

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Fluorhinoloni un hinoloni (turpmāk tekstā “(fluor)hinoloni”) ir sintētisko antibakteriālo aģentu grupa, kas tiek izmantota klīniskajā praksē kopš 1961. gada. Šīs grupas agrīnākās vielas (sākot ar nalidiksīnskābi) ir nefluorētas, tām piemīt tikai šaurs darbības spektrs pret gramnegatīvām baktērijām, un tās klīniskajā praksē parasti tiek aizstātas ar jaunākām antibiotikām. Jaunākajām vielām (sākot ar norfloksacīnu) ir arvien plašāks darbības spektrs. Tās tiek fluorētas pie ^{6}C atoma to pamata gredzena struktūrā, tādēļ tās tiek sauktas par fluorhinoloniem. Šīs vielas inhibē baktēriju DNS sintēzi, saistoties ar intracelulāriem topoizomerāzes enzīmiem un veidojot zāļu enzīmu DNS kompleksus.

Šajā farmakovigilances pārskatīšanas procedūrā galvenā uzmanība tiek pievērsta ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku zināmu blakusparādību ietekmei uz hinolonus un fluorhinolonus saturošu zāļu, kas paredzētas sistēmiskai un inhalatīvai lietošanai, ieguvumu un riska attiecību un nepieciešamībai piemērot adekvātus riska mazināšanas pasākumus.

Kaut arī šīs zāļu blakusparādības jau ir iekļautas ES hinolonu un fluorhinolonu zāļu aprakstā, šo zināmo blakusparādību bīstamība un noturība vēl nav sistemātiski novērtēta ES.

PRAC 2018. gada 16. oktobrī pieņēma ieteikumu, ko CHMP ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC izskatīja visu (fluor)hinolonu zālēm iesniegto datu kopumu attiecībā uz ilgstošām, invaliditāti izraisošām un potenciāli neatgriezeniskām zāļu blakusparādībām. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā sniegtās atbildes, kā arī Infekciju slimību darba grupas atzinumus. PRAC ņēma vērā arī atklātā uzklaušīšanā paustos pacientu organizāciju, pacientu, ģimeņu un aprūpētāju, kā arī veselības aprūpes speciālistu viedokļus. PRAC izskatīja arī visus datus, ko iesniedza dažādas ieinteresētās personas gan pirms, gan pēc atklātās uzklaušīšanas.

Izvērtējot pēcreģistrācijas spontāni iegūtos un literatūras datus, kā arī pieejamo neklīnisko un klīnisko informāciju, kas saistīta ar iespējamiem ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku blakusparādību mehānismiem, tika iegūti pietiekami pierādījumi, lai pamatotu cēloņsakarību starp (fluor)hinoloniem un potenciāli invaliditāti izraisošām zāļu blakusparādībām.

Riska faktori, kas saistīti ar novērtēto blakusparādību rašanos, joprojām ir viena no galvenajām neskaidrībām, un ir nepieciešama riska faktoru tālāka izpēte. Attiecīgās ieinteresētās personas, tostarp akadēmiskās aprindas un reģistrācijas apliecību īpašnieki, tiek aicināti veikt turpmākus pētījumus, lai tuvāk raksturotu šīs invaliditāti izraisošās zāļu blakusparādības. Pētījumos galvenā uzmanība jāpievērš zināšanu pašreizējām nepilnībām un neskaidrībām, ieskaitot, bet ne tikai, riska faktorus, kas saistīti ar šīm specifiskajām blakusparādībām, blakusparādību ārstēšanu, iespējamo biomarkieru identificēšanu, lai prognozētu šīs zāļu blakusparādības un rīcības mehānismus, kas varētu izraisīt attiecīgās blakusparādības.

(Fluor)hinoloni ir apstiprināti ES dažādām indikācijām – vairāk nekā simts indikācijām dažādās detalizācijas pakāpēs. Šajā pārskatā indikācijas ir sagrupētas zem nosaukuma/galvenajiem jēdzieniem, ņemot vērā visus pieejamos datus, jo īpaši ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku zāļu blakusparādību ietekmi uz šo indikāciju ieguvumu un riska attiecību:

- 1. kategorija: Nesen konstatēto drošuma problēmu būtība būtiski nemaina esošo ieguvumu un riska attiecību, un izmaiņas indikācijā nav pamatotas.

- 2. kategorija: Nesen konstatētā drošuma problēma prasa ierobežot (fluor)hinolonu lietošanu šīm indikācijām.
- 3. kategorija: Nesen konstatētā drošuma problēma maina ieguvumu un riska attiecību uz negatīvu, un šīs indikācijas ir jāsvītro.
- 4. kategorija: Indikācijas tiek uzskatītas par pārāk plašām, ņemot vērā pieejamos pierādījumus un saistībā ar dažām (apakš)indikācijām, kas minētas iepriekš 1., 2. vai 3. kategorijā. Šīs indikācijas ir jāgroza. Tika konstatēts, ka citas indikācijas ir formulētas, izmantojot nepareizus medicīnas terminus. Tās ir jādzēš vai jāaizvieto ar precīziem medicīnas terminiem.

1. kategorija: bez izmaiņām indikācijās

1. kategorijas indikāciju gadījumā uzskata, ka nesen konstatētajai drošuma problēmai (ilgstošas, invaliditāti izraisošas un potenciāli neatgriezeniskas zāļu blakusparādības) ir ierobežota ietekme uz visu hinolonu/fluorhinolonu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību. Ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, un tās izmaiņa par vienu pakāpi nepamato grozījumus indikācijās.

1. tabula "1. kategorijas indikācijas – bez izmaiņām indikācijās"

Indikācijas nosaukums
Komplicētas urīnceļu infekcijas/pielonefrīts
Prostatīts, epididimoorhīts
Uretrīts un cervicīts
Dzimumceļu/ginekoloģiskās infekcijas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izraisītas hroniskas plaušu infekcijas pieaugušiem pacientiem ar cistisko fibrozi
Bronhopulmonālās infekcijas cistiskās fibrozes vai bronhektāzes gadījumā
Sadzīvē iegūta pneimonija
Gramnegatīvu baktēriju izraisīta pneimonija
Tuberkuloze
Hronisks sinusīts
Ļaundabīgs ārējās auss iekaisums
Hronisks, strutains vidusauss iekaisums
Komplicētas ādas un ādas struktūru infekcijas/komplicētas ādas un mīksto audu infekcijas
Kuņģa-zarnu trakta infekcijas
Kaulu un locītavu infekcijas
Vēdera dobuma infekcijas
<i>Neisseria meningitidis</i> izraisītu invazīvo infekciju profilakse
Sibīrijas mēra plaušu forma (profilakse pēc kontakta un ārstēšana)
Infekcija pacientiem ar pavājinātu imunitāti

Attiecībā uz indikācijām, kas ietilpst šajā 1. kategorijā, PRAC uzskatīja, ka to ieguvums pārsniedz risku, jo īpaši identificēto ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku zāļu blakusparādību rašanās risku. Tas ir noteikts, ņemot vērā attiecīgo slimību smagumu, to iespējamās nopietnās komplikācijas, tostarp neatgriezenisku anatomisku vai funkcionālu bojājumu izpausmju novēršanu, (fluor)hinolonu labvēlīgo izkliedi audos un (fluor)hinolonu mikrobioloģiskā spektra aptverto patogēnu specifiku.

Tādēļ PRAC secināja, ka šīs indikācijas ir jā saglabā.

Tomēr pefloksacīna gadījumā PRAC uzskatīja, ka dažas no 1. tabulā minētajām indikācijām jāierobežo, kā norādīts turpmāk dokumentā.

- Hronisks sinusīts (CRS)

Rinosinusīts ir slimību grupa, kam raksturīgs deguna gļotādas iekaisums un deguna blakusdobumu iekaisums. Galvenokārt CRS izraisa šādi patogēni: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *anaerobes* un *Chlamydia spp.* Ņemot vērā pefloksacīna vājo jutību pneimokoku gadījumā un iespējamo risku, PRAC secināja, ka pefloksacīna lietošana akūta hroniskā sinusīta paasinājuma ārstēšanā ir jāpiemēro tikai tiem pacientiem, kuriem citu antibakteriālu aģentu lietošana infekciju ārstēšanai ir uzskatāma par neatbilstošu (pēdējās līnijas terapija).

- Vēdera dobuma infekcijas

Ņemot vērā šo infekciju izraisīto patogēnu nepietiekamo tvērumu, PRAC secina, ka pefloksacīna lietošana jāordinē tikai tiem pacientiem, kuriem uzskata par nepiemērotu lietot citus antibakteriālos aģentus šo infekciju ārstēšanai (pēdējās līnijas terapija).

Turklāt pefloksacīna gadījumā PRAC uzskatīja, ka dažas no 1. tabulā minētajām indikācijām ir jāsvītro, kā norādīts turpmāk dokumentā.

Pefloksacīns

- Akūts un hronisks prostatīts, tostarp smagas formas

Uzskata, ka pefloksacīna nozīme bakteriālā prostatīta ārstēšanā nav pierādīta. Netipisku seksuāli transmisīvo patogēnu gadījumā, piemēram, *Mycoplasma hominis* un *Chlamydia trachomatis* vai *Ureaplasma urealyticum*, pefloksacīna antibakteriālā aktivitāte ir zema (Gonzales and Henwood, 1989). Papildus tam pieejamie dati liecina par nepietiekamu pefloksacīna pretmikrobu aktivitāti pret *Pseudomonas* (King and Phillips, 1986), un nav pieejami atjaunināti dati par pefloksacīna jutību, jo Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības testēšanas komiteja (EUCAST) nav noteikusi pefloksacīna klīniskās robežvērtības (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Tādējādi pefloksacīna pašreizējā nozīme bakteriālā prostatīta ārstēšanā un ieguvums, lietojot pefloksacīnu šo infekciju ārstēšanai, nav zināms. Tādēļ pefloksacīna gadījumā šīs indikācijas ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu.

- Bronhopulmonālo infekciju paasinājumi cistiskās fibrozes gadījumā

Pacientiem ar cistisko fibrozi dominējošais patogēns, kas izraisa bronhopulmonālās infekcijas, ir *Pseudomonas aeruginosa*. *Streptococcus* sugām ir tikai mērena jutība pret pefloksacīnu, un MIC90 vērtības ir diapazonā no 3,1 līdz 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). Vājā pefloksacīna pretmikrobu aktivitāte pret indikācijai specifisko patogēnu izslēdz iespēju to izmantot šai indikācijai, jo pastāv augsts nepietiekama tvēruma un rezistences attīstības risks. Uzskata, ka pefloksacīna pašreizējā nozīme šīs indikācijas ārstēšanā nav noteikta. Tādēļ pefloksacīna gadījumā šīs indikācijas ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu.

- Akūts pielonefrīts bez komplikācijām

Ar pielonefrītu saistītie patogēni galvenokārt ir *E. coli* (75 % līdz 95 % gadījumu), dažkārt arī citas *Enterobacteriaceae* sugas, piemēram, *P. mirabilis* un *K. pneumoniae*, kā arī *Staphylococci*.

Nav pieejami atjaunināti dati (piemēram, saistībā ar pašreizējo *Enterobacterales* un citu gramnegatīvo baktēriju rezistences izplatību) attiecībā uz pefloksacīna pretmikrobu aktivitāti, jo EUCAST nav noteikusi klīniskās robežvērtības.

Pefloksacīna pretmikrobu aktivitāte pret baktēriju celmiem, kas attiecas uz šo indikāciju, ir zema (Hoogkamp-Korstanje 1997). Turklāt pefloksacīnam ir vāja ekskēcija ar urīnu (34 % no pefloksacīna devas, ieskaitot tā aktīvo metabolītu norfloksacīnu) (Naber 2001). Tādēļ pefloksacīna ieguvumu un riska attiecība šai indikācijai ir negatīva.

- Ļaundabīgs ārējās auss iekaisums

Ļaundabīgs ārējās auss iekaisums (MOE), kas zināms arī kā nekrotizējošs ārējās auss iekaisums, ir smaga invazīva bakteriāla infekcija, kas skar ārējo dzirdes kanālu un galvaskausa pamatni. Gandrīz 95 % no literatūrā apskatītajiem MOE gadījumiem ir saistīti ar *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al., 2012). Jāatzīmē, ka pefloksacīnam ir vāja pretmikrobu aktivitāte pret *P. aeruginosa*, līdz ar to ieguvums ir ļoti ierobežots. Tādēļ pefloksacīna ieguvumu un riska attiecība šai indikācijai ir negatīva.

2. kategorija: indikācijas, kas jāierobežo

Attiecībā uz indikācijām, kas ietilpst 2. kategorijā, uzskata, ka riska un ieguvumu attiecību ietekmē iepriekšminētā drošuma problēma, ņemot vērā (fluor)hinolonu ieguvumus attiecīgo slimību ārstēšanā, kā arī dažu šo slimību ierobežotais smagums, un līdz ar to lietošana šīm indikācijām ir jāierobežo.

2. tabula “2. kategorijas indikācijas”

Indikācijas nosaukums
Cistīts bez komplikācijām • Vienkāršs akūts cistīts bez komplikācijām • Akūts cistīts sievietēm • Vienkāršs akūts cistīts bez komplikācijām pieaugušām sievietēm pirmsmenopauzes vecumā • Recidivējošs cistīts sievietēm • Akūta apakšējo urīnceļu infekcija bez komplikācijām (vienkāršs cistīts)
HOPS akūts paasinājums, tostarp hronisks bronhīts • Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības, tostarp hroniska bronhīta, paasinājums • Hroniska bronhīta akūts paasinājums • Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības paasinājums
Akūts bakteriāls sinusīts • Akūts sinusīts • Akūts bakteriāls sinusīts
Akūts vidusauss iekaisums

Attiecībā uz šīm indikācijām (fluor)hinolonu zāles jālieto tikai tad, ja uzskata par nepiemērotu lietot citus antibakteriālos aģentus, ko parasti iesaka šo infekciju ārstēšanai.

Ieteikums par ierobežojumu attiecībā uz pēdējās līnijas terapiju ir balstīts uz turpmāk minētajiem apsvērumiem.

Cistīts bez komplikācijām

Pamatojoties uz pieejamo zinātnisko datu pārskatu, bieži sastopamie cistīta bez komplikācijām gadījumi tiek raksturoti kā pašlimitējoši. Nesen veiktais *Gágyor et al* pētījums (2015) parādīja, ka divas trešdaļas sieviešu ar urīnceļu infekciju bez komplikācijām, kas ārstēta ar ibuprofēnu, atveseļojas bez antibiotikām. Tomēr ir konstatēts, ka simptomu mazināšanās trūkums un komplikāciju risks (īpaši pielonefrīta gadījumā) bija lielāks to pacientu grupā, kuri nelietoja antibiotikas. Pārskatītajās Eiropas vadlīnijās netiek izskatīta iespēja izvēlēties urīnceļu infekciju terapiju, kas neietver antibiotiku lietošanu. (Fluor)hinolonu neatbilstoša lietošana ir saistīta ar strauji pieaugošu baktēriju rezistenci pret šiem aģentiem (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Uzskata, ka cistīts bez komplikācijām ir indikācija, kas nav uzskatāma par smagu un kas neapdraud dzīvību, un potenciālais risks, lietojot (fluor)hinolonus kā pirmās līnijas terapiju, pārsniedz ieguvumu. Tādēļ uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība cistīta bez komplikācijām indikācijai ir uzskatāma par mainītu un (fluor)hinolonus drīkst lietot tikai pacientiem, kuriem nav alternatīvu ārstēšanas iespēju.

Akūts hroniska bronhīta paasinājums (AECB) un HOPS

Ņemot vērā datus par iedarbīgumu, rezistences attīstības risku un (fluor)hinolonu riska profilu kopā ar jauno ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku blakusparādību risku, tiek secināts, ka ieguvumu un riska attiecība nemainās tikai smagu AECB un HOPS epizožu gadījumos vai ja citas terapeitiskās iespējas nav efektīvas vai panesamas. (Fluor)hinolonu lietošana nav pamatota vieglu līdz vidēji smagu epizožu gadījumā, kad pastāv alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Kopumā ieguvumu un riska attiecība hroniska bronhīta paasinājuma un HOPS indikācijai tiek uzskatīta par pozitīvu tikai pacientiem, kuriem nav alternatīvu ārstēšanas iespēju.

Akūts bakteriāls rinosinusīts (ABS)

ABS visumā nav smaga infekcija, un tā ir saistīta ar augstu spontānas atveseļošanās īpatsvaru (90 %). Apmēram 80 % klīniskajā praksē sastopamo rinosinusīta gadījumu ir vīrusu izcelsmes, un tikai nedaudzi no šiem gadījumiem (t. i., 0,5-2 %) attīstās par bakteriālu infekciju (*Gwaltney 1996*).

Ņemot vērā augsto sekmīgu rezultātu rādītāju pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, un vieglo sinusīta smaguma pakāpi lielākajā daļā gadījumu, ieguvums no antibiotiku lietošanas ir rūpīgi jāizvērtē attiecībā pret blakusparādību rašanās un iespējamo rezistences veidošanās risku.

Tādēļ, ņemot vērā risku, kas saistīts ar (fluor)hinolonu lietošanu, tostarp ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku nopietnu blakusparādību risku, (fluor)hinoloni jālieto tikai tad, ja citu antibakteriālo aģentu, ko parasti iesaka ABS infekciju ārstēšanai, lietošanu uzskata par nepiemērotu.

Akūts vidusauss iekaisums (AOM)

AOM tiek uzskatīts par multifaktoriālu un polimikrobiālu slimību, kas parasti norit kā augšējo elpošanas ceļu vīrusinfekcijas komplikācija (*Marom et al., 2012*). Tā ir viena no visbiežāk sastopamajām bērnu slimībām, un, tā kā AOM spontānas atveseļošanās rādītājs pārsniedz 80 %, to var uzskatīt par vieglu un vairumā gadījumu pašlimitējošu infekciju. (Fluor)hinolonu terapija varētu būt noderīga pacientiem ar recidivējošu un/vai nereaģējošu AOM, ko izraisa pret vairākām zālēm rezistenti etioloģiskie izraisītāji, ja citas parasti lietotās antibiotikas varētu būt neefektīvas.

Tāpēc, ņemot vērā risku, kas saistīts ar (fluor)hinolonu lietošanu, tostarp ilgstošu, invaliditāti izraisošu vai potenciāli neatgriezenisku blakusparādību risku, kopējā ieguvumu un riska attiecība vidusauss iekaisuma (akūta) gadījumā ir mainījusies, un zāles ir jālieto tikai pacientiem, kuriem nav alternatīvu ārstēšanas iespēju.

3. kategorija: indikāciju svītrošana

Ņemot vērā iepriekšminēto drošuma problēmu un ierobežotos (fluor)hinolonu ieguvumus attiecīgo slimību ārstēšanā, uzskata, ka indikāciju, kas ietilpst 3. kategorijā, ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

3. tabula “3. kategorijas indikācijas”

Indikācijas nosaukums
Faringīts-tonsilīts • Faringīts • Tonsilīts
Laringīts
Akūts bronhīts
Ceļotāju caurejas profilakse • Infekciozā gastroenterīta (ceļotāju caurejas) profilakse • Ceļotāju caurejas profilakse
Preoperatīvi preparāti, lai ārstētu hronisku holesteatomatisku vidusauss iekaisumu un novērstu hroniska vidusauss iekaisuma izplatīšanos uz kauliem
Septicēmija
Kuņģa-zarnu trakta selektīva dekontaminācija pacientiem ar pavājinātu imunitāti
Paasinājumu profilakse sievietēm ar recidivējošu urīnceļu infekciju • Biežu, recidivējošu urīnceļu infekciju profilakse • Ilgstoša recidivējošu urīnceļu infekciju profilakse • Bieži atkārtojošos urīnceļu infekciju profilakse • Sistēmisko urīnceļu infekciju novēršana • Sistēmisko urīnceļu infekciju profilakse
Infekciju profilakse ķirurģiskajās procedūrās • Profilakse pēc operācijām vai iejaukšanās uroģenitālajā sistēmā - o profilakse pēc operācijām vai iejaukšanās uroģenitālajā sistēmā - o recidivējošu urīnceļu infekciju profilakse pēc transuretrālas operācijas vai transrektālas priekšdziedzera biopsijas
Vaginālas infekcijas
Meningīts
Cerebrospinālā šķidruma infekcija
Endokardīts
Nozokomiāla pneimoniya

Indikācijas nosaukums

Ārējās auss iekaisums

Attiecībā uz šīm indikācijām ieteikums par indikācijas dzēšanu ir balstīts uz turpmāk izklāstītajiem apsvērumiem.

Faringīts-tonsilīts

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, pieaugušajiem un bērniem aptuveni 90 % gadījumu faringīts un 70 % tonsilīts ir vīrusa izraisīts (*Zoorob et al.*, 2012). Bakteriālas etioloģijas faringīta gadījumā visbiežāk sastopamā baktērija, kas izraisa faringītu, ir *Streptococcus pyogenes*.

(Fluor)hinoloni nepietiekami aptver to patogēnu spektru, ko parasti nosaka pacientiem ar faringītu un/vai tonsilītu. Turklāt ir jāņem vērā pieaugošā rezistence pret (fluor)hinoloniem un invaliditāti izraisošo blakusparādību iespējamība šīs pārsvarā ne pārāk smagās slimības gadījumā. Tādēļ (fluor)hinolona lietošanas ieguvumu un riska attiecību bakteriālas izcelsmes faringīta un/vai tonsilīta gadījumā uzskata par negatīvu.

Laringīts

Infekciozais laringīts lielākoties ir pašlimitējoša vīrusa izraisīta slimība (izraisa paragripa, rinovīruss, gripa un adenovīruss), kas nereaģē uz antibiotiku terapiju (*Higgins*, 1974). Ņemot vērā dominējošo laringīta vīrusu etioloģiju, tā lielākoties pašlimitējošo darbību, pieaugošo izplatītāko mikroorganismu rezistenci pret (fluor)hinoloniem un identificēto ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku zāļu blakusparādību rašanās risku, ieguvumu un riska attiecību (fluor)hinolona lietošanai laringīta gadījumā uzskata par negatīvu.

Akūts bronhīts

Lielākā daļa bronhu infekciju ir vīrusu izcelsmes. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* un *Moraxella catharralis* tika izolētas no krēpu paraugiem līdz 45 % pacientu, kuri slimo ar akūtu bronhītu (*Macfarlane et al.*, 1993), bet to nozīmi ir grūti noteikt potenciālas orofaringeālas kolonizācijas dēļ veseliem indivīdiem (*Laurenzi et al.*, 1961; *Smith and Lockwood*, 1986).

Saskaņā ar pašreizējiem pierādījumiem un atbilstoši Eiropas vadlīnijām (*Woodhead et al.*, 2005, 2011) pastāv neliels ieguvums, lietojot antibiotikas akūta bronhīta ārstēšanai citādi veseliem indivīdiem.

Ņemot vērā biežo akūta bronhīta vīrusu etioloģiju, tā lielākoties pašlimitējošo darbību, pieaugošo izplatītāko mikroorganismu rezistenci pret (fluor)hinoloniem un potenciālo ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku blakusparādību rašanās risku, ieguvumu un riska attiecību (fluor)hinolona lietošanai akūta bronhīta gadījumā uzskata par negatīvu.

Ceļotāju caurejas profilakse

Lielākajā daļā ceļotāju caurejas gadījumu slimība ir pašlimitējoša, un tā spontāni pāriet 3-5 dienu laikā. Antibiotiku profilakse nav ieteicama lielākajai daļai ceļotāju ((CDC 2017; *Hill et al.*, 2006; *Public Health Agency of Canada*, 2015; *Riddle et al.*, 2016). Balstoties uz pieejamo pamatnostādņu un nostājas dokumentu novērtējumu, ceļotāju caurejas profilakse ir jāierobežo līdz īstermiņa ceļotājiem ar augstu riska pakāpi.

Pamatojoties uz pieaugošo patogēno mikroorganismu rezistenci pret (fluor)hinoloniem, (fluor)hinolonu saistību ar *C. difficile* izraisītu caureju, citiem plaši zināmiem riskiem papildus reti sastopamu, tomēr

paliekošu un invaliditāti izraisīšu blakusparādību riskam, (fluor)hinolonu ieguvumu un riska attiecību ceļotāju caurejas profilaksē uzskata par negatīvu.

Preoperatīvi preparāti, lai ārstētu hronisku holesteatomatisku vidusauss iekaisumu un novērstu hroniska vidusauss iekaisuma izplatīšanos uz kauliem

Vispārējais sistēmiskās antibiotiku profilakses ieguvums tīrā-kontaminētā auss operācijā pašlaik nav pietiekami pamatots, un nav pierādīts, ka ieguvums būtu lielāks nekā no ārīgi lietojamām antibiotikām. Vienmēr jāņem vērā problēmas, kas saistītas ar (fluor)hinolonu lietošanu ķirurģiskajā profilaksē, ieskaitot rezistentu patogēnu veidošanos un izplatīšanos un (fluor)hinolonu izraisītu zāļu blakusparādību rašanos, tostarp potenciāli invaliditāti izraisīšu blakusparādību risks. Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC uzskatīja, ka (fluor)hinolonu ieguvumu un riska attiecība preoperatīvajos preparātos hroniska holesteatomatiska vidusauss iekaisuma ārstēšanā un hroniska vidusauss iekaisuma izplatīšanās uz kauliem ierobežošanā ir negatīva.

Septicēmija

Septicēmija ir smaga un dzīvībai bīstama slimība, kas saistīta ar augstu mirstību. Kopumā septicēmija ir nespecifiska, un parasti tā ir sekundāra saslimšana (seks), kas seko primārajai infekcijai. Terapija jāvēl uz primārās infekcijas ārstēšanu, ņemot vērā terapijas farmakokinētiskās/farmakodinamiskās (FK/FD) īpašības un infekcijas lokalizāciju. Tādēļ saskaņā ar Norādījumiem (CPMP/EWP/558/95 rev 2) septicēmija nav pieņemama kā atsevišķa indikācija. Tādējādi septicēmija kā indikācija ir jāsvītro.

Riska un ieguvumu attiecību (fluor)hinolona lietošanai septicēmijas gadījumā, kā norādīts, uzskata par negatīvu, un indikācija ir jāsvītro.

Kuņģa-zarnu trakta selektīva dekontaminācija pacientiem ar pavājinātu imunitāti

Attiecībā uz indikāciju “kuņģa-zarnu trakta selektīva dekontaminācija pacientiem ar pavājinātu imunitāti” (fluor)hinolonu lietošanas ieguvums ir ārkārtīgi ierobežots. PRAC nevarēja noteikt nekādas pamatotas pierādījumus (fluor)hinolonu lietošanas iedarbīgumam šai indikācijai. Balstoties uz zinātnisko pierādījumu trūkumu par efektivitāti un IDWP ieteikumu, (fluor)hinolona lietošanas ieguvumu un riska attiecību indikācijai “kuņģa-zarnu trakta selektīva dekontaminācija pacientiem ar pavājinātu imunitāti” uzskata par negatīvu.

Paasinājumu novēršana sievietēm ar recidivējošām urīnceļu infekcijām (UTI)

Recidivējošas UTI ir izplatītas jaunām, veselām sievietēm, kaut arī viņām parasti ir anatomiski un fizioloģiski normāls urīnizvadkanāls (Hooton, 2001).

Saskaņā ar Eiropas Urologu asociācijas (EAU) vadlīnijām (Bonkat et al., 2017) recidivējošu UTI bez komplikācijām profilakse ietver konsultācijas un uzvedības korekciju. Pretmikrobu profilaksi var piemērot tikai pēc tam, kad ir izmēģinātas konsultācijas un uzvedības korekcija un ja pasākumi bez pretmikrobu līdzekļu lietošanas nav devuši nepieciešamo rezultātu. Ņemot vērā ilgstošu, invaliditāti izraisīšu un potenciāli neatgriezenisku blakusparādību risku, (fluor)hinolonu ieguvumu un riska attiecību indikācijai “paasinājumu novēršana sievietēm ar recidivējošām urīnceļu infekcijām” uzskata par negatīvu.

Infekciju profilakse ķirurģiskajās procedūrās

Periprocedurālai profilaksei nedrīkst lietot plašāka spektra antibiotikas vai ļoti retos gadījumos var lietot tās tikai ar lielu piesardzību (2015. gada Eiropas Urologu asociācijas (EAU) Vadlīnijas par uroloģiskām infekcijām). Ideālā gadījumā periprocedurālajai profilaksei izmantotajam aģentam nav jābūt tam pašam, kas varētu būt nepieciešams infekciju ārstēšanai. Turklāt pefloksacīnam ir tādi paši rezistences veidi kā citiem hinoloniem, tādējādi pefloksacīns nav piemērots izmantošanai periprocedurālai profilaksei. Ņemot vērā pefloksacīna spēcīgo rezistenci, iespējamo krusteniskās

rezistences attīstību pret citiem hinoloniem un nesen atzīto ilgstošu un potenciāli invaliditāti iztaisošu blakusparādību risku, pefloksacīna lietošanas risks pārsniedz tā ieguvumus. Tādēļ šai indikācijai risks pārsniedz ieguvumus, un indikācija ir jāsvīturo.

Vaginālas infekcijas (AV)

B grupas streptokoki (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* un *Enterococcus faecalis* ir organismi, kas visbiežāk saistīti ar aerobisko vaginītu (Rampersaud et al., 2012). AV ir nepieciešama ārstēšana, kas ir balstīta uz mikroskopijas rezultātiem, un labākos rezultātus var dot kombinēta lokāla ārstēšana ar kādu no turpmāk minētajiem preparātiem: antibiotikas (infekciozais komponents), steroīdi (iekaisuma komponents) un/vai estrogēns (atrofijas komponents). Gadījumos, kad mikroskopiskajā izmeklējumā vai kultūrā ir atklāta *Candida*, vispirms jāizmēģina pretsēnīšu līdzekļi, lai noskaidrotu, vai joprojām nepieciešama cita terapija. Maksts skalošana ar povidona joda sāli var ātri atvieglot simptomus, bet nenodrošina ilglaicīgu mikrobioloģiskā piesārņojuma ārstēšanu. Vispiemērotākās lokālās antibiotikas ir tādas antibiotikas, kas neuzsūcas un ir plaša spektra, un jo īpaši aptver enterālos grampozitīvos un gramnegatīvos aerobus, piemēram, kanamicīns. Pēdējo minēto baktēriju kolonizācijas ir biežas, bet iekaisuma infekcija ir reta, iekšķīgi lietojamo antibiotiku lietošana sievietēm, kas slimo ar AV, tiek noraidīta (Donders et al., 2015; Wang et al., 2016).

(Fluor)hinolonus dažreiz iesaka smaga aerobā vaginīta un/vai aerobā vaginīta ar komplikācijām ārstēšanai (t. i., akūtu simptomu kontrolei smagos gadījumos, piemēram, stafilokoku vai makulāra streptokoku vaginīta gadījumā). Pamatojoties uz datiem par iedarbīgumu, pašreizējām ārstēšanas pamatnostādņēm, zināmajiem riskiem, kas saistīti ar (fluor)hinolonu lietošanu, ieskaitot zāļu blakusparādības, kas izraisa invaliditāti, PRAC uzskatīja, ka (fluor)hinolonu ieguvumu un riska attiecība vaginīta ārstēšanā ir negatīva.

Meningīts

Eiropas Savienībā meningīta indikācija ir apstiprināta tikai pefloksacīnam. (Fluor)hinoloni nav plaši pētīti akūta bakteriāla meningīta ārstēšanai, tādēļ par pefloksacīna lietošanu pacientiem ar meningītu ir pieejami tikai trūcīgi dati, kas neļauj noteikt iedarbīgumu.

Nemot vērā pefloksacīna iespējamo nepietiekamo tvērumu attiecībā uz patogēniem, kas izraisa meningītu, un riskus, kas saistīti ar nepareizu meningīta ārstēšanu, šīs indikācijas kopēj ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu, tādēļ tā ir jāsvīturo.

Cerebrospinālā šķidruma infekcija

Šajos klīniskajos apstākļos nav pieejami dati, kas nosaka iedarbīgumu. Turklāt terminu "cerebrospinālā šķidruma infekcija" PRAC uzskatīja par nepareizu no medicīniskā viedokļa. Tādējādi ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, un indikācija ir jāsvīturo.

Endokardīts

Eiropas Savienībā endokardīta indikācija ir apstiprināta tikai pefloksacīnam. Infekciozais endokardīts ir smaga un dzīvībai bīstama slimība, kas saistīta ar augstu mirstību. Tipiski mikroorganismi, kas var izraisīt infekciozo endokardītu, ir *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK grupa, *Staphylococcus aureus* vai *enterococci*. Pēc pieejamo datu pārbaudes, galvenokārt pamatojoties uz dzīvnieku modeļiem (Giamarellou H et al. *Giamarellou H et al.*, 1989), pefloksacīna iedarbīgumu nevar noteikt.

Nemot vērā pefloksacīna iespējamo nepietiekamo tvērumu attiecībā uz patogēniem, kas izraisa endokardītu, un riskus, kas saistīti ar nepareizu endokardīta ārstēšanu, šīs indikācijas kopējā ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu.

Nozokomiāla pneimonija

Pefloksacīna vājā pretmikrobu aktivitāte pret *Pseudomonas aeruginosa* izslēdz tā lietošanu nozokomiālas pneimonijas ārstēšanai, kuras gadījumā *P. aeruginosa* ir bieži sastopams patogēns. Turklāt ofloksacīna aktivitāte pret attiecīgajiem patogēniem ir pārāk ierobežota, lai attaisnotu tā lietošanu nozokomiālas pneimonijas ārstēšanai. Šīm infekcijām ir sagaidāma komplicēta gaita, kā arī augsts rezistentu patogēnu līmenis. Tādēļ kopējā ieguvumu un riska attiecība šai indikācijai tiek uzskatīta par negatīvu.

Ārējās auss iekaisums

Ārējās auss iekaisums ir auss kanāla ādas un subdermas celulīts ar akūtu iekaisumu un mainīgu tūsku. Vairumā gadījumu ārējās auss iekaisumu izraisa bakteriāla infekcija (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), tomēr jāapsver arī citi cēloņi, piemēram, sēnīšu infekcija vai neinfekciozi dermatoloģiskie procesi. Bakteriāla ārējās auss iekaisuma gadījumā galvenie bieži sastopamie izraisītie patogēni ir *Pseudomonas aeruginosa* un *Staphylococcus aureus*, kas bieži izpaužas kā polimikrobiāla infekcija (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Kaut arī klīniskajos pētījumos tika apstiprināta lokālas antibakteriālas terapijas efektivitāte, sistēmiskās terapijas izmantošana ir apšaubāma (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970), un tās lietošanu vajadzētu ierobežot tikai noturīga ārējās auss iekaisuma ārstēšanai vai vietējas vai sistēmiskas infekcijas izplatīšanās ierobežošanai (Sander 2001). Ņemot vērā iepriekš minēto, ieguvumu un riska attiecība šai indikācijai tiek uzskatīta par negatīvu.

4. kategorija: indikāciju formulējumu maina atbilstoši pašreizējām medicīniskajām zināšanām

Šīs kategorijas indikācijas ir grozītas (skatīt III pielikumu), jo tās ir vai nu:

- (1) pārāk plašas un aptver pārāk daudzas medicīnas vienības attiecībā uz pieejamajiem zinātniskajiem pierādījumiem par (fluor)hinolona ieguvumu un riska novērtējumu, ņemot vērā Pamatnostādnes bakteriālo infekciju ārstēšanai paredzēto zāļu novērtēšanai (*Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*) (CPMP/EWP/558/95 rev 2) un attiecībā uz (apakš)indikācijām, kas minētas 1., 2. vai 3. kategorijā. Tādēļ šīs plašās indikācijas ir jāgroza.
- (2) vai terminoloģija ir no medicīnas viedokļa nepareiza.

4. tabula "4. kategorijas indikācijas, kas tiek uzskatītas par pārāk plašām"

Indikācijas nosaukums
Nieru, urīnceļu un dzimumorgānu infekcijas
Urīnceļu infekcija
Elpceļu infekcijas
Pneimonija
Ausu, deguna un rīkles infekcijas
Ādas un mīksto audu infekcijas
Dzimumceļu infekcijas
Ginekoloģiskas infekcijas

5. tabula "4. kategorijas indikācijas, kam jāmaina formulējums atbilstoši precīziem medicīnas terminiem"

Indikācija
Gremošanas sistēmas un žultsvadu infekcija
Infekciju profilakse ķirurģiskajās procedūrās
Sistēmisko urīnceļu infekciju profilakse
Sistēmisko urīnceļu infekciju novēršana

Sīkāka informācija par 4. un 5. tabulā minēto 4. kategorijas indikāciju grozījumiem/formulējumu maiņu, ir sniegta CHMP atzinuma III pielikumā.

Papildus iepriekšminēto indikāciju grozījumiem, PRAC ieteica citas izmaiņas zāļu aprakstā, tostarp turpmākus brīdinājumus un piesardzības pasākumus saistībā ar ilgstošām, invaliditāti izraisošām un potenciāli neatgriezeniskām zāļu blakusparādībām.

PRAC arī ieteica apturēt hinolonu zāles nalidiksīnskābi, pipemidīnskābi, cinoksacīnu un flumekvīnu. Četrus vielus (pipemidīnskābes, nalidiksīnskābes, flumekvīna un cinoksacīna) ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu. Ņemot vērā to ķīmisko struktūru un ar to saistīto farmakodinamisko un farmakokinētisko profilu (ļoti šaurs antibakteriālās aktivitātes diapazons, augsta minimālā inhibējošā koncentrācija), pamatojoties uz pašreizējiem pieejamajiem datiem, to ieguvums ir ierobežots. Jāatzīmē arī, ka šīs vielas nav minētas nevienās klīniskajās vadlīnijās, un to vieta urīnceļu/dzimumorgānu/kuņģa-zarnu trakta infekciju terapeitiskajā klāstā vairs nav pamatota. Ņemot vērā ierobežoto ieguvumu un kopējo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu, tostarp ilgstošu, invaliditāti izraisošu vai potenciāli neatgriezenisku reakciju risku, šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva. Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz attiecīgi zinātniski pierādījumi, lai pierādītu, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāpamato ieteicamās devas un jāizskata attiecīgie FK/FD dati indikācijas atbalstam.

Tika panākta vienošanās par tiešā paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem galvenajiem elementiem, kā arī par tā izplatīšanas termiņiem;

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) apsvēra Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā noteikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par zālēm, kuras satur vielas, kas saistītas ar hinoloniem un fluorhinoloniem sistēmiskai un inhalējamai lietošanai;
- PRAC izskatīja visu hinolonu un (fluor)hinolonu zālēm iesniegto datu kopumu attiecībā uz ilgstošām, invaliditāti izraisošām un potenciāli neatgriezeniskām zāļu blakusparādībām. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā sniegtās atbildes, kā arī Infekciju slimību darba grupas atzinumus. PRAC ņēma vērā arī atklātā uzklaušanās paustos pacientu organizāciju, pacientu, ģimeņu un aprūpētāju, kā arī veselības aprūpes speciālistu viedokļus. PRAC izskatīja arī visus datus, ko iesniedza dažādas ieinteresētās personas gan pirms, gan pēc atklātās uzklaušanās.

- PRAC secināja, ka dažas nopietnas zāļu blakusparādības, kas saistītas ar hinolonu un fluorhinolonu lietošanu, ļoti retos gadījumos ir ilgstošas, invaliditāti izraisošas un potenciāli neatgriezeniskas, un šie riski ir grupai raksturīga iedarbība;
- PRAC secināja, ka pacientiem ar nopietnu infekciju, kas ir jutīga pret šīm antibiotikām, fluorhinoloni joprojām ir nozīmīga ārstēšanas iespēja, neskatoties uz ļoti reto ilgstošu, invaliditāti izraisošu un potenciāli neatgriezenisku blakusparādību risku;
- PRAC secināja, ka vieglāku infekciju gadījumā jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Tāpēc fluorhinolonus vajadzētu paturēt kā pēdējās līnijas terapiju tikai pacientiem, kuriem citas ārstēšanas iespējas nav efektīvas vai panesamas;
- PRAC arī secināja, ka vieglu un/vai pašlimitējošu infekciju gadījumā ārstēšana ar hinoloniem un fluorhinoloniem neatsver vispārējo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu, tostarp nopietnu ilgstošu, invaliditāti izraisošu vai potenciāli neatgriezenisku zāļu blakusparādību risku;
- Rezultātā PRAC ieteica apturēt hinolonu zāles nalidiksīnskābi, pipemidīnskābi, cinoksacīnu un flumekvīnu, jo tām nav saglabājušās nekādas indikācijas ar pozitīvu ieguvumu un riska attiecību. Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz attiecīgi zinātniski pierādījumi, lai pierādītu, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva;
- Tāpat PRAC ieteica arī citas izmaiņas zāļu aprakstā, tostarp turpmākus brīdinājumus un piesardzības pasākumus saistībā ar ilgstošām, invaliditāti izraisošām un potenciāli neatgriezeniskām zāļu blakusparādībām;
- Tika panākta vienošanās par tiešā paziņojuma veselības aprūpes speciālistiem galvenajiem elementiem, kā arī par tā izplatīšanas termiņiem;

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja, ka fluorhinolona zāļu pefloksacīna, lomefloksacīna, ciprofloksacīna, levofloksacīna, ofloksacīna, moksifloksacīna, norfloksacīna, prulifloksacīna un rufloksacīna ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga ar nosacījumu, ka tiek ievēroti saskaņotie zāļu apraksta grozījumi un citi riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc Komiteja iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas pefloksacīnam, lomefloksacīnam, ciprofloksacīnam, levofloksacīnam, ofloksacīnam, moksifloksacīnam, norfloksacīnam, prulifloksacīnam un rufloksacīnam.

PRAC arī secināja, ka hinolonu zāļu nalidiksīnskābes, pipemidīnskābes, cinoksazīna un flumeksīna ieguvumu un riska attiecība vairs nav labvēlīga, un tās ir jāaptur. Lai atceltu apturēšanu, PRAC ieteica reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt attiecīgus zinātniskus pierādījumus, lai pierādītu, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva kādai indikācijai.

CHMP atzinums

Izskatot PRAC ieteikumu, CHMP piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.