

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Fluorokinoloni i kinoloni (dalje u tekstu „(fluoro)kinoloni” skupina su sintetskih antibakterijskih lijekova koji se u kliničkoj praksi upotrebljavaju od 1961. Prve tvari iz te skupine (počevši s nalidiksičnom kiselinom) nisu fluorirane, imaju uski spektar djelovanja protiv gram-negativnih bakterija i u kliničkoj praksi uglavnom su zamijenjene novijim antibioticima. Kasnije tvari (počevši s norfloksacinom) imaju sve veći spektar djelovanja, fluorirane su na ugljiku C6 svoje osnovne prstenaste strukture te se zbog toga nazivaju fluorokinoloni. Te tvari inhibiraju sintezu bakterijske DNK putem vezivanja na unutarstanične enzime topoizomerase i stvaranja kompleksa lijek-enzim-DNK.

Ovaj arbitražni postupak u području farmakovigilancije usredotočen je na procjenu utjecaja dugotrajnih, onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih poznatih nuspojava lijeka na omjer koristi i rizika lijekova za sistemsku i inhalacijsku primjenu koji sadrže kinolone i fluorokinolone te potrebu za odgovarajućim mjerama minimizacije rizika.

Iako su na području EU-a te nuspojave već uključene u informacije o lijekovima za kinolone i fluorokinolone, težina i ustrajnost tih poznatih nuspojava još nije sustavno procijenjena u EU-u.

PRAC je 16. listopada 2018. prihvatio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107. k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

PRAC je razmotrio ukupne podatke dostavljene za lijekove koji sadrže (fluoro)kinolone u pogledu dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava. To uključuje i odgovore koje su napismeno dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zaključke konzultacija s radnom skupinom za zarazne bolesti (Infectious Disease Working Party, IDWP). Osim toga, PRAC je na javnoj raspravi razmotrio stajališta organizacija bolesnika, bolesnika, obitelji i skrbnika, i mišljenja zdravstvenih radnika. PRAC je također pregledao sve podatke koje su različiti dionici dostavili prije i poslije javne rasprave.

Procjenom spontano dobivenih podataka nakon stavljanja lijeka u promet i podataka iz literature, zajedno s ocjenom dostupnih kliničkih i nekliničkih informacija povezanih s mogućim osnovnim mehanizmima dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno trajnih nuspojava, dobiveno je dovoljno dokaza koji govore u prilog uzročno-posljedičnoj povezanosti (fluoro)kinolona i potencijalno onesposobljujućih nuspojava.

Čimbenici rizika povezani s pojavom procijenjenih nuspojava ostaju jedna od glavnih nesigurnosti pa je potrebno njihovo daljnje istraživanje. Relevantne dionike, uključujući akademsku zajednicu i nositelje odobrenja, potiče se na daljnja istraživanja koja će pridonijeti karakterizaciji tih onesposobljujućih nuspojava lijeka. Istraživanje se treba usredotočiti na postojeće praznine i neizvjesnosti u spoznajama, uključujući između ostalog čimbenike rizika povezane s tim specifičnim nuspojavama, identifikaciju mogućih bioloških markera kako bi se predvidjele te nuspojave i osnovne mehanizme djelovanja koji mogu dovesti do takvih reakcija.

(Fluoro)kinoloni odobreni su u EU-u za raznovrsne indikacije - više od stotinu indikacija različitih razina razrađenosti. U svrhu ove procjene, indikacije su razvrstane u skupine po nazivima/pojmovima koje obuhvaćaju, uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a osobito utjecaj koji dugotrajne, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne nuspojave imaju na omjer koristi i rizika tih indikacija:

- 1. kategorija: Novoidentificirana narav sigurnosnih pitanja ne mijenja bitno postojeći omjer koristi i rizika i indikaciju nije potrebno mijenjati.

- 2. kategorija: Novoidentificirano sigurnosno pitanje zahtijeva ograničenje primjene (fluoro)kinolona u tim indikacijama.
- 3. kategorija: Novoidentificirano sigurnosno pitanje mijenja omjer koristi i rizika u negativan i te će se indikacije izbrisati.
- 4. kategorija: Indikacije se smatraju preopširnima s obzirom na dokaze koji su dostupni i koji se odnose na neke (pod)indikacije spomenute prethodno u 1., 2. ili 3. kategoriji. Te će indikacije biti izmijenjene. Za ostale je indikacije ustanovljeno da nisu ispravno formulisane u smislu medicinskih pojmova. One će biti uklonjene ili zamijenjene točnim medicinskim pojmovima.

1. kategorija: nema promjene indikacija

U indikacijama 1. kategorije smatra se da novoidentificirano sigurnosno pitanje (dugodjelujuće, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne nuspojave) ima ograničen utjecaj na omjer koristi i rizika od primjene svih lijekova koji sadrže kinolone/fluorokinolone. Omjer koristi i rizika ostaje pozitivan i njegova mala promjena ne zahtijeva izmjenu indikacije.

Tablica 1 - Indikacije 1. kategorije: nema promjene indikacija

Naziv indikacije
Komplicirane infekcije urinarnog trakta/pijelonefritis
Prostatitis, epididimoorhitis
Uretritis i cervicitis
Infekcije genitalnog trakta / ginekološke infekcije
Kronične plućne infekcije zbog bakterije <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u odraslih bolesnika s cističnom fibrozom
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhoektazije
Izvanbolnički stečena pneumonija
Pneumonija zbog gram-negativnih bakterija
Tuberkuloza
Kronični sinusitis
Maligna upala vanjskog uha
Kronična supurativna upala srednjeg uha
Komplicirane infekcije kože i kožnih struktura / komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
Gastrointestinalne infekcije
Infekcije kosti i zglobova
Intraabdominalne infekcije
Profilaksa invazivnih infekcija zbog bakterije <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalacija antraksa (profilaksa poslije izlaganja i kurativno liječenje)
Infekcija u imunokompromitiranih bolesnika

Za indikacije koje spadaju u ovu 1. kategoriju, PRAC smatra da njihova korist nadmašuje rizike, a posebno identificirani rizik od pojave dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava lijeka. To se odnosi na težinu ciljanih bolesti, njihove moguće ozbiljne komplikacije, uključujući prevenciju manifestacija ireverzibilnih anatomskih ili funkcionalnih lezija, povoljnu raspodijeljenost (fluoro)kinolona u tkivu i specifičnost patogena pokrivenog mikrobiološkim spektrom (fluoro)kinolona.

Stoga je PRAC zaključio da te indikacije treba zadržati.

Međutim, PRAC smatra da za pefloksacin treba neke od indikacija navedene u tablici 1 ograničiti kako slijedi:

- Kronični sinusitis

Rinosinusitis skupina je poremećaja koju karakterizira upala sluznice nosa i paranazalnih sinusa. Kronični sinusitis uglavnom uzrokuju sljedeći patogeni: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobi i *Chlamydia spp.* Imajući u vidu slabu osjetljivost pneumokoka na pefloksacin te potencijalne rizike, PRAC je zaključio da primjenu pefloksacina za liječenje akutnih egzacerbacija kroničnog sinusitisa treba ograničiti na one bolesnike u kojih se primjena drugih antibakterijskih lijekova za liječenje tih infekcija (posljednja terapijska opcija) smatra neodgovarajućom.

- Intraabdominalne infekcije

Imajući u vidu nedovoljnu pokrivenost patogena uključenih u te infekcije, PRAC je zaključio da upotrebu pefloksacina treba ograničiti na one bolesnike u kojih se primjena drugih antibakterijskih lijekova za liječenje tih infekcija (posljednja terapijska opcija) smatra neodgovarajućom.

Nadalje, za pefloksacin PRAC smatra da neke od indikacija navedene u tablici 1 treba ukloniti kako slijedi:

Pefloksacin

- Akutni i kronični prostatitis, uključujući teške oblike

Smatra se da uloga pefloksacina u liječenju bakterijskog prostatitisa nije dokazana. U slučaju atipičnih spolno prenosivih patogena, kao što su *Mycoplasma hominis* i *Chlamydia trachomatis* ili *Ureaplasma urealyticum*, pefloksacin ima malo antimikrobno djelovanje (Gonzales i Henwood 1989.). Osim toga, dostupni podatci pokazuju slabo antimikrobno djelovanje pefloksacina protiv *Pseudomonasa* (King and Phillips 1986) i nema ažuriranih podataka o osjetljivosti na pefloksacin jer Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) nije definirao kliničke granične vrijednosti za pefloksacin (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Trenutačna uloga pefloksacina u liječenju bakterijskog prostatitisa nije poznata, kao ni korist od primjene pefloksacina za liječenje tih infekcija. Stoga se u ovoj indikaciji omjer koristi i rizika od primjene pefloksacina smatra negativnim.

- Egzacerbacije bronhopulmonalnih infekcija u cističnoj fibrozi

U bolesnika s cističnom fibrozom glavni patogen koji uzrokuje bronhopulmonalne infekcije jest *Pseudomonas aeruginosa*. Vrste *Streptococcus* imaju tek umjerenu osjetljivost na pefloksacin, pri čemu su vrijednosti MIK90 u rasponu 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). Zbog slabog antimikrobnog djelovanja pefloksacina protiv patogena specifičnog za ovu indikaciju, njegova se primjena u ovoj indikaciji isključuje jer postoji visoki rizik od neodgovarajuće pokrivenosti i razvoja rezistencije. Smatra se da trenutačna uloga pefloksacina u liječenju ove indikacije nije utvrđena. Stoga se u ovoj indikaciji omjer koristi i rizika od primjene pefloksacina smatra negativnim.

- Akutni nekomplikirani pijelonefritis

Patogeni povezani s pijelonefritisom uglavnom su *E. coli* (od 75 % do 95 %), povremeno druge vrste *Enterobacteriaceae*, kao što su *P. mirabilis* i *K. pneumoniae* te *Staphylococci*. Nisu dostupni ažurirani podatci (npr. u odnosu na sadašnju prevalenciju rezistencije enterobakterija (*Enterobacterales*) i drugih gram-negativnih bakterija) za antimikrobno djelovanje pefloksacina, budući da EUCAST nije definirao nikakve kliničke granične vrijednosti.

Protiv sojeva bakterija relevantnih za ovu indikaciju antimikrobno je djelovanje pefloksacina slabo (Hoogkamp-Korstanje 1997). Osim toga, pefloksacin se slabo izlučuje u mokraći (34 % doze pefloksacina, uključujući njegov aktivni metabolit norfloksacin) (Naber 2001). Stoga je u ovoj indikaciji omjer koristi i rizika od primjene pefloksacina negativan.

- Maligna upala vanjskog uha

Maligna upala vanjskog uha, poznata i pod nazivom nekrotizirajuća upala vanjskog uha, teška je invazivna bakterijska infekcija koja uključuje vanjski dio zvukovoda i bazu lubanje. Gotovo 95 % slučajeva maligne upale vanjskog uha zabilježenih u literaturi pripisuju se bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Valja napomenuti da pefloksacin ima slabo antimikrobno djelovanje protiv *P. aeruginosa*, prema tome, korist je vrlo ograničena. Stoga je u ovoj indikaciji omjer koristi i rizika od primjene pefloksacina negativan.

2. kategorija: indikacije koje treba ograničiti

Za indikacije koje spadaju u 2. kategoriju smatra se da na omjer koristi i rizika utječe prethodno spomenuto sigurnosno pitanje u pogledu koristi (fluoro)kinolona u liječenju tih bolesti, kao i ograničena težina nekih od tih stanja te stoga primjenu u tim indikacijama treba ograničiti.

Tablica 2 - indikacije 2. kategorije

Naziv indikacije
Nekomplicirani cistitis • Jednostavni nekomplicirani akutni cistitis • Akutni cistitis u žena • Jednostavni nekomplicirani akutni cistitis u odraslih žena u predmenopauzi • Rekurentni cistitis u žena • Akutna nekomplicirana infekcija donjeg urinarnog trakta (jednostavan cistitis)
Akutna egzacerbacija KOPB-a uključujući kronični bronhitis • Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući kronični bronhitis • Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa • Egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti
Akutni bakterijski sinusitis • Akutni sinusitis • Akutni bakterijski sinusitis
Akutna upala srednjeg uha

U ovim indikacijama lijekovi koji sadrže (fluoro)kinolone smiju se upotrijebiti samo onda kada se primjena drugih antibakterijskih lijekova, koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija, smatra neodgovarajućom.

Preporuka za ograničenje na posljednju liniju liječenja temelji se na sljedećem:

Nekomplicirani cistitis

Na temelju pregleda dostupnih znanstvenih podataka, slučajevi nekompliciranog cistitisa često su opisani kao samoograničavajući. Novije ispitivanje koje je proveo Gágyor i dr. (2015.) pokazalo je da se dvije trećine žena s nekompliciranom infekcijom urinarnog trakta koja je bila liječena ibuprofenom, oporavilo bez primjene antibiotika. No, ustanovljeno je da je u skupini koja nije primala antibiotike ublažavanje simptoma bilo manje, a rizik od komplikacija veći (posebice pijelonefritisa). Pregledane europske smjernice ne razmatraju mogućnost liječenja infekcija urinarnog trakta terapijom koja nije antibakterijska. Neodgovarajuća primjena (fluoro)kinolona povezana je s rezistencijom bakterija na te lijekove koja se brzo povećava (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Smatra se da nekomplicirani cistitis predstavlja indikaciju koja nije teška i ne ugrožava život, a za koju potencijalni rizik nadmašuje korist kada se (fluoro)kinoloni koriste kao prva linija liječenja. Stoga se omjer koristi i rizika u indikaciji nekompliciranog cistitisa smatra promijenjenim, a (fluoro)kinolone se smije primjenjivati samo u bolesnika kod kojih ne postoje zamjenske mogućnosti liječenja.

Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa i KOPB

Uzevši u obzir podatke o djelotvornosti, rizik od razvoja rezistencije i profil rizika kod primjene (fluoro)kinolona zajedno s novim rizikom od dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava, zaključeno je da omjer koristi i rizika ostaje nepromijenjen samo za teške epizode akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa i KOPB-a ili kada druge terapijske mogućnosti nisu učinkovite ili ih bolesnik ne podnosi. Primjena (fluoro)kinolona nije potrebna u blagim do umjerenim epizodama za koje postoje zamjenske mogućnosti liječenja.

Sve u svemu, omjer koristi i rizika u indikaciji akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa i KOPB-a smatra se pozitivnim samo u onih bolesnika kod kojih ne postoje zamjenske mogućnosti liječenja.

Akutni bakterijski rinosinusitis (ABR)

Akutni bakterijski rinosinusitis uglavnom je infekcija koja nije teška i povezana je s visokim stopama spontanog izlječenja (90 %). Oko 80 % slučajeva rinosinuitisa, koji se pojave u kliničkoj praksi, virusnog su podrijetla i tek zanemarivi udio tih slučajeva (tj. 0,5 – 2 %) razvije se u bakterijsku infekciju (*Gwaltney 1996*).

S obzirom na visoku stopu uspjeha u bolesnika liječenih placebom i blagu težinu sinusitisa u većini slučajeva, potrebno je pažljivo odvagati korist od primjene antibiotika u odnosu na pojavu nuspojava lijeka i potencijalni rizik od selektivne rezistencije.

Stoga, s obzirom na rizik povezan s primjenom (fluoro)kinolona, uključujući rizik od pojave dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno trajnih ozbiljnih nuspojava, (fluoro)kinoloni se smiju primjenjivati samo onda kada se smatra neodgovarajućim primijeniti antibakterijske lijekove koji se obično preporučuju za početno liječenje infekcija akutnog bakterijskog rinosinuitisa.

Akutna upala srednjeg uha

Akutna upala srednjeg uha smatra se multifaktorskom i polimikrobnom bolešću koja se obično razvije kao komplikacija virusne infekcije gornjih dišnih putova (Marom et al 2012). Kao jedna od najčešćih pedijatrijskih bolesti, akutna upala srednjeg uha sa stopom spontanog izlječenja većom od 80 % može se smatrati infekcijom koja nije ozbiljna i u većini je slučajeva samoograničavajuća. Terapija (fluoro)kinolonima može biti korisna u bolesnika s ponavljajućim akutnim upalama srednjeg uha i/ili u

slučajevima u kojima nema odgovora na liječenje prouzročenim etiološkim agensima rezistentnim na lijekove i u kojima su drugi konvencionalni antibiotici vjerojatno neučinkoviti.

Stoga se u pogledu rizika povezanog s upotrebom (fluoro)kinolona, uključujući rizik od pojave dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno trajnih ozbiljnih nuspojava, ukupni omjer koristi i rizika u indikaciji upale srednjeg uha (akutne) promijenio i smije se primjenjivati samo u bolesnika kod kojih ne postoji zamjenska mogućnost liječenja.

3. kategorija: brisanje indikacija

Za indikacije koje se ubrajaju u 3. kategoriju smatra se da imaju negativan omjer koristi i rizika, uzimajući u obzir prethodno navedeno sigurnosno pitanje te u pogledu ograničenih koristi od primjene (fluoro)kinolona u tim bolestima.

Tablica 3 - indikacije 3. kategorije

Naziv indikacije
Faringitis - tonzilitis • Faringitis • Tonzilitis
Laringitis
Akutni bronhitis
Profilaksa putničkog proljeva • Profilaksa infektivnog gastroenteritisa (putnički proljev) • Prevencija putničkog proljeva
Predoperativne pripreme za kroničnu upalu srednjeg uha s kolesteatomom i kronični otitis koji se širi na kost
Septikemija
Selektivna dekontaminacija gastrointestinalnog trakta u bolesnika s kompromitiranim imunološkim sustavom
Prevencija egzacerbacija u žena s rekurentnim infekcijama urinarnog trakta • Profilaksa čestih, rekurentnih urinarnih infekcija • Dugoročna profilaksa rekurentnih urinarnih infekcija • Profilaksa često ponavljajućih infekcija urinarnog trakta • Prevencija sistemskih infekcija urinarnog trakta • Profilaksa sistemskih infekcija urinarnog trakta
Prevencija infekcije kod kirurških postupaka • Profilaksa nakon kirurškog zahvata ili intervencija u urogenitalnom sustavu - o Profilaksa nakon kirurškog zahvata ili intervencija u urogenitalnom sustavu - o Profilaksa rekurentnih infekcija urinarnog trakta nakon transuretralnog kirurškog zahvata ili transrektalne biopsije prostate
Vaginalne infekcije

Naziv indikacije
Meningitis
Infekcija cerebrospinalne tekućine
Endokarditis
Nozokomijalna pneumonija
Upala vanjskog uha

Za ove indikacije, preporuka o brisanju indikacije temelji se na sljedećem:

Faringitis - tonzilitis

Na temelju dostupnih podataka, približno 90 % slučajeva faringitisa i 70 % slučajeva tonzilitisa u odraslih i djece virusnog su podrijetla (Zoorob i dr., 2012.). Kao i u slučajevima faringitisa bakterijske etiologije, najčešći patogen koji uzrokuje bakterijski akutni faringitis je *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)kinoloni ne pokrivaju u dovoljnoj mjeri spektar patogena koje se obično identificira u bolesnika s faringitisom i/ili tonzilitisom. Nadalje, potrebno je uzeti u obzir sve veću rezistenciju na (fluoro)kinolone i mogućnost onesposobljujućih nuspojava u slučaju ovog stanja koje uglavnom nije teško. Omjer koristi i rizika primjene (fluoro)kinolona u liječenju faringitisa i/ili tonzilitisa bakterijskog podrijetla stoga se smatra negativnim.

Laringitis

Infektivni laringitis većinom je samoograničavajuća virusna bolest (uzrokovana parainfluencom, rinovirusom, gripom i adenovirusom) koja ne reagira na terapiju antibioticima (Higgins, 1974.). Uzimajući u obzir prevladavajuću virusnu etiologiju laringitisa, njegovu samoograničavajuću narav, sve veću rezistenciju uobičajenih mikroorganizama na (fluoro)kinolone te identificirani rizik od pojave dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava, omjer koristi i rizika kod primjene (fluoro)kinolona u liječenju laringitisa smatra se negativnim.

Akutni bronhitis

U pravilu, većina infekcija dišnih putova virusnog su podrijetla. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catharralis* izolirane su iz uzoraka sputuma u do 45 % bolesnika s akutnim bronhitisom (Macfarlane i dr. 1993), ali je njihovu ulogu teško razlikovati zbog potencijalne orofaringealne kolonizacije u zdravih osoba (Laurenzi i dr. 1961.; Smith i Lockwood 1986.).

Prema postojećim dokazima i u skladu s europskim smjernicama (Woodhead i dr. 2005., 2011.), primjena antibiotika za liječenje akutnog bronhitisa u inače zdravih osoba od male je koristi.

Uzimajući u obzir čestu virusnu etiologiju akutnog bronhitisa, njegovu samoograničavajuću narav, sve veću rezistenciju uobičajenih mikroorganizama na (fluoro)kinolone te potencijalni rizik od pojave onesposobljujućih nuspojava, omjer koristi i rizika kod primjene (fluoro)kinolona u liječenju akutnog bronhitisa smatra se negativnim.

Profilaksa putničkog proljeva

U većini slučajeva putnički je proljev samoograničavajući i povlači se spontano unutar 3 do 5 dana. U većine putnika ne preporučuje se antibiotska profilaksa (CDC 2017,; Hill i dr., 2006,; Public Health

Agency of Canada 2015; Riddle i dr., 2016.). Na temelju procjene dostupnih smjernica i programskih dokumenata, profilaksu putničkog proljeva treba ograničiti samo na putnike visokog rizika na kratkotrajnim putovanjima.

Na temelju sve veće rezistencije patogenih mikroorganizama na (fluoro)kinolone, povezanost (fluoro)kinolona s proljevom koji uzrokuje *C. difficile*, ostalih dobro poznatih rizika od njihove primjene osim rizika od rijetkih, ali ustrajnih i onesposobljujućih nuspojava, omjer koristi i rizika za (fluoro)kinolone u profilaksi putničkog proljeva smatra se negativnim.

Predoperativne pripreme za kroničnu upalu srednjeg uha s kolesteatomom i kronični otitis koji se širi na kost

Kod čistih-kontaminiranih kirurških zahvata na uhu, korist od sistemske antibiotske profilakse općenito nije trenutačno dovoljno potvrđena i korist u odnosu na topikalne antibiotike nije dokazana. Probleme povezane s primjenom (fluoro)kinolona u kirurškoj profilaksi uvijek valja uzeti u obzir, uključujući razvoj i širenje rezistentnih patogena i pojavu nuspojava lijeka zbog (fluoro)kinolona, uključujući rizik od potencijalno onesposobljujućih nuspojava. Na temelju prethodno opisanoga, PRAC smatra da je za upalu srednjeg uha s kolesteatomom i kronični otitis koji se proširio na kost, omjer koristi i rizika od primjene (fluoro)kinolona u predoperativnim pripremama negativan.

Septikemija

Septikemija je teška i životno opasna bolest povezana s visokom smrtnošću. Ukupno gledano, septikemija je nespecifična i u pravilu sekundarno stanje (posljedica) primarne infekcije. Terapiju treba usmjeriti na primarnu infekciju, uzimajući u obzir farmakokinetičke/farmakodinamičke karakteristike liječenja i mjesto infekcije. Stoga, prema Napomeni sa smjernicama (CPMP/EWP/558/95 rev 2), septikemija nije prihvatljiva kao samostalna indikacija. Prema tome, indikaciju septikemije treba izbrisati.

Omjer koristi i rizika od primjene (fluoro)kinolona kod septikemije, kako je navedeno, smatra se negativnim i tu indikaciju valja izbrisati.

Selektivna dekontaminacija gastrointestinalnog trakta u bolesnika s kompromitiranim imunološkim sustavom

S obzirom na indikaciju „selektivna dekontaminacija gastrointestinalnog trakta u bolesnika s kompromitiranim imunološkim sustavom” korist od primjene (fluoro)kinolona izuzetno je ograničena. PRAC zapravo nije mogao ustanoviti nijedan čvrst dokaz o djelotvornosti primjene (fluoro)kinolona u toj indikaciji. Budući da nedostaju znanstveni dokazi o djelotvornosti te prema preporuci radne skupine za zarazne bolesti (IDWP), omjer koristi i rizika od primjene (fluoro)kinolona u indikaciji „Selektivna dekontaminacija gastrointestinalnog trakta u bolesnika s kompromitiranim imunološkim sustavom” smatra se negativnim.

Prevenција egzacerbacija u žena s rekurentnim infekcijama urinarnog trakta

Rekurentne infekcije urinarnog trakta česte se među mladim, zdravim ženama čak i ako je u njih urinarni trakt anatomske i fiziološke normalne (Hooton 2001.).

Prema smjernicama Europskog udruženja za urologiju (European Association of Urology, EAU) (Bonkat et al 2017), prevencija nekomplikirane rekurentne infekcije urinarnog trakta uključuje savjetovanje i promjene u ponašanju. Antimikrobna profilaksa može se dati samo nakon pokušaja savjetovanja i promjena u ponašanju te kad nisu bile uspješne mjere koje ne uključuju primjenu antimikrobnih lijekova. Uzimajući u obzir rizik od dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava, omjer koristi i rizika (fluoro)kinolona u indikaciji prevencije egzacerbacija u žena s rekurentnom infekcijom urinarnog trakta smatra se negativnim.

Prevenција infekcije kod kirurških postupaka

Antibiotike šireg spektra ne smije se primjenjivati u profilaksi prije i poslije postupaka (peri-proceduralno) ili samo oprezno u vrlo selektivnim slučajevima (smjernice o urološkim infekcijama Europskog udruženja za urologiju (EAU), 2015). Lijek primijenjen za periproceduralnu profilaksu u najboljem slučaju ne smije biti onaj koji bi mogao biti potreban za liječenje infekcije. Osim toga, obrazac rezistencije na pefloksacin jednak je onome drugih kinolona, zbog čega pefloksacin nije pogodan za primjenu u periproceduralnoj profilaksi. Uzimajući u obzir visoku rezistenciju na pefloksacin, mogući razvoj križne rezistencije na druge kinolone i novoprepoznati rizik od dugotrajnih i potencijalno onesposobljujućih nuspojava, rizici od primjene pefloksacina nadmašuju njegove koristi. Stoga rizici nadmašuju koristi u ovoj indikaciji i tu indikaciju valja izbrisati.

Vaginalne infekcije

Organizmi *streptococci* skupine B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis* najčešće su povezani s aerobnim vaginitisom (Rampersaud i dr., 2012.). Aerobni vaginitis zahtijeva liječenje na temelju mikroskopskih nalaza, a najbolji se rezultati mogu postići lokalnom terapijom kombinacijom nekih od sljedećih lijekova: antibiotik (infektivna komponenta), steroidi (upalna komponenta) i/ili estrogen (atrofijska komponenta). Kada je u mikroskopskom nalazu ili kulturi prisutna kandida, najprije treba pokušati s antimikoticima kako bi se vidjelo hoće li i dalje biti potrebno drugo liječenje. Vaginalno ispiranje jodiranim povidonom može dovesti do brzog ublažavanja simptoma, ali ne omogućava dugoročno izlječenje bakterijskog opterećenja. Najpogodniji lokalni antibiotici jesu oni širokog spektra, po mogućnosti neapsorbirajući, a osobito oni koji pokrivaju enterične gram-pozitivne i gram-negativne aerobne bakterije poput kanamicina. Kolonizacije ovim posljednjima su česte, ali upalne infekcije rijetke, pa se primjena oralnih antibiotika u žena s aerobnim vaginitisom ne podupire (Donders i dr., 2015.; Wang i dr. 2016.).

(Fluoro)kinolone se katkad preporučuje za početno liječenje ozbiljnih i/ili kompliciranih slučajeva aerobnog vaginitisa (tj. za kontrolu akutnih simptoma u teškim slučajevima kao što su stafilokokni ili makularni streptokokni vaginitis). Na temelju podataka o djelotvornosti, sadašnjih smjernica za liječenje, poznatih rizika povezanih s primjenom (fluoro)kinolona uključujući onesposobljujuće nuspojave, PRAC smatra da je omjer koristi i rizika od primjene (fluoro)kinolona kod vaginitisa negativan.

Meningitis

Indikacija meningitisa odobrena je u EU-u jedino za pefloksacin. (Fluoro)kinoloni nisu bili opsežno ispitivani u pogledu liječenja akutnog bakterijskog meningitisa pa je dostupno malo podataka o primjeni pefloksacina u bolesnika s meningitisom koji ne omogućavaju da se ustanovi djelotvornost.

Budući da pefloksacin potencijalno nedovoljno pokriva patogene odgovorne za meningitis i rizike povezane s neodgovarajućim liječenjem meningitisa, ukupni omjer koristi i rizika za ovu indikaciju smatra se negativnim te je indikaciju potrebno izbrisati.

Infekcija cerebrospinalne tekućine

Nema dostupnih podataka koji bi ustanovili djelotvornost u ovom kliničkom okruženju. Nadalje, PRAC smatra da je termin „infekcija cerebrospinalne tekućine” netočan iz medicinske perspektive. Stoga se omjer koristi i rizika smatra negativnim te je indikaciju potrebno izbrisati.

Endokarditis

U EU-u indikacija endokarditisa odobrena je isključivo za pefloksacin. Infektivni endokarditis teška je i životno opasna bolest povezana s visokom smrtnošću. Tipični mikroorganizmi koji mogu prouzročiti infektivni endokarditis uključuju *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, bakterije iz skupine HACEK,

Staphylococcus aureus ili enterokoke. Nakon pregleda dostupnih podataka, dobivenih većinom na životinjskim modelima (Giamarellou H i dr. 1989.), nije moguće ustanoviti djelotvornost pefloksacina.

S obzirom na to da pefloksacin ne pokriva u dovoljnoj mjeri patogene odgovorne za endokarditis te rizike povezane s neodgovarajućim liječenjem endokarditisa, ukupni omjer koristi i rizika u ovoj indikaciji smatra se negativnim.

Nozokomijalna pneumonija

Slabo antimikrobno djelovanje pefloksacina na bakteriju *Pseudomonas aeruginosa* isključuje njegovu primjenu u nozokomijalnoj pneumoniji kod koje je *P. aeruginosa* česti patogen. Nadalje, djelovanje ofloksacina protiv relevantnih patogena previše je ograničeno kako bi opravdalo primjenu u nozokomijalnoj pneumoniji. Kod tih infekcija potrebno je očekivati komplicirani tijek i visoku razinu rezistentnih patogena. Stoga se ukupni omjer koristi i rizika u ovoj indikaciji smatra negativnim.

Upala vanjskog uha

Akutna upala vanjskog uha je celulitis kože ušnog kanala i sloja ispod kože, uz akutnu upalu i varijabilni edem. U većini slučajeva, upalu vanjskog uha uzrokuje bakterijska infekcija (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), međutim, u obzir je potrebno uzeti i druge uzročne agense kao što su gljivična infekcija ili neinfektivni dermatološki procesi. U slučaju bakterijske upale vanjskog uha, glavni uzročnici su patogeni *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, koji se često pojave kao polimikrobna infekcija (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Iako je djelotvornost topikalne antibakterijske terapije potvrđena u kliničkim ispitivanjima, primjena sistemske terapije ostaje upitna (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) i treba je ograničiti na perzistentnu upalu vanjskog uha ili sistemsko širenje infekcije (Sander 2001). S obzirom na prethodno navedeno, omjer koristi i rizika u ovoj indikaciji smatra se negativnim.

4. kategorija: promjena teksta indikacije u skladu sa sadašnjim medicinskim saznanjima

U ovoj kategoriji izmijenjen je tekst indikacija (pogledajte Prilog III.) jer su one:

- (1) preopširne i obuhvaćaju previše medicinskih entiteta u smislu znanstvenih dokaza dostupnih za procjenu koristi i rizika od primjene (fluoro)kinolona, u pogledu smjernica za ocjenu lijekova indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (*Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, CPMP/EWP/558/95 rev 2*) te u odnosu na (pod)indikacije prethodno navedene u 1., 2. ili 3. kategoriji. Stoga je te preopširne indikacije potrebno izmijeniti.
- (2) ili je iz medicinske perspektive njihova terminologija netočna.

Tablica 4 - indikacije 4. kategorije koje se smatraju preširokim

Naziv indikacije
Infekcije bubrega, urinarnog trakta i genitalija
Infekcija urinarnog trakta
Respiratorne infekcije
Pneumonija
Infekcije uha, nosa i grla
Infekcije kože i mekog tkiva
Infekcije genitalnog sustava

Tablica 5 - indikacije 4. kategorije čiji tekst treba promijeniti u skladu s točnim medicinskim pojmovima

Indikacije
Infekcija digestivnog sustava i žučnih vodova
Prevenција infekcije kod kirurških postupaka
Profilaksa sistemskih infekcija urinarnog trakta
Prevenција sistemskih infekcija urinarnog trakta

Pojedinosti izmjena/promjena teksta indikacija 4. kategorije spomenutih u tablicama 4 i 5 u prethodnom tekstu, nalaze se u Prilogu III. mišljenja CHMP-a.

Osim izmjena prethodno spomenutih indikacija, PRAC preporučuje druge promjene informacija o lijeku uključujući dodatna upozorenja i mjere opreza kod primjene koje se odnose na dugotrajne, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne nuspojave.

PRAC također preporučuje obustavu sljedećih lijekova koji sadrže kinolone, nalidiksičnu kiselinu, pipemidičnu kiselinu, cinoksacin i flumekin. Omjer koristi i rizika četiriju tvari (pipemidična kiselina, nalidiksična kiselina, flumekin i cinoksacin) smatra se negativnim. Zbog njihove kemijske strukture i s njom povezanog farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila (vrlo uzak raspon antibakterijskog djelovanja, visoke minimalne inhibitorne koncentracije), njihova je korist na temelju trenutno dostupnih podataka ograničena. Također je napomenuto da se te tvari ne spominju ni u jednoj kliničkoj smjernici i njihovo mjesto u terapijskom armamentariju urinarnih/genitalnih/gastrointestinalnih infekcija više nije opravdano. Imajući u vidu ograničenu korist te s obzirom na ukupni rizik povezan s primjenom tih lijekova uključujući rizik od dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih reakcija, omjer koristi i rizika tih lijekova je negativan. Da bi se prekinula obustava, nositelj odobrenja mora dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze koji će dokazati pozitivan omjer koristi i rizika tih lijekova. Nositelj odobrenja mora opravdati preporuke za doziranje i uzeti u obzir odgovarajuće farmakokinetičke/farmakodinamičke podatke koji govore u prilog indikaciji.

Dogovoreni su osnovni elementi Pisma zdravstvenim radnicima, kao i rokovi distribuiranja pisma.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ pokrenut na temelju farmakovigilancijskih podataka za lijekove koji sadrže tvari povezane s kinolonima i fluorokinolonima za sistemsku primjenu i inhalaciju.
- PRAC je razmotrio ukupne podatke dostavljene za lijekove koji sadrže kinolone i fluorokinolone u pogledu dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava. To uključuje i odgovore koje su napismeno dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zaključke konzultacija s radnom skupinom za zarazne bolesti (Infectious Disease Working Party, IDWP). Osim toga, PRAC je na javnoj raspravi razmotrio stajališta organizacija

bolesnika, bolesnika, obitelji i skrbnika, i mišljenja zdravstvenih radnika. PRAC je također pregledao sve podatke koje su različiti dionici dostavili prije i poslije javne rasprave.

- PRAC je zaključio da neke ozbiljne nuspojave povezane s primjenom kinolona i fluorokinolona mogu vrlo rijetko biti dugotrajne, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne te da su ti rizici učinci skupine lijekova.
- PRAC je zaključio da unatoč vrlo rijetkom riziku od dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava, fluorokinoloni ostaju važna terapijska opcija za bolesnike s ozbiljnom infekcijom koja je osjetljiva na te antibiotike.
- PRAC je zaključio da u slučaju blažih infekcija u obzir treba uzeti druge mogućnosti liječenja. Stoga primjena fluorokinolona treba ostati sačuvana kao posljednja linija liječenja u bolesnika u kojih druge terapijske opcije nisu djelotvorne ili ih bolesnici ne podnose.
- PRAC je također zaključio da u slučaju blagih i/ili samoograničavajućih infekcija, korist od primjene kinolona i fluorokinolona ne nadmašuje ukupni rizik povezan s primjenom tih lijekova, uključujući ozbiljan rizik od dugotrajnih, onesposobljujućih i potencijalno ireverzibilnih nuspojava.
- Posljedično tome PRAC je preporučio obustavu sljedećih lijekova koji sadrže kinolone, nalidiksičnu kiselinu, pipemidičnu kiselinu, cinoksacin i flumekin, jer se za njih nije zadržala nijedna indikacija s pozitivnim omjerom koristi i rizika. Da bi se ukinula obustava, nositelj odobrenja mora dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze koji će dokazati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka.
- Također, PRAC preporučuje izmjene informacija o lijeku, uključujući indikaciju i dodatna upozorenja te mjere opreza pri primjeni, koje se odnose na dugotrajne, onesposobljujuće i potencijalno ireverzibilne nuspojave.
- Dogovoreni su osnovni elementi Pisma zdravstvenim radnicima, kao i rokovi za distribuiranje pisma.

U pogledu prethodno navedenoga, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika sljedećih lijekova koji sadrže fluorokinolone, pefloksacin, lomefloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, prulifloksacin, rufloksacin ostaje pozitivan uz dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere za smanjenje rizika.

Odbor, posljedično tome, preporučuje izmjenu uvjeta davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za pefloksacin, lomefloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, prulifloksacin, rufloksacin.

PRAC je također zaključio da omjer koristi i rizika sljedećih lijekova koji sadrže kinolone, nalidiksičnu kiselinu, pipemidičnu kiselinu, cinoksacin i flumekin, više nije povoljan te je njihovu primjenu potrebno obustaviti. Da bi se uklonila obustava, PRAC je preporučio da nositelj odobrenja mora dostaviti odgovarajuće znanstvene dokaze koji će dokazati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka u svakoj indikaciji.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.