sata. Tätä arviointia varten käyttöaiheet on ryhmitelty eri otsikoiden/luokkanimien alle ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot, etenkin pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten vaikutus näiden käyttöaiheiden riski-hyötysuhteeseen:

- Luokka 1: Äskettäin tunnistettu turvallisuushuoli on luonteeltaan sellainen, ettei se muuta olennaisesti olemassa olevaa riski-hyötysuhdetta eikä käyttöaiheen muutos ole tarpeen.
- Luokka 2: Äskettäin tunnistettu turvallisuushuoli edellyttää (fluoro)kinolonien käytön rajoittamista näissä käyttöaiheissa.
- Luokka 3: Äskettäin tunnistettu turvallisuushuoli muuttaa riski-hyötysuhteen kielteiseksi, joten nämä käyttöaiheet on poistettava.
- Luokka 4: Käyttöaiheiden katsotaan olevan liian laiveita saatavilla olevan näytön perusteella ja suhteessa joihinkin edellä mainittujen luokkien 1, 2 ja 3 (ala-)käyttöaiheisiin. Näitä käyttöaiheita on muutettava. Muissa käyttöaiheissa katsottiin olevan virheellisesti muotoillut lääketieteelliset termit. Ne on poistettava tai korvattava täsmällisillä lääketieteellisillä termeillä.

Luokka 1: ei muutoksia käyttöaiheissa

Luokan 1 käyttöaiheissa äskettäin tunnistetulla turvallisuushuolella (pitkäkestoisilla, toimintakykyä heikentävillä ja mahdollisesti pysyvillä haittavaikutuksilla) katsotaan olevan vain vähäinen vaikutus kaikkien kinolonia/fluorokinolonia sisältävien valmisteiden riski-hyötysuhteeseen. Riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, eikä sen asteittainen muutos edellytä käyttöaiheen muuttamista.

Taulukko 1 – luokan 1 käyttöaiheet: ei muutoksia käyttöaiheissa

Käyttöaihe
Komplisoituneet virtsatieinfektiot / pyelonefriitti
Eturauhastulehdus, lisäkiveksen ja kiveksen tulehdus
Virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus
Sukupuolielinten/gynekologiset infektiot
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -bakteerin aiheuttamat krooniset keuhkoinfektiot kystistä fibroosia sairastavilla aikuispotilailla
Kystiseen fibroosiin tai bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
Avohoitokeuhkokuume
Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttama keuhkokuume
Tuberkuloosi
Krooninen sinuiitti
Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
Komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudoksen infektiot / komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot
Maha-suolikanavan infektiot
Luuston ja nivelten infektiot
Vatsansisäiset infektiot
<i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden profylaksia
Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito)
Immuunipuutteisten potilaiden infektio

Tähän luokkaan 1 kuuluvien käyttöaiheiden osalta PRAC katsoi, että niiden hyöty on riskejä suurempi, etenkin pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten tunnistetun riskin osalta. Tässä on otettu huomioon kohdesairauksien vakavuus, niiden mahdolliset vakavat komplikaatiot mukaan lukien pysyvien anatomisten tai toiminnallisten leesioden ehkäisy, (fluoro)kinolonien suotuisa kudosjakauma sekä (fluoro)kinolonien mikrobiologisen kirjon kattama patogeenien spesifisyys.

Siksi PRAC katsoi, että nämä käyttöaiheet säilytetään.

PRAC kuitenkin katsoi pefloksasiinin osalta, että joitakin edellä olevassa taulukossa 1 mainittuja käyttöaihteita on rajoitettava, kuten seuraavat:

- Krooninen sinuiitti

Rinosinuiitti on ryhmä sairauksia, joita kuvaa nenän ja sivuonteloiden limakalvojen tulehdus. Kroonista sinuiittia aiheuttavat pääasiassa seuraavat patogeenit: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobit ja *Chlamydia spp.* Kun otetaan huomioon pefloksasiinin heikko pneumokokkiherkkyys ja mahdolliset riskit, PRAC katsoi, että pefloksasiinin käyttö kroonisen sinuiitin akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa on rajoitettava sellaisiin potilaisiin, joille muiden bakteerilääkkeiden ei katsota olevan asianmukaisia tällaisten infektioiden hoidossa (viimeisenä hoitokeinona).

- Vatsansisäiset infektiot

Kun otetaan huomioon näihin infektoihin liittyvien patogeenien riittämätön kattavuus, PRAC katsoi, että pefloksasiinin käyttö on rajoitettava sellaisiin potilaisiin, joille muiden bakteerilääkkeiden ei katsota olevan asianmukaisia tällaisten infektioiden hoidossa (viimeisenä hoitokeinona).

PRAC myös katsoi pefloksasiinin osalta, että jotkin edellä taulukossa 1 mainituista käyttöaihteista on poistettava, kuten seuraavat:

Pefloksasiini

- Akuutti ja krooninen eturauhastulehdus, vaikeat muodot mukaan lukien

Pefloksasiinin osuutta bakteeriperäisen eturauhastulehduksen hoidossa ei voida katsoa osoitetuksi. Epätyypillisten sukupuoliteitse tarttuvien patogeenien osalta, kuten *Mycoplasma hominis* ja *Chlamydia trachomatis* tai *Ureaplasma urealyticum*, pefloksasiinin antimikrobinen vaikutus on vähäinen (Gonzales ja Henwood 1989). Tämän lisäksi saatavilla olevat tiedot osoittavat, että pefloksasiinin antimikrobinen vaikutus *Pseudomonas*-bakteereihin on heikko (King ja Phillips 1986), eikä pefloksasiinista ole saatavilla päivitettyjä herkkyystietoja, sillä mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ei ole määritellyt pefloksasiinin kliinisiä raja-arvoja

(http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Siten pefloksasiinin nykyistä roolia bakteeriperäisen eturauhastulehduksen hoidossa ja pefloksasiinin käytöstä näiden infektioiden hoidossa saatua hyötyä ei tunneta. Siksi tämän käyttöaiheen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen pefloksasiinin osalta.

- Kystiseen fibroosiin liittyvien bronkopulmonaalisten infektioiden pahenemisvaiheet

Merkittävin bronkopulmonaalisia infektoita aiheuttava patogeeni kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on *Pseudomonas aeruginosa*. *Streptococcus*-lajien herkkyys pefloksasiinia vastaan on vain kohtalainen; sen MIC90-arvot ovat 3,1–32 mg/l (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 1989;37(5):628-68). Pefloksasiinin heikko antimikrobinen vaikutus käyttöaiheen mukaista tiettyä patogeenia vastaan estää sen käytön tässä käyttöaiheessa johtuen riittämättömän

kattavuuden ja resistenssin kehittymisen suuresta riskistä. Pefloksasiinin nykyistä osuutta tämän käyttöaiheen hoidossa ei voida katsoa osoitetuksi. Siksi tämän käyttöaiheen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen pefloksasiinin osalta.

- **Akuutti komplisoitunut pyelonefriitti**

Pyelonefriittiin yhdistetyt patogeenit ovat pääasiassa *E. coli* -bakteereja (75–95 %) ja satunnaisesti *Enterobacteriaceae*-lajeja, kuten *P. mirabilis* ja *K. pneumoniae* ja stafylokokit. Päivitettyjä tietoja (esim. suhteessa enterobakteerien ja muiden gramnegatiivisten bakteerien resistenssin nykyiseen esiintyvyyteen) ei ole saatavilla pefloksasiinin antimikrobisesta vaikutuksesta, sillä EUCAST ei ole määritellyt kliinisiä raja-arvoja.

Pefloksasiinin antimikrobinen vaikutus tämän käyttöaiheen kannalta merkityksellisiä bakteerikantoja vastaan on pieni (Hoogkamp-Korstanje 1997). Lisäksi pefloksasiini erittyy virtsaan vain vähäisessä määrin (34 % pefloksasiiniannoksesta, sen aktiivinen metaboliitti norfloksasiini mukaan lukien) (Naber 2001). Näin ollen pefloksasiinin käytön riski-hyötysuhde tässä käyttöaiheessa on kielteinen.

- **Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus**

Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus, tunnetaan myös nimellä kuolioiva korvakäytävä-tulehdus, on vaikea invasiivinen bakteeri-infektio, joka esiintyy korvakäytävässä ja kallonpohjassa. Melkein 95 % kirjallisuudessa raportoiduista tapauksista johtuu *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerista (Bovo et al. 2012). On huomioitava, että pefloksasiinin antimikrobinen vaikutus *P. aeruginosa*, -bakteeria vastaan on huono ja siten hyöty on hyvin vähäinen. Näin ollen pefloksasiinin käytön riski-hyötysuhde tässä käyttöaiheessa on kielteinen.

Luokka 2: rajoitettavat käyttöaiheet

Luokkaan 2 kuuluvien käyttöaiheiden osalta riski-hyötysuhteeseen katsotaan vaikuttavan edellä mainittu turvallisuushuoli (fluoro)kinolonien hyödyistä kyseisissä taudeissa sekä joidenkin näiden tautien vähäinen vaikeusaste; näin ollen käyttöä näissä käyttöaiheissa on rajoitettava.

Taulukko 2 – luokan 2 käyttöaiheet

Käyttöaihe
Komplisoitumaton virtsarakkotulehdus • Yksinkertainen komplisoitumaton akuutti virtsarakkotulehdus • Akuutti virtsarakkotulehdus naisilla • Yksinkertainen komplisoitumaton akuutti virtsarakkotulehdus premenopausaalisilla naisilla • Toistuva virtsarakkotulehdus naisilla • Alavirtsateiden akuutti komplisoitumaton infektio (yksinkertainen virtsarakkotulehdus)
Keuhkohtaumataudin, mukaan lukien kroonisen keuhkoputkitulehduksen, akuutti pahenemisvaihe • Keuhkohtaumataudin, mukaan lukien kroonisen keuhkoputkitulehduksen, äkillinen pahenemisvaihe • Kroonisen keuhkoputkitulehduksen äkilliset pahenemisvaiheet

• Keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe
Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti • Akuutti sinuiitti • Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti
Akuutti välikorvatulehdus

(Fluoro)kinolonivalmisteita saa käyttää näissä käyttöaiheissa vain silloin, kun muiden näihin infektioiden hoitoon yleisesti suositeltujen bakteerilääkkeiden käytön katsotaan olevan epäasianmukaista.

Suositus käytön rajoittamiseksi viimeisenä hoitokeinona perustuu seuraavaan:

Komplisoitumaton virtsarakkotulehdus

Saatavilla olevien tieteellisten tietojen arvioinnin perusteella komplisoitumattomia virtsarakkotulehdustapauksia on pidetty usein itsestään rajoittuvina. Tuore Gágyorin ja muiden (2015) tekemä tutkimus osoitti, että kaksi kolmannesta naisista, joiden komplisoitumatonta virtsarakkotulehdusta hoidettiin ibuprofeenilla, paranivat ilman antibiootteja. Oireiden lievittymisen puutteen ja komplikaatioiden (etenkin pyelonefriitin) riskin on kuitenkin todettu olevan suurempi potilailla, jotka eivät ole saaneet antibiootteja. Arvioiduissa eurooppalaisissa hoitosuosituksissa ei keskustella siitä vaihtoehdosta, että virtsatieinfektio hoidettaisiin muilla kuin bakteerilääkkeillä. (Fluoro)kinolonien epäasianmukaiseen käyttöön on yhdistetty nopeasti lisääntyvä bakteerien resistenssi näitä lääkkeitä vastaan (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray ja Baltimore 2007*).

Komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen katsotaan olevan käyttöaihe, joka ei ole vakava eikä henkeä uhkaava ja jossa mahdollinen riski on suurempi kuin hoidon hyöty, kun (fluoro)kinoloneja käytetään ensilinjan hoitona. Näin ollen komplisoitumattoman virtsarakkotulehduksen käyttöaiheen riski-hyötysuhteen katsotaan muuttuneen ja (fluoro)kinoloneja saa käyttää vain potilailla, joilla ei ole muita hoitovaihtoja.

Kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin akuutti pahenemisvaihe

Kun otetaan huomioon tehoa koskevat tiedot, resistenssin kehittymisen riski sekä (fluoro)kinolonien riskiprofiili yhdessä pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten uuden riskin kanssa, on päätelty, että riski-hyötysuhde on muuttumaton vain kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin vaikeissa vaiheissa tai kun muut hoitovaihtoehdot eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä. (Fluoro)kinolonien käyttöä ei hyväksytä lievässä tai kohtalaisissa vaiheissa, kun hoitovaihtoehtoja on olemassa.

Kroonisen keuhkoputkitulehduksen ja keuhkohtaumataudin akuutin pahenemisvaiheen käyttöaiheen riski-hyötysuhteen katsotaan oleva suotuisa vain silloin, kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole..

Akuutti bakteeriperäinen rinosinuiitti

Akuutti bakteeriperäinen rinosinuiitti on infektio, joka ei ole vakava ja jonka spontaani paranavuus on suuri (90 %). Noin 80 % hoitotyössä esiintyvistä rinosinuiittitapauksista on virusperäisiä, ja vain hyvin pieni osa näistä tapauksista (0,5–2 %) muuttuu bakteeri-infektioiksi (*Gwaltney 1996*).

Kun otetaan huomioon lumelääkehoidon suuri onnistumisaste ja sinuiitin lievyys suurimassa osassa tapauksista, antibioottien hyötyä on punnittava tarkkaan haittavaikutuksia ja resistenssin valikoitumisen mahdollista riskiä vastaan.

Näin ollen huomioiden (fluoro)kinolonien käyttöön liittyvä riski, mukaan lukien pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten riski, (fluoro)kinoloneja saa käyttää vain silloin, kun akuutin bakteeriperäisen rinosinuiitin aloitushoitoon yleisesti suositeltujen bakteerilääkkeiden käytön katsotaan olevan epäasianmukaista.

Akuutti välikorvatulehdus

Akuutin välikorvatulehduksen katsotaan olevan useista tekijöistä ja mikrobeista aiheutuva tauti, joka ilmenee yleensä virusperäisen ylähengitystieinfektion komplikaationa (Marom et al 2012). Koska akuutti välikorvatulehdus on yksi yleisimmistä lastentaudeista ja koska sen spontaani paranavuus on yli 80 %, voidaan katsoa, että se ei ole vakava; useimmissa tapauksissa se on itsestään rajoittuva infektio. (Fluoro)kinolonihoitosta voi olla hyötyä potilaille, joilla on toistuva ja/tai monilääkeresistenssistä johtuva hoitoon reagoimaton akuutti välikorvatulehdus, jossa muut perinteiset antibiootit eivät todennäköisesti tehoa.

Näin ollen huomioiden (fluoro)kinolonien käyttöön liittyvä riski, mukaan lukien pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten riski, välikorvatulehduksen (akuutti) käyttöaiheen yleisen riski-hyötysuhteen katsotaan muuttuneen ja (fluoro)kinoloneja saa käyttää vain potilailla, joilla ei ole muita hoitovaihtoja.

Luokka 3: käyttöaiheiden poistaminen

Luokkaan 3 kuuluvilla käyttöaiheilla katsotaan olevan kielteinen riski-hyötysuhde, kun otetaan huomioon edellä mainitut turvallisuushuolet ja (fluoro)kinolonien vähäiset hyödyt kyseisten sairauksien hoidossa.

Taulukko 3 – luokan 3 käyttöaiheet

Käyttöaihe
Nielutulehdus-nielurisatulehdus - Nielutulehdus - Nielurisatulehdus
Kurkunpääntulehdus
Akuutti keuhkoputkitulehdus
Turistiripulin profylaksia - Infektion aiheuttaman maha-suolitulehduksen (turistiripulin) profylaksia - Turistiripulin ehkäisy
Preoperatiiviset valmisteet kroonisen korvatulehduksen aiheuttamaan helmiäiskasvamaan ja luuhun leviävään krooniseen korvatulehdukseen
Sepsis
Maha-suolikanavan selektiivinen dekontaminaatio immuunipuutteisilla potilailla
Pahenemisvaiheiden ehkäisy naisilla, joilla on toistuva virtsatieinfektio - Usein esiintyvän, toistuvan virtsatieinfektion profylaksia - Toistuvan virtsatieinfektion pitkäaikainen profylaksia

Käyttöaihe
• Usein toistuvien virtsatieinfektioiden profylaksia • Systeemisten virtsatieinfektioiden ehkäisy • Systeemisten virtsatieinfektioiden profylaksia
Leikkaustoimenpiteisiin liittyvien infektioiden ehkäisy • Profylaksia virtsa- ja sukupuolielinten leikkausten tai interventioiden jälkeen - o Profylaksia virtsa- ja sukupuolielinten leikkausten tai interventioiden jälkeen - o Toistuvien virtsatieinfektioiden ehkäisy transuretraalisen leikkauksen tai transrektaalisen eturauhasbiopsian jälkeen
Emätininfektiot
Aivokalvotulehdus
Aivoselkäydinnesteen infektio
Endokardiitti
Sairaalakeuhkokuume
Ulkokorvatulehdus

Näissä käyttöaiheissa suositus käyttöaiheen poistamiseen perustuu seuraavaan:

Nielutulehdus-nielurisatulehdus

Saatavilla olevien tietojen perusteella noin 90 % aikuisten ja lasten nielutulehdustapauksista ja 70 % nielurisatulehdustapauksista on virusperäisiä (Zoorob et al 2012). Bakteriperäisissä nielutulehduksissa yleisin bakteriperäisen akuutin nielutulehduksen taudinaiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)kinolonit eivät kata riittävän hyvin sitä taudinaiheuttajien kirjoa, joka todetaan yleensä nielu- ja tai nielurisatulehdistusta sairastavilla potilailla. Lisäksi on huomioitava resistenssin lisääntyminen (fluoro)kinoloneja vastaan sekä toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten mahdollisuus tässä sairaudessa, joka ei ole vakava useimmissa tapauksissa. (Fluoro)kinolonien käytön riski-hyötysuhteen katsotaan siten olevan kielteinen bakteriperäisen nielu- ja/tai nielurisatulehduksen hoidossa.

Kurkunpääntulehdus

Tarttuva kurkunpääntulehdus on enimmäkseen itsestään rajoittuva virustauti (aiheuttajana parainfluenssa, rinovirus, influenssa ja adenovirus), joka ei reagoi antibioottihoitoon (Higgins, 1974). Kun otetaan huomioon kurkunpääntulehduksen vallitseva virusetiologia, sen enimmäkseen itsestään rajoittuva luonne, yleisten mikro-organismien resistenssin lisääntyminen (fluoro)kinoloneille ja pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten tunnistettu riski, (fluoro)kinolonien käytön riski-hyötysuhteen kurkunpääntulehduksen hoidossa katsotaan olevan kielteinen.

Akuutti keuhkoputkitulehdus

Useimmat keuhkoputkitulehdukset ovat yleensä virusperäisiä. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis* eristettiin jopa 45 %:ssa yskösnäytteistä, jotka otettiin

akuuttia keuhkoputkitulehdusta sairastavilta potilailta (Macfarlane et al. 1993), mutta niiden merkitystä on vaikea erottaa niiden mahdollisen terveillä ihmisillä esiintyvän suu-nielukolonisaation takia (Laurenzi et al. 1961; Smith ja Lockwood 1986).

Tämänhetkisen näytön ja eurooppalaisten hoitosuosituksen mukaisesti (Woodhead et al. 2005, 2011) antibioottien käytöstä on vähäinen hyöty akuutin keuhkoputkitulehduksen hoidossa muutoin terveillä henkilöillä.

Kun otetaan huomioon akuutin keuhkoputkitulehduksen vallitseva virusetiologia, sen enimmäkseen itsestään rajoittuva luonne, yleisten mikro-organismien resistenssin lisääntyminen (fluoro)kinoloneille ja toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten mahdollinen riski, (fluoro)kinolonien käytön riski-hyötysuhteen akuutin keuhkoputkitulehduksen hoidossa katsotaan olevan kielteinen.

Turistiripulin ehkäisy

Turistiripulitapaukset ovat useimmissa tapauksissa itsestään rajoittuvia ja ne paranevat itsestään 3–5 päivässä. Antibioottiprofylaksiaa ei suositella useimmille matkailijoille (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). Saatavilla olevien hoitosuosituksen ja kannanottojen arvioinnin perusteella turistiripulin profylaksia on rajoitettava vain suuririskisille matkailijoille lyhytaikaiseen käyttöön.

Kun otetaan huomioon tautia aiheuttavien mikro-organismien resistenssin lisääntyminen (fluoro)kinoloneja vastaan sekä (fluoro)kinolonien *C. difficile* -assosiaatio ja niiden muut tunnetut riskit harvinaisten mutta kuitenkin pysyvien ja toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten riskin lisäksi, (fluoro)kinolonien riski-hyötysuhteen turistiripulin profylaksiassa katsottiin olevan kielteinen.

Preoperatiiviset valmisteet kroonisen korvatulehduksen aiheuttamaan helmiäiskasvamaan ja luuhun leviävään krooniseen korvatulehdukseen

Systeemisen antibioottiprofylaksian hyödyistä kontaminoitumattomassa korvakirurgiassa ei ole tällä hetkellä riittävää näyttöä eikä sen hyötyä paikallisiin antibiootteihin verrattuna ole osoitettu. Ongelmat, jotka liittyvät (fluoro)kinolonien käyttöön kirurgisessa profylaksiassa, on otettava aina huomioon, kuten resistenttien taudinaiheuttajien kehittyminen ja leviäminen sekä (fluoro)kinoloneista johtuvien haittavaikutusten esiintyminen, kuten mahdollisesti toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten riski. Huomioituaan edellä mainitun PRAC katsoi, että (fluoro)kinolonien riski-hyötysuhde preoperatiivisina valmisteina kroonisen korvatulehduksen aiheuttamaan helmiäiskasvamaan ja luuhun leviävään krooniseen korvatulehdukseen on kielteinen.

Sepsis

Sepsis on vaikea ja henkeä uhkaava sairaus, johon liittyy suuri kuolleisuus. Yleisesti ottaen sepsis on ei-spesifinen ja yleensä primaarisesta infektiosta johtuva sekundaarinen sairaus (seuraus). Hoito on kohdistettava primaariseen infektiin huomioiden hoidon FK-/FD-ominaisuudet ja infektiokohta. Siksi sepsis ei ole hyväksyttävä itsenäisenä käyttöaiheena ohjeistuksen (CPMP/EWP/558/95 rev 2) mukaan. Näin ollen sepsis käyttöaiheena on poistettava.

Kuten on mainittu, (fluoro)kinolonien käytön riski-hyötysuhteen sepsiksen hoidossa katsotaan olevan kielteinen ja käyttöaihe on poistettava.

Maha-suolikanavan selektiivinen dekontaminaatio immuunipuutteisilla potilailla

Mitä tulee käyttöaiheeseen ”Maha-suolikanavan selektiivinen dekontaminaatio immuunipuutteisilla potilailla”, (fluoro)kinolonien käytön hyöty on erittäin vähäistä. PRAC ei itse asiassa kyennyt löytämään yhtään vankkaa näyttöä (fluoro)kinolonien tehosta tässä käyttöaiheessa. Tehoa koskevan tieteellisen näytön puuttuessa ja tartuntatautien työryhmän (IDWP) suosituksesta (fluoro)kinolonien käytön riski-

hyötysuhteen käyttöaiheessa "Maha-suolikanavan selektiivinen dekontaminaatio immuunipuutteisilla potilailla" katsottiin olevan kielteinen.

Pahenemisvaiheiden ehkäisy naisilla, joilla on toistuvia virtsatieinfektioita

Toistuvat virtsatieinfektiot ovat yleisiä nuorilla, terveillä naisilla, vaikka heillä on yleensä anatomisesti ja fysiologisesti normaalit virtsatiet (Hooton 2001).

Euroopan urologiayhdistyksen (EAU) hoitosuosituksen mukaan (Bonkat et al 2017) komplisoitumattomien toistuvien virtsatieinfektioiden ehkäisy sisältää neuvonnan ja käyttäytymisen muutokset. Mikrobilääkeprofylaksiaa voidaan antaa vasta, kun neuvontaa ja käyttäytymisen muuttamista on yritetty ja kun muut kuin mikrobilääkekeinot eivät ole onnistuneet. Kun otetaan huomioon pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten riski, (fluoro)kinolonien riski-hyötysuhteen käyttöaiheessa pahenemisvaiheiden ehkäisy naisilla, joilla on toistuvia virtsatieinfektioita, katsotaan olevan kielteinen.

Leikkaustoimenpiteisiin liittyvien infektioiden ehkäisy

Laajakirjoisia antibiootteja ei pidä käyttää toimenpiteisiin liittyvään profylaksiaan tai vain varovaisesti hyvin valikoiduissa tapauksissa (Euroopan urologiayhdistyksen (EAU) urologisia infektioita koskevat hoitosuositukset vuodelta 2015). Ihanteellisesti toimenpiteisiin liittyvässä profylaksiassa käytetyn lääkeaineen ei pitäisi olla se aine, jota saatetaan tarvita infektioiden hoidossa. Tämän lisäksi pefloksasiinin resistenssimallit ovat samoja muillakin kinoloneilla eikä pefloksasiini näin ollen sovi käytettäväksi toimenpiteisiin liittyvässä profylaksiassa. Kun otetaan huomioon laaja resistenssi pefloksasiinille, mahdollinen ristiresistenssin kehittyminen muille kinoloneille ja äskettäin tunnistettu pitkäkestoisten ja mahdollisesti toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten riski, pefloksasiinin käytön riskit ovat suuremmat kuin sen hyödyt. Näin ollen riskit ovat hyötyjä suuremmat tässä käyttöaiheessa ja käyttöaihe on poistettava.

Emätininfektiot

Aerobiseen emätintulehdukseen yleisimmin liitettyjä organismeja ovat B-ryhmän *streptokokki* (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ja *Enterococcus faecalis* (Rampersaud et al 2012). Emätininfektiot on hoidettava mikroskooppilöydösten perusteella, ja parhaat tulokset saatetaan saada paikallishoidolla yhdistettynä johonkin seuraavista: antibiootti (tarttuva komponentti), steroidit (tulehduskomponentti) ja/tai estrogeeni (atrofiakomponentti). Jos mikroskooppitutkimuksessa tai viljelyssä havaitaan hiivatulehdus, sienilääkkeitä on kokeiltava ensin, jotta nähdään, tarvitaanko edelleen muita hoitoja. Emätinhuhtelu povidonijodilla voi lievittää oireita nopeasti, mutta se ei paranna bakteerikuormia pitkällä aikavälillä. Sopivimpia paikallisia antibiootteja ovat mieluiten imeytymättömiä ja laajakirjoisia, etenkin sellaisia, jotka kattavat suoliston grampositiiviset ja gramnegatiiviset aerobit, kuten kanamysiini. Myöhemmät kolonisaatiot ovat yleisiä mutta tulehdukselliset infektiot harvinaisia; suun kautta otettavien antibioottien käyttöä ei suositella emätininfektion hoidossa (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

(Fluoro)kinoloneja suositellaan joskus vakavan ja/tai komplisoituneen aerobisen emätintulehduksen aloitushoidoksi (akuuttien oireiden hallintaan vaikeissa tapauksissa, kuten stafylokokin tai makulaarisen streptokokin aiheuttamassa emätintulehduksessa). Tehotietojen, nykyisten hoitosuosituksen, (fluoro)kinolonien käyttöön liittyvien tunnettujen riskien, kuten toimintakykyä heikentävien haittavaikutusten riskin, perusteella PRAC katsoi, että (fluoro)kinolonien käytön riski-hyötysuhde emätintulehduksen hoidossa on kielteinen.

Aivokalvotulehdus

EU:ssa vain pefloksasiini on hyväksytty aivokalvotulehduksen hoitoon. (Fluoro)kinoloneja ei ole tutkittu laajasti akuutin bakteeriaivokalvotulehduksen hoidossa, ja siksi pefloksasiinin käytöstä aivokalvotulehduspotilailla on saatavilla on vain vähän tietoa, mikä ei mahdollista tehon määrittämistä.

Kun otetaan huomioon se, ettei pefloksasiini mahdollisesti kata riittävän hyvin aivokalvotulehdusta aiheuttavia patogeeneja, sekä aivokalvotulehduksen epäasianmukaiseen hoitoon liittyvät riskit, tämän käyttöaiheen yleisen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen ja se on siksi poistettava.

Aivoselkäydinnesteen infektio

Tehon määrittämiseksi tässä kliinisessä käytössä ei ole tietoja. PRAC lisäksi katsoo, että termi "Aivoselkäydinnesteen infektio" on virheellinen lääketieteellisesti. Näin ollen riski-hyötysuhde on kielteinen ja käyttöaihe on poistettava.

Endokardiitti

EU:ssa yksinomaisesti pefloksasiini on hyväksytty endokardiitin hoitoon. Infektioendokardiitti on vaikea ja henkeä uhkaava sairaus, johon liittyy suuri kuolleisuus. Tyypillisiä infektioendokardiittia aiheuttavia mikro-organismeja ovat mm. *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK-ryhmä, *Staphylococcus aureus* tai *enterokokit*. Saatavilla olevien tietojen, pääasiassa eläinmalleihin perustuvien, arvioinnin jälkeen (Giamarellou H et al. 1989) pefloksasiinin tehoa ei voida määrittää.

Kun otetaan huomioon se, ettei pefloksasiini mahdollisesti kata riittävän hyvin endokardiittia aiheuttavia patogeeneja, sekä endokardiitin epäasianmukaiseen hoitoon liittyvät riskit, tämän käyttöaiheen yleisen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen.

Sairaalakeuhkokuume

Pefloksasiinin huono antimikrobinen vaikutus *Pseudomonas aeruginosa* -bakteeria vastaan estää sen käytön sairaalakeuhkokuumeessa, jossa *P. aeruginosa* on yleinen patogeeni. Pefloksasiinin vaikutus merkittäviä patogeeneja vastaan on lisäksi liian rajallinen, jotta sen käyttö sairaalakeuhkokuumeen hoidossa olisi perusteltua. Näissä infektioissa on odotettavissa komplisoituneita taudinkulkuja sekä erittäin resistenttejä patogeeneja. Näin ollen tämän käyttöaiheen yleisen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen.

Ulkokorvatulehdus

Akuutti ulkokorvatulehdus on korvakanavan ihon ja verinahan alainen selluliitti, johon liittyy akuutti tulehdus ja vaihteleva turvotus. Useimmissa tapauksissa ulkokorvatulehduksen aiheuttaa bakteeri-infektio (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), mutta myös muut aiheuttajat, kuten sieni-infektio tai ei mikrobin aiheuttama dermatologinen prosessi, on otettava huomioon. Bakteriperäisen ulkokorvatulehduksen yleisimpiä patogeeneja ovat *Pseudomonas aeruginosa* ja *Staphylococcus aureus*, esiintyen usein polymikrobisena infektiona (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Vaikka paikallisen bakteerilääkehoidon teho on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, systeemisen hoidon käyttö on kyseenalaista (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) ja se on rajoitettava persistoivaan ulkokorvatulehdukseen tai infektion paikalliseen tai systeemiseen leviämiseen (Sander 2001). Edellä mainitun perusteella tämän käyttöaiheen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen.

Luokka 4: käyttöaiheiden sanamuodon muuttaminen nykyisen lääketieteellisen tietämyksen mukaisesti

Tämän luokan käyttöaiheet on muutettu (ks. liite III), koska ne ovat joko:

- (1) liian laveita ja käsittävät liian monta lääketieteellistä käsitettä (fluoro)kinolonien riski-hyötyarviointia varten saatavilla olevan tieteellisen näytön suhteen, bakteeri-infektioiden

hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden arvioinnista annetun ohjeen *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* perusteella ja suhteessa edellä luokissa 1, 2 ja 3 mainittuihin (ala-)käyttöaiheisiin. Näin ollen näitä laajoja käyttöaiheita on muutettava.

(2) tai terminologia on lääketieteellisesti virheellinen.

Taulukko 4 – luokan 4 käyttöaiheet, joiden katsotaan olevan liian laiveita

Käyttöaihe
Munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten infektiot
Virtsatieinfektio
Hengitystieinfektiot
Keuhkokuume
Korva-, nenä- ja nieluinfektiot
Iho- ja pehmytkudosinfektiot
Sukupuolielinten infektiot
Gynekologiset infektiot

Taulukko 5 – luokan 4 käyttöaiheet, joiden sanamuoto on muutettava tärmeisten lääketieteellisten termien mukaisesti

Käyttöaihe
Ruoansulatusjärjestelmän ja sappiteiden infektio
Leikkaustoimenpiteisiin liittyvien infektioiden ehkäisy
Systeemisten virtsatieinfektioiden profylaksia
Systeemisten virtsatieinfektioiden ehkäisy

Yksityiskohtaiset tiedot edellä olevissa taulukoissa 4 ja 5 mainittujen luokan 4 käyttöaiheiden muutokset / sanamuotojen muutokset on lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.

Edellä mainittujen käyttöaiheiden muutosten lisäksi PRAC suositteli muita muutoksia valmistetietoihin, joita ovat mm. käyttöä koskevat ylimääräiset varoitukset ja varoitimet pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten suhteen.

PRAC myös suositteli seuraavien kinolonivalmisteiden myyntiluvan peruuttamista: nalidiksiinihappo, pipemidihiappo, sinoksasiini ja flumekiini. Näiden neljän aineen (nalidiksiinihappo, pipemidihiappo, sinoksasiini ja flumekiini) riski-hyötysuhteen katsotaan olevan kielteinen. Itse asiassa niiden kemiallisen rakenteen ja siihen liittyvän farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin (hyvin kapea antibakteerinen vaikutusalue, suuri bakteerin kasvua estävä lääkepitoisuus) takia nykyisten saatavilla olevien tietojen perusteella niiden hyöty on rajallinen. On myös todettu, että näitä aineita ei mainita missään hoitosuosituksissa eikä niiden paikka virtsateiden/sukupuolielinten/mahasuolikanavan infektioiden hoitovaihtoehtona ole enää perusteltu. Kun otetaan huomioon näiden lääkevalmisteiden käyttöön liittyvä rajallinen hyöty ja kokonaisriski, mukaan lukien pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten riski, näiden lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on kielteinen. Myyntiluvan peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan on

toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa näiden lääkevalmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen. Myyntiluvan haltijoiden on perusteltava annossuositukset ja tarkasteltava asianmukaisia FK-/FD-tietoja käyttöaiheen tueksi.

Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettujen tiedotteiden pääkohdista sekä sen jakelun aikataulusta sovittiin.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski kinoloneihin ja flurokinoloneihin liittyviä aineita sisältäviä lääkevalmisteita systeemissä käytössä ja inhalaatiokäytössä.
- PRAC arvioi kaikki kinoloni- ja fluorokinolonivalmisteista toimitettut tiedot pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten suhteen. Näihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset vastaukset sekä tartuntatautien työryhmän kuulemisen tulokset. PRAC lisäksi arvioi potilasjärjestöjen, potilaiden, perheiden ja hoitajien näkemykset sekä terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset julkisessa kuulemisessa. PRAC tarkasti myös kaikki eri sidosryhmien toimittamat tiedot sekä ennen julkista kuulemistä että sen jälkeen.
- PRAC katsoi, että jotkin kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyvät vakavat haittavaikutukset voisivat olla hyvin harvoissa tapauksissa pitkäkestoisia, toimintakykyä heikentäviä ja mahdollisesti pysyviä ja että nämä riskit ovat luokkavaikutus.
- PRAC katsoi, että fluorokinolonit ovat edelleen tärkeä hoitovaihtoehto potilaille, joilla on näille antibiooteille herkkä vakava infektio, huolimatta hyvin harvinaisesta pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten riskistä.
- PRAC katsoi, että lievemmissä infektioissa on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Näin ollen fluorokinolonit on säilytettävä viimeisenä hoitokeinona, kun muut hoitovaihtoehdot eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä.
- PRAC myös katsoi, että lievissä ja/tai itsestään rajoittuvissa infektioissa kinolonien ja fluorokinolonien hyöty ei ole suurempi kuin se kokonaisriski, joka liittyy näiden lääkevalmisteiden käyttöön, mukaan lukien pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten vakava riski.
- Näin ollen PRAC suositteli kinolonivalmisteiden nalidiksiinihappo, pipemidihappo, sinoksasiini ja flumekiini myyntiluvan peruuttamista, koska niillä ei ole yhtään käyttöaihetta, jolla olisi suotuisa riski-hyötysuhde. Myyntiluvan peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa lääkevalmisteen suotuisan riski-hyötysuhteen.
- PRAC suositteli myös muutoksia valmistetietoihin, mukaan lukien käyttöaihe ja käyttöä koskevat ylimääräiset varoitukset ja varotoimet pitkäkestoisten, toimintakykyä heikentävien ja mahdollisesti pysyvien haittavaikutusten suhteen.
- Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettujen tiedotteiden pääkohdista sekä sen jakelun aikataulusta sovittiin.

PRAC katsoi edellä esitetyn perusteella, että fluorokinolonivalmisteiden pefloksasiini, lomefloksasiini, siprofloksasiini, levofloksasiini, ofloksasiini, moksifloksasiini, norfloksasiini, prulifloksasiini ja rufloksasiini riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin ja muihin riskienminimointitoimiin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että pefloksasiinin, lomefloksasiinin, siprofloksasiinin, levofloksasiinin, ofloksasiinin, moksifloksasiinin, norfloksasiinin, prulifloksasiinin ja rufloksasiinin myyntilupien ehtoja muutetaan.

PRAC myös katsoi, että kinolonivalmisteiden nalidiksiinihappo, pipemidihappo, sinoksasiini ja flumekiini riski-hyötysuhde ei ole enää suotuisa ja että niiden myyntiluvat on peruutettava. Myyntiluvan peruutuksen kumoamiseksi PRAC suosittelee, että myyntiluvan haltijan on toimitettava asianmukaista tieteellistä näyttöä, joka osoittaa lääkevalmisteen suotuisan riski-hyötysuhteen mahdollisissa käyttöaiheissa.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.