

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Fluorochinolonai ir chinolonai (toliau – (fluoro)chinolonai) – tai nuo 1961 m. klinikinėje praktikoje naudojamų sintetinių antibakterinių vaistų klasė. Seniausiai išrastos šios klasės medžiagos (pradedant nalidikso rūgštimi) yra nefluorintos, jų veikimo spektras siauras ir jos veikia tik gramneigiamas bakterijas; dauguma atvejų klinikinėje praktikoje jos buvo pakeistos vėliau išrastais antibiotikais. Vėliau išrastų šios klasės medžiagų (pradedant norfloksacinu) veikimo spektras yra vis platesnis; į jų bazinę žiedo struktūrą prie C-6 anglies atomo įjungtas fluoras, todėl jos vadinamos fluorochinolonais. Šios medžiagos slopina bakterijų DNR sintezę jungdamosi prie ląstelės viduje esančių fermentų topoizomerazių ir suformuodamos vaisto–fermento–DNR kompleksus.

Šios dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtos kreipimosi procedūros metu visas dėmesys sutelktas į ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų žinomų nepageidaujamų reakcijų poveikio sisteminio poveikio ir inhaliuojamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra chinolonų ir fluorochinolonų, naudos ir rizikos santykiui ir poreikio nustatyti atitinkamas rizikos mažinimo priemones peržiūrą.

Nors šios nepageidaujamos reakcijos jau įtrauktos į ES patvirtintus chinolonų ir fluorochinolonų informacinius dokumentus, šių žinomų nepageidaujamų reakcijų sunkumas ir tęsimasis nustojus vartoti vaistą dar sistemingai nevertinti ES.

2018 m. spalio 16 d. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC apsvarstė visus dėl vaistinių preparatų su (fluoro)chinolonais pateiktus duomenis, susijusius su ilgalaikėmis, negalia sukeliančiomis ir galimai negrįžtomomis nepageidaujamomis reakcijomis, įskaitant registruotojų raštu pateiktus atsakymus ir konsultacijų su Infekcinių ligų darbo grupe rezultatus. Be to, PRAC apsvarstė pacientų organizacijų, pacientų, jų šeimos narių ir pacientus slaugančių asmenų nuomones, bei sveikatos priežiūros specialistų nuomones, kurios buvo išsakytos viešojo klausymo metu. Taip pat PRAC peržiūrėjo visus įvairių suinteresuotųjų subjektų prieš viešąjį klausymą ir po jo pateiktus duomenis.

Įvertinus po vaistų pateikimo rinkai gautų spontaninių pranešimų ir moksliniuose straipsniuose paskelbtus duomenis, taip pat turimus neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis, susijusius su galimais esminiais mechanizmais, kurie lemia ilgalaikes, negalią sukeliančias ir liekamuosius reiškinius galinčias sukelti nepageidaujamas reakcijas, surinkta pakankamai įrodymų, kuriais galima pagrįsti negalią galinčių sukelti nepageidaujamų reakcijų priežastinį ryšį su (fluoro)chinolonais.

Su vertintų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimų siejami rizikos veiksniai išlieka vienu pagrindinių neaiškumų ir reikėtų toliau ieškoti galimybių išsamiau ištirti šiuos rizikos veiksnius. Tiesiogiai susiję suinteresuotieji subjektai, įskaitant akademinę bendruomenę ir registruotojus, raginami vykdyti tolesnius mokslinius tyrimus, siekiant geriau ištirti šias negalią sukeliančias nepageidaujamas reakcijas. Šiais moksliniais tyrimais visą dėmesį reikėtų sutelkti į esamas žinių spragas ir neaiškumus, įskaitant, be kita ko, rizikos veiksnius, siejamus su šiomis konkrečiomis nepageidaujamomis reakcijomis, taip pat nepageidaujamų reakcijų gydymo priemones, galimų biologinių žymenų, pagal kuriuos būtų galima numatyti šias nepageidaujamas reakcijas, nustatymą ir esminius veikimo mechanizmus, kurie gali lemti atitinkamas reakcijas.

Europos Sąjungoje (fluoro)chinolonai patvirtinti pagal labai įvairias indikacijas, t. y. pagal daugiau kaip šimtą įvairaus išsamumo indikacijų. Šios peržiūros tikslais indikacijos suskirstytos į grupes pagal indikacijos pavadinimo (apibendrinančius) terminus, atsižvelgiant į visus turimus duomenis, visų pirma į ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų poveikį šių indikacijų naudos ir rizikos santykiui:

- 1 kategorija. Naujai nustatytas susirūpinimą dėl saugumo keliantis klausimas neturi esminės įtakos esamam naudos ir rizikos santykiui ir keisti indikacijos nereikia.
- 2 kategorija. Dėl naujai nustatyto susirūpinimą dėl saugumo keliančio klausimo būtina apriboti (fluoro)chinolonų vartojimą pagal šias indikacijas.
- 3 kategorija. Dėl naujai nustatyto susirūpinimą dėl saugumo keliančio klausimo naudos ir rizikos santykis keičiasi į neigiamą ir šias indikacijas privaloma išbraukti.
- 4 kategorija. Atsižvelgiant į turimus duomenis, šios indikacijos pernelyg plačios, be to, jos susijusios su kai kuriomis 1, 2 arba 3 kategorijoje nurodytomis indikacijomis (tam tikromis jų dalimis). Šias indikacijas privaloma iš dalies pakeisti. Kitos indikacijos buvo nustatytos kaip suformuluotos vartojant neteisingus medicininius terminus. Jas privaloma išbraukti arba pakeisti tiksliais mediciniais terminais.

1 kategorija. Indikacijos nekoreguojamos

Dėl 1 kategorijai priskirtų indikacijų laikomasi nuomonės, kad naujai nustatytas susirūpinimą dėl saugumo keliantis klausimas (ilgalaikės, negalią sukeliančios ir galimai negrįžtamos nepageidaujamos reakcijos) turi nedidelį poveikį visų preparatų, kurių sudėtyje yra chinolonų (fluorochinolonų), naudos ir rizikos santykiui. Naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas ir dėl nežymaus jo pasikeitimo iš dalies keisti indikacijos nereikia.

1 lentelė – 1 kategorijai priskirtos indikacijos. Indikacijos nekoreguojamos.

Indikacijos pavadinimas
Komplikuotos šlapimo takų infekcijos / pielonefritas
Prostatitas, epididymoorchitas
Uretritas ir cervicitas
Lyties organų / ginekologinės infekcijos
Cistine fibroze sergančių suaugusių pacientų <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sukeltos lėtinės plaučių infekcijos
Bronchų ir plaučių infekcijos sergant cistine fibroze arba bronhektaze
Bendruomenėje įgyta pneumonija
Gramneigiamų bakterijų sukelta pneumonija
Tuberkuliozė
Lėtinis sinusitas
Piktybinis išorinis otitas
Lėtinis pūlingas vidurinis otitas
Komplikuotos odos ir odos struktūrų infekcijos / Komplikuotos odos ir minkštųjų audinių infekcijos
Virškinamojo trakto infekcijos
Kaulų ir sąnarių infekcijos
Pilvo ertmės infekcijos
<i>Neisseria meningitidis</i> sukeltų invazinių infekcijų profilaktika
Inhaliacinė juodligė (poekspozicinė profilaktika ir gydymas)
Pacientų, kurių imuninės sistemos veikla sutrikusi, infekcija

Dėl 1 kategorijai priskirtų indikacijų PRAC laikėsi nuomonės, kad jų nauda yra didesnė už keliamą riziką, ypač už nustatytą ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų pasireišimo riziką. Tokia išvada padaryta atsižvelgiant į tikslinių ligų sunkumą, jų galimas rimtas komplikacijas, įskaitant negrįžtamų anatominių arba funkcinių pakitimų pasireišimo prevenciją, palankų (fluoro)chinolonų pasiskirstymą audiniuose ir patogeno, kuris patenka į (fluoro)chinolonų mikrobiologinį spektrą, specifiškumą.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad šias indikacijas reikėtų palikti.

Vis dėlto, dėl pefloksacino PRAC laikėsi nuomonės, kad kai kurias iš 1 lentelėje nurodytų indikacijų reikėtų apriboti taip, kaip nurodyta toliau.

- Lėtinis sinusitas

Rinosinusitas yra grupė sutrikimų, kuriems būdingas nosies gleivinės ir prienosinių ančių uždegimas. Lėtinį sinusitą sukelia daugiausia šie patogenai: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, stafilokokai *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobai ir chlamidijos. Atsižvelgdamas į pernelyg mažą pneumokokų jautrumą pefloksacinui ir į galimą riziką, PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų apriboti pefloksacino vartojimą gydant ūminį lėtinio sinusito paūmėjimą, numatant galimybę šį vaistą skirti tik tiems pacientams, kuriems netinka kiti antibakteriniai vaistai šioms infekcijoms gydyti (paskutinė vaistų pasirinkimo galimybė).

- Pilvo ertmės infekcijos

Atsižvelgiant į tai, kad nepakanka vaistų, veikiančių šias infekcijas sukeliančius patogenus, PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų apriboti pefloksacino vartojimą, numatant galimybę šį vaistą skirti tik tiems pacientams, kuriems netinka kiti antibakteriniai vaistai šioms infekcijoms gydyti (paskutinė vaistų pasirinkimo galimybė).

Be to, dėl pefloksacino PRAC nusprendė, kad kai kurias iš 1 lentelėje nurodytų indikacijų reikėtų išbraukti.

Pefloksacinas

- Ūminis ir lėtinis prostatitas, įskaitant sunkias jo formas.

Nuspręsta, kad pefloksacino svarba gydant bakterinį prostatitą neįrodyta. Netipinių lytiškai plintančių patogenų, kaip antai *Mycoplasma hominis* ir *Chlamydia trachomatis* arba *Ureaplasma urealyticum* atveju pefloksacino antimikrobinis aktyvumas yra nedidelis (Gonzales ir Henwood, 1989). Be to, iš turimų duomenų matyti, kad pefloksacino antimikrobinis aktyvumas prieš pseudomonas yra pernelyg mažas (King ir Phillips, 1986) ir nėra atnaujintų duomenų apie pefloksacino jautrumą, nes Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komitetas (EUCAST) nenustatė pefloksacino klinikinių trūkio taškų (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Taigi, nežinoma, kiek pefloksacinas šiuo metu yra svarbus gydant bakterinį prostatitą ir kokia jo nauda, kai jis vartojamas gydant šias infekcijas. Todėl laikomasi nuomonės, kad pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- Bronchų ir plaučių infekcijų paūmėjimas sergant cistine fibroze

Pagrindinis cistine fibroze sergančių pacientų bronchų ir plaučių infekcijas sukeliantis patogenas yra *Pseudomonas aeruginosa*. Streptokokai yra tik vidutiniškai jautrūs pefloksacinui, jo MIK90 vertės svyruoja nuo 3,1 iki 32 mg/l (Gonzalez, J. P., Henwood, J. M., „Pefloksacinas. Jo antibakterinio aktyvumo, farmakokinetinių savybių ir naudojimo gydant peržiūra“ (angl. *Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use*). *Drugs*. 1989;37(5):628-68). Dėl pernelyg mažo pefloksacino antimikrobinio aktyvumo prieš su indikacija siejamą patogeną šio vaisto negalima skirti pagal šią indikaciją, nes kyla didelė rizika, kad jo veikimo spektras bus nepakankamas ir vystysis patogenų atsparumas šiam vaistui. Nuspręsta, kad dabartinė pefloksacino svarba taikant gydymą pagal šią indikaciją neįrodyta. Todėl laikomasi nuomonės, kad pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- Ūminis nekomplikuotas pielonefritas

Su pielonefritu daugiausia siejamos *E. coli* bakterijos (75–95 proc.) (retkarčiais – kitų rūšių enterobakterijos, kaip antai *P. mirabilis* ir *K. pneumoniae*) ir stafilokokai. Nėra atnaujintų duomenų (pvz., susijusių su dabartiniu enterobakterijų ir kitų gramneigiamų bakterijų atsparumo paplitimu) apie pefloksacino antimikrobinį aktyvumą, nes EUCAST nenustatė šio vaisto klinikinių trūkio taškų.

Pefloksacino antimikrobinis aktyvumas prieš su šia indikacija tiesiogiai susijusių padermių bakterijas yra nedidelis (Hoogkamp-Korstanje 1997). Be to, su šlapimu iš organizmo pasišalina nedidelė pefloksacino dalis (34 proc. pefloksacino dozės, įskaitant jo aktyvųjį metabolitą norfloksaciną) (Naber 2001). Todėl pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

- Piktybinis išorinis otitas

Piktybinis *otitis externa* (POE), dar vadinamas nekrozuojančiu *otitis externa*, yra sunki invazinė bakterinė infekcija, kuri apima išorinį klausos kanalą ir kaukolės pagrindą. Beveik 95 proc. moksliniuose straipsniuose aprašytų POE atvejų siejami su *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al., 2012). Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad pefloksacino antimikrobinis aktyvumas prieš *P. aeruginosa* yra pernelyg mažas, taigi, jo nauda yra labai nedidelė. Todėl pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

2 kategorija. Indikacijos, kurias reikia apriboti

Dėl 2 kategorijai priskirtų indikacijų nuspręsta, kad pirmiau minėtas susirūpinimą dėl saugumo keliantis klausimas turi įtakos naudos ir rizikos santykiui, atsižvelgiant į (fluoro)chinolonų naudą gydant atitinkamas ligas, taip pat į nedidelį kai kurių iš šių ligų sunkumo lygį, todėl šias indikacijas reikia apriboti.

2 lentelė – 2 kategorijai priskirtos indikacijos

Indikacijos pavadinimas
Nekomplikuotas cistitas • Paprastas nekomplikuotas ūminis cistitas • Moterų ūminis cistitas

• Ikimenopauzinio amžiaus suaugusių moterų paprastas nekomplikuotas ūminis cistitas • Pasikartojantis moterų cistitas • Apatinių šlapimo takų ūminė nekomplikuota infekcija (paprastas cistitas)
Ūminis LOPL, įskaitant lėtinį bronchitą, paūmėjimas • Ūminis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, įskaitant lėtinį bronchitą, paūmėjimas • Ūminis lėtinio bronchito paūmėjimas • Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimas
Ūminis bakterinis sinusitas • Ūminis sinusitas • Ūminis bakterinis sinusitas
Ūminis vidurinis otitas

Esant šioms indikacijoms, vaistiniai preparatai su (fluoro)chinolonais turėtų būti vartojami tik, kai pacientui netinka kiti antibakteriniai vaistai, kurie paprastai rekomenduojami gydant šias infekcijas.

Rekomendacija apriboti indikaciją, kad tokie vaistiniai preparatai būtų vartojami tik kaip paskutinė vaistų pasirinkimo galimybė, pagrįsta toliau išdėstyta informacija.

Nekomplikuotas cistitas

Remiantis turimų mokslinių duomenų peržiūra, nekomplikuoto cistito atvejai dažnai apibūdinami kaip savaime praeinančios infekcijos atvejai. *Gágyor et al (2015)* neseniai atliktas tyrimas atskleidė, kad du trečdaliai nekomplikuota šlapimo takų infekcija sirgusių moterų, kurios buvo gydomos ibuprofenu, pasveiko nevartodamos antibiotikų. Vis dėlto, nustatyta, kad antibiotikus nevartojusių pacienčių grupėje simptomai nepalengvėjo daugiau pacienčių ir komplikacijų (ypač pielonefrito) rizika buvo didesnė. Peržiūrėtose Europos gairėse neaptariama galimybė gydyti šlapimo takų infekcijas nevartojant antibakterinių vaistų. Netinkamas (fluoro)chinolonų vartojimas siejamas su sparčiai didėjančiu bakterijų atsparumu šiems vaistams (Infekcinių ligų komitetas, 2006 m.; *Murray ir Baltimore*, 2007).

Manoma, kad nekomplikuotas cistitas yra nesunki, grėsmės gyvybei nekelianti indikacija, kuriai esant galima rizika yra didesnė už naudą, kai (fluoro)chinolonai vartojami kaip pirmos eilės vaistai. Todėl laikomasi nuomonės, kad esant nekomplikuoto cistito indikacijai, naudos ir rizikos santykis yra pasikeitęs ir (fluoro)chinolonai turėtų būti skiriami tik tiems pacientams, kurie neturi kitų vaistų pasirinkimo galimybių.

Ūminis lėtinio bronchito paūmėjimas (ŪLBP) ir LOPL

Atsižvelgiant į veiksmingumo duomenis, atsparumo išsivystymo riziką ir (fluoro)chinolonų keliamos rizikos charakteristikas bei nustatytą naują ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų riziką, daroma išvada, kad naudos ir rizikos santykis yra nepasikeitęs tik esant sunkiems ŪLBP ir LOPL epizodams arba kai kiti galimi vartoti vaistai neveiksmingi arba pacientas jų netoleruoja. (Fluoro)chinolonų vartojimas nepagrįstas esant lengviems arba vidutinio sunkumo epizodams, kai yra kitų vaistų pasirinkimo galimybių.

Apskritai, esant ūminio lėtinio bronchito paūmėjimo ir LOPL indikacijai, naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu tik tiems pacientams, kurie neturi kitų vaistų pasirinkimo galimybių.

Ūminis bakterinis rinosinusitas (ŪBR)

ŪBR paprastai yra nesunki infekcija, siejama su aukštais spontaninio pasveikimo rodikliais (90 proc.). Maždaug 80 proc. klinikinėje praktikoje nustatomų rinosinusito atvejų yra virusinės kilmės ir tik labai nedidelė šių atvejų dalis (t. y. 0,5 –2 proc.) išsivysto dėl bakterinės infekcijos (*Gwaltney*, 1996).

Kalbant apie didelę pasveikusių placebo vartojusių pacientų grupės dalį ir lengvą sinusito eigą dauguma atvejų, antibiotikų naudą reikėtų atidžiai įvertinti, atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų atvejų skaičių ir galimą atsparumo selekcijos riziką.

Todėl atsižvelgiant į riziką, susijusią su (fluoro)chinolonų vartojimu, įskaitant ilgalaikių, negalią sukeliančių ir liekamuosius reiškinius galinčių sukelti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką, (fluoro)chinolonai turėtų būti vartojami tik, kai pacientui netinka kiti antibakteriniai vaistai, kurie paprastai rekomenduojami taikant pirminį ŪBR grupės infekcijų gydymą.

Ūminis vidurinis otitas (ŪVO)

ŪVO laikomas nuo daugelio veiksnių priklausoma ir polimikrobine liga, kuri paprastai pasireiškia kaip virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos komplikacija (Marom et al, 2012). ŪVO, kaip vieną dažniausių vaikų ligų, nuo kurios spontaniškai išgyja daugiau kaip 80 proc. vaikų, galima laikyti nerimta ir dauguma atvejų savaime praeinančia infekcija. (Fluoro)chinolonų terapija gali būti naudinga pacientams, sergantiems pasikartojančiu ir (arba) neveiksmingai gydomu ŪVO, kurį sukėlė daugeliui vaistų atsparūs ligų sukėlėjai, kai manoma, kad kiti įprastiniai antibiotikai veikiausiai bus neveiksmingi.

Todėl, atsižvelgiant į riziką, susijusią su (fluoro)chinolonų vartojimu, įskaitant ilgalaikių, negalią sukeliančių ir liekamuosius reiškinius galinčių sukelti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką, bendras pagal vidurinio otito (ūminio) indikaciją vartojamų vaistų naudos ir rizikos santykis pasikeitė ir jie turėtų būti skiriami tik tiems pacientams, kurie neturi kitų vaistų pasirinkimo galimybių.

3 kategorija. Indikacijų išbraukimas

3 kategorijai priskirtų indikacijų naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu, atsižvelgiant į pirmiau minėtą susirūpinimą dėl saugumo keliantį klausimą ir į nedidelę (fluoro)chinolonų naudą gydant atitinkamas ligas.

3 lentelė – 3 kategorijai priskirtos indikacijos

Indikacijos pavadinimas
Faringitas – tonzilitas • Faringitas • Tonzilitas
Laringitas
Ūminis bronchitas
Keliautojų diarėjos profilaktika • Infekcinio gastroenterito (keliautojų diarėjos) profilaktika • Keliautojų diarėjos prevencija
Lėtiniu cholesteatominiu otitu ir į kaulą plintančiu lėtiniu otitu sergančių pacientų priešoperacinis paruošimas
Septicemija
Pacientų, kurių imuninės sistemos veikla sutrikusi, virškinamojo trakto selektyvi dezinfekcija

Indikacijos pavadinimas
Moterų pasikartojančių šlapimo takų infekcijų paūmėjimo prevencija • Dažnos, pasikartojančių šlapimo takų infekcijų profilaktika • Pasikartojančių šlapimo takų infekcijų ilgalaikį profilaktika • Dažnai pasikartojančių šlapimo takų infekcijų profilaktika • Sisteminių šlapimo takų infekcijų prevencija • Sisteminių šlapimo takų infekcijų profilaktika
Infekcijos prevencija atliekant chirurgines procedūras • Profilaktika po urogenitalinės sistemos operacijų arba intervencijų - o profilaktika po urogenitalinės sistemos operacijų arba intervencijų - o Pasikartojančių šlapimo takų infekcijų profilaktika po per šlaplę atliktos operacijos arba per tiesiąją žarną atliktos prostatos biopsijos
Makšties infekcijos
Meningitas
Cerebrospinalinio skysčio infekcija
Endokarditas
Hospitalinė pneumonija
Išorinis otitas

Rekomendacija išbraukti šias indikacijas pagrįsta toliau išdėstyta informacija.

Faringitas – tonzilitas

Remiantis turimais duomenimis, maždaug 90 proc. suaugusiųjų ir vaikų faringito atvejų ir 70 proc. tonzilito atvejų šias ligas sukelia virusai (*Zoorob et al, 2012*) Kalbant apie bakterinės etiologijos faringito atvejus, bakterinį ūminį faringitą dažniausiai sukelia *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)chinolonai neapima viso spektro patogenų, kurie paprastai nustatomi faringitu ir (arba) tonzilitu sergantiems pacientams. Be to, reikia atsižvelgti į tai, kad (fluoro)chinolonais gydant šią daugumą atveju rimtų padarinių nesukeliančią ligą, gali padidėti atsparumas šiems vaistams ir gali pasireikšti negalią sukeliančios nepageidaujamos reakcijos. Todėl laikomasi nuomonės, kad (fluoro)chinolonų vartojimo gydant bakterinės kilmės faringitą ir (arba) tonzilitą naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Laringitas

Dauguma atvejų infekcinis laringitas yra savaime praeinanti virusinė liga (ją sukelia paragripo virusai, rinovirusai, gripo virusai ir adenovirusai), kurios gydymas antibiotikais neveiksmingas (*Higgins, 1974*). Atsižvelgiant į daugiausia virusinę laringito etiologiją, į tai, kad dauguma atvejų ši liga praeina savaime ir kad didėja paplitusių mikroorganizmų atsparumas (fluoro)chinolonams, taip pat į nustatytą ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką, (fluoro)chinolonų vartojimo sergant laringitu naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Ūminis bronchitas

Apskritai, dauguma bronchų infekcijų yra virusinės kilmės. Iš iki 45 proc. ūminiu bronchitu sergančių pacientų skreplių buvo išskirtos bakterijos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ir *Moraxella catharralis* (Macfarlane et al 1993), bet dėl galimos jų kolonizacijos sveikų pacientų orofaringinėje srityje sunku nustatyti, koks šių bakterijų vaidmuo sukeliant šią infekciją (Laurenzi et al, 1961; Smith ir Lockwood, 1986).

Pagal šiuo metu turimus duomenis ir vadovaujantis europinėmis gairėmis (Woodhead et al, 2005, 2011), antibiotikų vartojimo nauda gydant ūminiu bronchitu sergančius asmenis, kurie kitais požiūriais yra sveiki, yra nedidelė.

Atsižvelgiant į dažnai virusinę ūminio bronchito etiologiją, į tai, kad dauguma atvejų ši liga praeina savaime ir kad didėja paplitusių mikroorganizmų atsparumas (fluoro)chinolonams, taip pat į galimą negalią sukeliančių nepageidaujamų reakcijų riziką, (fluoro)chinolonų vartojimo sergant ūminiu bronchitu naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Keliautojų diarėjos profilaktika

Dauguma atvejų keliautojų diarėja praeina savaime ir pacientai spontaniškai pasveiksta per 3–5 paras. Daugumai keliautojų antibiotikų profilaktika nerekomenduojama (CDC, 2017; Hill et al, 2006; Kanados visuomenės sveikatos agentūra, 2015; Riddle et al, 2016). Remiantis turimų gairių ir nuomonės dokumentų vertinimu, keliautojų diarėjos profilaktika turėtų būti taikoma tik į neilgą kelionę vykstantiems keliautojams, kuriems kyla didelė tokios ligos rizika.

Atsižvelgiant į didėjančią patogeninių mikroorganizmų atsparumą (fluoro)chinolonams, (fluoro)chinolonų sąsają su *C. difficile* sukeliamu viduriavimu, taip pat į kitą gerai žinomą riziką, kylančią greta retų, bet ilgalaikių ir negalią sukeliančių nepageidaujamų reakcijų rizikos, (fluoro)chinolonų naudos ir rizikos santykis taikant keliautojų diarėjos profilaktiką laikomas neigiamu.

Lėtiniu cholesteatominiu otitu ir į kaulą plintančiu lėtiniu otitu sergančių pacientų priešoperacinis paruošimas

Sisteminio poveikio antibiotikų profilaktikos nauda švarioje-kontaminuotoje ausies operacinėje žaizdoje šiuo metu nepakankamai pagrįsta ir tokių vaistų pranašumas prieš išviršinio vartojimo antibiotikus neįrodytas. Visada būtina apsvarstyti problemas, susijusias su (fluoro)chinolonų naudojimu priešoperacinės profilaktikos tikslais, įskaitant atsparių patogenų atsiradimą ir paskleidimą ir (fluoro)chinolonų sukiamų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą, įskaitant negalią galinčių sukelti nepageidaujamų reakcijų riziką. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikėsi nuomonės, kad (fluoro)chinolonų naudojimo lėtiniu cholesteatominiu otitu ir į kaulą plintančiu lėtiniu otitu sergančių pacientų priešoperaciniam paruošimui naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Septicemija

Septicemija yra sunki ir grėsmę gyvybei kelianti liga, siejama su dideliu mirtingumu. Apskritai, septicemija yra nespecifinis ir paprastai dėl pirminės infekcijos (kaip jos pasekmė) išsivystantis antrinis sutrikimas. Taikant gydymą, turėtų būti gydoma pirminė infekcija, atsižvelgiant į vaisto farmakokinetines ir farmakodinamines charakteristikas bei infekcijos lokalizaciją. Todėl septicemija nepriimtina kaip atskira indikacija, kaip nurodyta rekomendaciniame pranešime (CPMP/EWP/558/95 red. 2). Taigi, septicemijos indikacija turėtų būti išbraukta.

(Fluoro)chinolonų vartojimo gydant septicemiją taip, kaip nurodyta, naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu ir ši indikacija turėtų būti išbraukta.

Pacientų, kurių imuninės sistemos veikla sutrikusi, virškinamojo trakto selektyvi dezinfekcija

Pagal indikaciją „Pacientų, kurių imuninės sistemos veikla sutrikusi, virškinamojo trakto selektyvi dezinfekcija“ vartojamų (fluoro)chinolonų nauda yra labai nedidelė. Iš tiesų, PRAC nepavyko rasti tvirtų įrodymų, kuriais būtų galima patvirtinti pagal šią indikaciją vartojamų (fluoro)chinolonų veiksmingumą. Atsižvelgiant į trūkstamus mokslinius veiksmingumo įrodymus ir IDWP rekomendaciją, pagal indikaciją „Pacientų, kurių imuninės sistemos veikla sutrikusi, virškinamojo trakto selektyvi dezinfekcija“ vartojamų (fluoro)chinolonų naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Moterų pasikartojančių šlapimo takų infekcijų (ŠTI) paūmėjimo prevencija

Jaunos ir sveikos moterys dažnai serga pasikartojančiomis šlapimo takų infekcijomis, nors paprastai jų šlapimo takai yra anatominiai ir fiziologiniai požiūriu normalūs (Hooton, 2001).

Remiantis Europos urologų asociacijos (EAU) gairėmis (Bonkat et al, 2017), nekomplikuotų ŠTI prevencija apima paciento konsultavimą ir jo elgesio koregavimą. Profilaktiką antimikrobinėmis medžiagomis galima skirti tik pakonsultavus pacientą ir pamėginus pakoreguoti jo elgesį ir tik, kai neantimikrobinės priemonės neveiksmingos. Atsižvelgiant į ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų riziką, pagal moterų pasikartojančių šlapimo takų infekcijų paūmėjimo prevencijos indikaciją vartojamų (fluoro)chinolonų naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Infekcijos prevencija atliekant chirurgines procedūras

Platesnio veikimo spektro antibiotikų negalima naudoti periprocedūrinės profilaktikos tikslais arba jie turėtų būti naudojami atsargiai tik labai atidžiai atrinktais atvejais (2015 m. Europos urologų asociacijos gairės dėl urologinių infekcijų). Idealiu atveju periprocedūrinės profilaktikos tikslais turėtų būti naudojamas ne tas pats vaistas, kurio gali prireikti infekcijoms gydyti. Be to, pefloksacino atsparumo charakteristikos tokios pat, kaip kitų chinolonų, dėl to pefloksacinas netinkamas periprocedūrinei profilaktikai. Atsižvelgiant į stiprų bakterijų atsparumą pefloksacinui, galimą kryžminio atsparumo kitiems chinolonams išsivystymą ir naujai pripažintą ilgalaikių ir negalią galinčių sukelti nepageidaujamų reiškinių riziką, pefloksacino vartojimo keliama rizika yra didesnė už jo naudą. Todėl pagal šią indikaciją vartojamų vaistų keliama rizika yra didesnė už jų teikiamą naudą ir ši indikacija turėtų būti išbraukta.

Makšties infekcijos

Aerobinį vaginitą dažniausiai sukelia B grupės streptokokai, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ir *Enterococcus faecalis* (Rampersaud et al, 2012). Makšties infekcijos gydomos atsižvelgiant į mikroskopinių tyrimų rezultatus, o geriausių rezultatų galima pasiekti gydant sudėtiniais vietinio poveikio vaistais su kuriais nors iš šių sudedamųjų dalių: antibiotiku (infekcijai gydyti), steroidais (uždegimui slopinti) ir (arba) estrogenų (atrofijai mažinti). Mikroskopu arba išaugintoje kultūroje nustatius *Candida* mieliagrybį, pirmiausia būtina išbandyti priešgrybelinius vaistus, siekiant išsiaiškinti, ar dar reikia kitų vaistų. Makštį praplovus povidono jodu, infekcijos sukelti simptomai gali sparčiai palengvėti, bet ši priemonė nepadeda ilgai sumažinti bakterijų kiekio. Labiausiai tinka neabsorbuojami ir plataus veikimo spektro vietinio poveikio antibiotikai, ypač veikiantys enterinius gramneigiamus ir gramneigiamus aerobus, pvz., kanavicasinas. Pastarųjų kolonizacijos yra dažnas reiškinys, bet uždegiminės infekcijos retos; makšties infekcijomis sergančios moterys raginamos nevartoti geriamųjų antibiotikų (Donders et al, 2015; Wang et al, 2016).

Kartais (fluoro)chinolonus rekomenduojama vartoti pirminiame rimto ir (komplikuoto) aerobinio vaginito gydymo etape (t. y. siekiant suvaldyti ūmius sunkių atvejų, pvz., stafilokokų sukeltą arba streptokokų sukeltą makulinių vaginitų, simptomus). Atsižvelgdamas į veiksmingumo duomenis, dabartinės gydymo gaires ir žinomą riziką, susijusią su (fluoro)chinolonų vartojimu, įskaitant negalią sukeliančias nepageidaujamas reakcijas, PRAC laikėsi nuomonės, kad (fluoro)chinolonų naudos ir rizikos santykis gydant vaginitą yra neigiamas.

Meningitas

Europos Sąjungoje meningito indikacija įregistruota tik kaip pefloksacino indikacija. Išsamių (fluoro)chinolonų poveikio gydant ūminį bakterinį meningitą tyrimų neatlikta, todėl yra tik labai nedaug duomenų apie pefloksacino vartojimą gydant meningitu sergančius pacientus, kuriais remiantis neįmanoma įrodyti šių vaistų veiksmingumo.

Atsižvelgiant į tai, kad pefloksacino veikimo spektras gali apimti ne visus meningitą sukeliančius patogenus, taip pat į riziką, siejamą su netinkamu meningito gydymu, bendras šios indikacijos naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu, todėl ši indikacija turėtų būti išbraukta.

Cerebrospinalinio skysčio infekcija

Duomenų, kuriais būtų galima įrodyti vaisto veiksmingumą šiomis klinikinėmis aplinkybėmis, nėra. Be to, PRAC nuomone, terminas *Cerebrospinalinio skysčio infekcija* yra neteisingas medicininis požiūris. Todėl naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir ši indikacija turėtų būti išbraukta.

Endokarditas

Europos Sąjungoje endokardito indikacija patvirtinta tik kaip pefloksacino indikacija. Infekcinis endokarditas yra sunki ir grėsmę gyvybei kelianti liga, siejama su dideliu mirtingumu. *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK grupės bakterijos, *Staphylococcus aureus* arba enterokokai yra tipiniai infekcinį endokarditą galintys sukelti mikroorganizmai. Peržiūrėjus turimus duomenis, surinktus daugiausia tiriant gyvūnų modelius (*Giamarellou H et al*, 1989), pefloksacino veiksmingumo negalima nustatyti.

Atsižvelgiant į tai, kad pefloksacino veikimo spektras gali apimti ne visus endokarditą sukeliančius patogenus, taip pat į riziką, siejamą su netinkamu endokardito gydymu, šios indikacijos naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Hospitalinė pneumonija

Dėl pernelyg mažo pefloksacino antimikrobinio aktyvumo prieš *Pseudomonas aeruginosa* šio vaisto negalima skirti gydant hospitalinę pneumoniją, kurią dažnai sukelia *P. aeruginosa*. Be to, ofloksacino aktyvumas prieš atitinkamus patogenus pernelyg mažas, kad būtų galima pagrįsti jo vartojimą gydant hospitalinę pneumoniją. Gydant šias infekcijas reikėtų numatyti, kad jų eiga gali būti komplikauta ir kad daug patogenų gali būti atsparūs vaistų poveikiui. Todėl bendras pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

Išorinis otitis

Ūminis *otitis externa* yra odos kanalo odos ir poodžio celiulitas su ūminiu uždegimu ir įvairaus sunkumo edema. Dauguma atvejų *otitis externa* sukelia bakterinė infekcija (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), vis dėlto taip pat reikėtų apsvarstyti ir kitų šią ligą galinčių sukelti mikroorganizmų, pvz., grybelinės infekcijos, arba neinfekcinių dermatologinių procesų galimybę. Pagrindiniai paplitę bakterinio *otitis externa* sukėlėjai yra *Pseudomonas aeruginosa* ir *Staphylococcus aureus*; dažnai šie patogenai sukelia polimikrobinę infekciją (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Nors išviršinio vartojimo vaistų veiksmingumas patvirtintas klinikiniais tyrimais, sisteminio poveikio vaistų vartojimas pagrįstumas kelia abejonių (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) ir tokie vaistai turėtų būti skiriami tik esant ilgalaikiam *otitis externa* arba vietiškai ar sistemiškai išplitus infekcijai (Sander 2001). Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, pagal šią indikaciją vartojamo pefloksacino naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

4 kategorija. Indikacijų performulavimas atsižvelgiant į dabartines medicinines žinias

Šiai kategorijai priskirtos indikacijos iš dalies keičiamos (žr. III priedą), nes:

- (1) arba jos yra pernelyg plačios ir apima pernelyg daug medicininių terminų, atsižvelgiant į turimus mokslinius įrodymus (fluoro)chinolonų naudos ir rizikos santykiui įvertinti, remiantis *Vaistinių preparatų, skirtų gydyti bakterines infekcijas, vertinimo gairėmis (CPMP/EWP/558/95 red. 2)* ir atsižvelgiant į 1, 2 arba 3 kategorijoje nurodytas indikacijas (tam tikras jų dalis); Todėl šias plačias indikacijas reikia iš dalies pakeisti.
- (2) arba jose vartojami terminai yra neteisingi medicininiu požiūriu.

4 lentelė – 4 kategorijai priskirtos indikacijos, kurios laikomos per plačiomis

Indikacijos pavadinimas
Inkstų, šlapimo takų ir lyties organų infekcijos
Šlapimo takų infekcija
Kvėpavimo sistemos infekcijos
Pneumonija
Ausų, nosies ir gerklės infekcijos
Odos ir minkštųjų audinių infekcijos
Lyties organų infekcijos
Ginekologinės infekcijos

5 lentelė – 4 kategorijai priskirtos indikacijos, kurių formuluotę reikia pakeisti vartojant tikslus medicininius terminus

Indikacija
Virškinimo sistemos ir tulžies latakų infekcija
Infekcijos prevencija atliekant chirurgines procedūras
Sisteminė šlapimo takų infekcijų profilaktika
Sisteminė šlapimo takų infekcijų prevencija

Išsamus 4 ir 5 lentelėse nurodytų 4 kategorijai priskirtų indikacijų pakeitimų ir pakeistų jų formuluočių tekstas pateiktas CHMP nuomonės III priede.

Be pirmiau minėtų indikacijų pakeitimų, PRAC taip pat rekomendavo padaryti keletą kitų preparato informacinių dokumentų pakeitimų, įskaitant papildomus įspėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su ilgalaikėmis, negalią sukeliančiomis ir galimai negrįžtamomis nepageidaujamomis reakcijomis.

PRAC taip pat rekomendavo sustabdyti vaistinių preparatų su šiais chinolonais – nalidikso rūgštimi, pipemido rūgštimi, cinoksacinu ir flumekvinu – registracijos pažymėjimų galiojimą. Keturių medžiagų (pipemido rūgšties, nalidikso rūgšties, flumekvino ir cinoksacino) naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu. Iš tiesų, dėl cheminės struktūros ir susijusių farmakodinaminių ir farmakokinetinių charakteristikų (labai siauro antibakterinio aktyvumo spektro, didelės minimalios inhibitorinės

koncentracijos) jų nauda yra nedidelė, atsižvelgiant į šiuo metu turimus duomenis. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad šios medžiagos nepaminėtos jokiose klinikinėse gairėse ir jų, kaip šlapimo takų ir (arba) lyties organų ir (arba) virškinamojo trakto infekcijų gydymo priemonių, vartojimas nebėra pagrįstas. Atsižvelgiant į nedidelę naudą ir su šių vaistinių preparatų vartojimu susijusią bendrą riziką, įskaitant ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų reakcijų riziką, šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Siekdamas, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų pateikti atitinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Registruotojai turėtų pagrįsti rekomendacijas dėl dozavimo ir aptarti atitinkamus duomenis apie pagal atitinkamą indikaciją vartojamo vaisto farmakokinetines ir farmakodinamines savybes.

Buvo suderinti pagrindiniai tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams elementai, taip pat jo išplatavimo terminai.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl sisteminio poveikio ir inhaliuojamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra su chinolonais ir fluorochinolonais susijusių medžiagų;
- PRAC apsvarstė visus dėl vaistinių preparatų su chinolonais ir fluorochinolonais pateiktus duomenis, susijusius su ilgalaikėmis, negalia sukeliančiomis ir galimai negrįžtamomis nepageidaujamomis reakcijomis, įskaitant registruotojų raštu pateiktus atsakymus ir konsultacijų su Infekcinių ligų darbo grupe rezultatus. Be to, PRAC apsvarstė pacientų organizacijų, pacientų, jų šeimos narių ir pacientus slaugančių asmenų nuomones, bei sveikatos priežiūros specialistų nuomones, kurios buvo išsakytos viešojo klausymo metu. Taip pat PRAC peržiūrėjo visus įvairių suinteresuotųjų subjektų prieš viešąjį klausymą ir po jo pateiktus duomenis.
- PRAC priėjo prie išvados, kad kai kurios iš rimtų nepageidaujamų reakcijų, susijusių su chinolonų ir fluorochinolonų vartojimu, labai retais atvejais gali būti ilgalaikės, negrįžtamos ir sukelti negalią ir kad ši rizika yra visų šios klasės vaistų sukeliamas poveikis.
- PRAC padarė išvadą, kad pacientams, sergantiems fluorochinolonams jautria rimta infekcija, šie antibiotikai tebėra svarbi vaistų pasirinkimo galimybė, nepaisant labai retai kylančios ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų rizikos.
- PRAC priėjo prie išvados, kad lengvesnių infekcijų atvejų reikėtų apsvarstyti galimybę vartoti kitus galimus vaistus. Todėl fluorochinolonus reikėtų kaip paskutinę vaistų pasirinkimo galimybę palikti tiems pacientams, kurių gydymas kitais galimais vaistais neveiksmingas arba kurie netoleruoja tokių vaistų.
- Taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad lengvų ir (arba) savaime praeinančių infekcijų gydymo chinolonais ir fluorochinolonais nauda nėra didesnė už bendrą riziką, susijusią su šių vaistinių preparatų vartojimu, įskaitant rimtą ilgalaikių, negalią sukeliančių ir galimai negrįžtamų nepageidaujamų reakcijų riziką.
- Todėl PRAC rekomendavo sustabdyti vaistinių preparatų su šiais chinolonais – nalidikso rūgštimi, pipemido rūgštimi, cinoksacinu ir flumekvinu – registracijos pažymėjimų galiojimą,

nes nebelieka nė vienos indikacijos, pagal kurią vartojamų šių preparatų naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas. Siekdamas, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų pateikti atitinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

- Taip pat PRAC rekomendavo padaryti tam tikrus pakeitimus preparato informaciniuose dokumentuose, įskaitant indikaciją ir papildomus įspėjimus bei atsargumo priemones, susijusias su ilgalaikėmis, negalią sukeliančiomis ir galimai negrįžtamomis nepageidaujamomis reakcijomis.
- Buvo suderinti pagrindiniai tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams elementai, taip pat jo išplatavimo terminai.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų su šiais fluorochinolonais – pefloksacinu, lomefloksacinu, ciprofloksacinu, levofloksacinu, ofloksacinu, moksifloksacinu, norfloksacinu, prulifloksacinu, rufloksacinu – naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos kitos rizikos mažinimo priemonės.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti pefloksacino, lomefloksacino, ciprofloksacino, levofloksacino, ofloksacino, moksifloksacino, norfloksacino, prulifloksacino, rufloksacino registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų su šiais chinolonais – nalidikso rūgštimis, pipemido rūgštimi, cinoksacinu ir flumekvinu – nebėra palankus ir jų registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas. Pagal PRAC rekomendaciją, siekdamas, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų pateikti atitinkamus mokslinius duomenis, kuriais įrodytų, kad pagal bet kurią indikaciją vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.