

Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

As fluoroquinolonas e as quinolonas (a seguir designadas «(fluoro)quinolonas») são uma classe de agentes antibacterianos sintéticos utilizados na prática clínica desde 1961. As primeiras substâncias desta classe (a começar pelo ácido nalidíxico) não são fluoradas, possuem um espectro de atividade limitado contra as bactérias Gram-negativas e foram, em geral, substituídas na prática clínica por antibióticos mais recentes. As substâncias mais recentes (a começar pela norfloxacin) possuem um espectro de atividade mais amplo e são fluoradas no carbono C-6 da sua estrutura anelar de base, sendo, por isso, designadas fluoroquinolonas. Estas substâncias inibem a síntese do ADN bacteriano através da ligação às enzimas topoisomerase intracelulares e da formação de complexos fármaco-enzimas--ADN.

Este procedimento de consulta em matéria de farmacovigilância centra-se na revisão do impacto das reações adversas medicamentosas (RAM) conhecidas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm quinolonas e fluoroquinolonas destinados a uso sistémico e por inalação, bem como na necessidade de adoção de medidas adequadas de minimização dos riscos.

Embora estas RAM já estejam incluídas na informação do medicamento dos medicamentos à base de quinolonas e fluoroquinolonas existentes na UE, a sua gravidade e persistência não foram ainda avaliadas de forma sistemática na UE.

O PRAC adotou uma recomendação, em 16 de outubro de 2018, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados sobre as RAM de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis dos medicamentos que contêm (fluoro)quinolonas. Esses dados incluíam as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, bem como os resultados das consultas junto do Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas. Para além disso, o PRAC teve em consideração os pareceres de organizações de doentes, de doentes, famílias e cuidadores, bem como de profissionais de saúde, numa audiência pública. O PRAC reviu também todos os dados apresentados por diferentes partes interessadas antes e depois da referida audiência pública.

A avaliação dos dados espontâneos de pós-comercialização e da literatura, juntamente com a avaliação das informações clínicas e não-clínicas disponíveis relacionadas com os possíveis mecanismos subjacentes às RAM de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, forneceram provas suficientes para sustentar uma relação causal entre as (fluoro)quinolonas e as RAM potencialmente incapacitantes.

Os fatores de risco associados à ocorrência das RAM avaliadas continuam a ser uma das principais incertezas, devendo ser efetuada uma análise mais aprofundada dos mesmos. As partes interessadas relevantes, nomeadamente instituições académicas e titulares de AIM, são incentivadas a realizar estudos mais aprofundados que permitam obter uma melhor caracterização dessas reações adversas medicamentosas incapacitantes. Tais estudos devem centrar-se nas atuais lacunas e incertezas ao nível do conhecimento, incluindo, entre outros, os fatores de risco associados a essas RAM específicas, os tratamentos para as RAM, a identificação de biomarcadores para prever essas RAM e os mecanismos de ação subjacentes que possam causar as respetivas reações.

As (fluoro)quinolonas foram aprovadas na UE para uma série de indicações - mais de uma centena de indicações de diferentes granularidades. Para efeitos da presente revisão, as indicações são agrupadas por designação/cobertura, tendo em conta todos os dados disponíveis, em particular o impacto das reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis na relação benefício-risco dessas indicações:

- Categoria 1: a natureza recentemente identificada dos problemas de segurança não altera substancialmente a relação benefício-risco existente, não se justificando qualquer alteração da indicação.
- Categoria 2: o problema de segurança recentemente identificado obriga a uma restrição da utilização das (fluoro)quinolonas nessas indicações.
- Categoria 3: o problema de segurança recentemente identificado afeta negativamente a relação benefício-risco, pelo que essas indicações devem ser suprimidas.
- Categoria 4: as indicações são consideradas demasiado amplas face aos dados disponíveis e relacionados com algumas (sub)indicações mencionadas nas categorias 1, 2 ou 3 *supra*. Essas indicações devem ser alteradas. Outras indicações foram formuladas incorretamente em termos de terminologia médica. Devem ser suprimidas ou substituídas por terminologia médica mais exata.

Categoria 1: indicações sem alteração

Nas indicações da categoria 1, considera-se que o problema de segurança recentemente identificado (reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis) tem um impacto limitado na relação benefício-risco de todos os medicamentos que contêm quinolonas/fluoroquinolonas. A relação benefício-risco mantém-se positiva e a sua alteração incremental não justifica qualquer alteração da indicação.

Quadro 1 – Indicações da categoria 1: indicações sem alteração

Designação da indicação
Infeções complicadas do trato urinário/pielonefrite
Prostatite, epididimo-orquite
Uretrite e cervicite
Infeções do trato genital/ginecológicas
Infeções pulmonares crónicas causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em doentes adultos com fibrose quística
Infeções broncopulmonares na fibrose quística ou na bronquiectasia
Pneumonia adquirida na comunidade
Pneumonia causada por bactérias Gram-negativas
Tuberculose
Sinusite crónica
Otite externa maligna
Otite média supurativa crónica
Infeções complicadas da pele e da estrutura da pele/Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles
Infeções gastrointestinais
Infeções ósseas e articulares
Infeções intra-abdominais
Profilaxia de infeções invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>
Exposição a antraz por inalação (profilaxia de pós-exposição e tratamento curativo)
Infeção em doentes imunocomprometidos

Relativamente às indicações abrangidas pela categoria 1, o PRAC considerou que os benefícios são superiores aos riscos, nomeadamente o risco identificado de ocorrência de reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis. Isto atendendo à gravidade das doenças visadas, às suas eventuais complicações graves, incluindo a prevenção de manifestações de lesões anatómicas ou funcionais irreversíveis, à distribuição tecidual favorável das (fluoro)quinolonas e à especificidade do agente patogénico abrangido pelo espectro microbiológico das (fluoro)quinolonas.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que essas indicações devem ser mantidas.

Contudo, no que respeita à pefloxacina, o PRAC considerou que algumas das indicações mencionadas no Quadro 1 devem ser restringidas como se segue:

- Sinusite crónica

A rinossinusite é um grupo de doenças que se caracterizam pela inflamação da mucosa do nariz e dos seios perinasais. A sinusite crónica é causada, principalmente, pelos seguintes agentes patogénicos: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaeróbios e *Chlamydia spp.* Considerando a reduzida suscetibilidade pneumocócica à pefloxacina e os potenciais riscos, o PRAC concluiu que a utilização de pefloxacina no tratamento de exacerbações agudas da sinusite crónica deve ser limitada aos doentes relativamente aos quais se considera inadequado utilizar outros agentes antibacterianos no tratamento destas infeções (opção de última linha).

- Infeções intra-abdominais

Considerando a insuficiente cobertura dos agentes patogénicos envolvidos nestas infeções, o PRAC concluiu que a utilização de pefloxacina deve ser limitada aos doentes relativamente aos quais se considera inadequado utilizar outros agentes antibacterianos no tratamento destas infeções (opção de última linha).

Além disso, no que concerne à pefloxacina, o PRAC considerou que algumas das indicações mencionadas no Quadro 1 devem ser suprimidas como se segue:

Pefloxacina

- Prostatite aguda e crónica, incluindo formas graves

A função da pefloxacina no tratamento da prostatite bacteriana é considerada como não demonstrada. No caso de agentes patogénicos atípicos sexualmente transmissíveis, como *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*, a atividade antimicrobiana da pefloxacina é reduzida (Gonzales e Henwood, 1989). Além disso, os dados disponíveis mostram uma atividade antimicrobiana reduzida da pefloxacina contra *Pseudomonas* (King e Phillips, 1986), não existindo quaisquer informações atualizadas sobre a suscetibilidade à pefloxacina, uma vez que o Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) não definiu os *breakpoints* clínicos para a pefloxacina (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Assim, desconhece-se a atual função da pefloxacina no tratamento da prostatite bacteriana e o seu benefício no tratamento destas infeções. Por conseguinte, a relação benefício-risco desta indicação é considerada negativa para a pefloxacina.

- Exacerbações das infecções broncopulmonares na fibrose quística

Em doentes com fibrose quística, o principal agente patogénico causador de infeções broncopulmonares é a *Pseudomonas aeruginosa*. A espécie *Streptococcus* apresenta apenas uma sensibilidade moderada à pefloxacina, com valores de CMI₉₀ entre 3,1 e 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). A atividade antimicrobiana reduzida da pefloxacina contra o agente patogénico específico da indicação exclui a sua utilização, dada a existência de um elevado risco de cobertura inadequada e de desenvolvimento de resistências. A atual função da pefloxacina no tratamento desta indicação é considerada como não estabelecida. Por conseguinte, a relação benefício-risco desta indicação é considerada negativa para a pefloxacina.

- Pielonefrite aguda não complicada

Os agentes patogénicos associados à pielonefrite consistem, principalmente, em *E. coli* (75 % a 95 %), com outras espécies ocasionais de enterobactérias, tais como *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*, e de estafilococos. Não estão disponíveis informações atualizadas (por exemplo, no que diz respeito à prevalência atual de resistência em enterobactérias e outras bactérias Gram-negativas) relativamente à atividade antimicrobiana da pefloxacina, uma vez que o EUCAST não definiu quaisquer *breakpoints* clínicos.

A atividade antimicrobiana da pefloxacina contra estirpes bacterianas relevantes para esta indicação é reduzida (Hoogkamp-Korstanje 1997). Além disso, a pefloxacina apresenta uma fraca excreção urinária (34 % da dose de pefloxacina, incluindo o seu metabolito ativo, a norfloxacina) (Naber 2001). Por conseguinte, a relação benefício-risco da utilização de pefloxacina nesta indicação é considerada negativa.

- Otite externa maligna

A otite externa maligna (OEM), também designada otite externa necrosante, é uma infeção bacteriana invasiva grave que envolve o canal auditivo externo e a base do crânio. Cerca de 95 % dos casos de OEM mencionados na literatura são atribuídos a *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo *et al.*, 2012). Saliente-se que a pefloxacina apresenta uma reduzida atividade antimicrobiana contra a *P. aeruginosa*, pelo que o seu benefício é muito limitado. Por conseguinte, a relação benefício-risco da utilização de pefloxacina nesta indicação é considerada negativa.

Categoria 2: indicações a restringir

Relativamente às indicações abrangidas pela categoria 2, a relação benefício-risco é afetada pelo problema de segurança supramencionado, tendo em consideração os benefícios das (fluoro)quinolonas nas doenças em causa e a gravidade limitada de algumas destas doenças, pelo que a utilização das (fluoro)quinolonas nestas indicações deve ser restringida.

Quadro 2 - Indicações da categoria 2

Designação da indicação
Cistite não complicada • Cistite aguda simples não complicada • Cistite aguda em mulheres • Cistite aguda simples não complicada em mulheres adultas pré-menopáusicas • Cistite recorrente em mulheres • Infecção aguda não complicada do trato urinário inferior (cistite simples)
Exacerbação aguda da DPOC, incluindo bronquite crónica • Exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crónica, incluindo bronquite crónica • Exacerbações agudas da bronquite crónica • Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica
Sinusite bacteriana aguda • Sinusite aguda • Sinusite bacteriana aguda
Otite média aguda

Relativamente a estas indicações, os medicamentos que contêm (fluoro)quinolonas só devem ser utilizados nos casos em que se considere inadequado utilizar outros agentes antibacterianos habitualmente recomendados para o tratamento destas infeções.

A recomendação de restrição para tratamento de última linha baseia-se no seguinte:

Cistite não complicada

Com base na análise dos dados científicos disponíveis, os casos de cistite não complicada foram frequentemente descritos como autolimitados. O recente estudo de Gágyor *et al.* (2015) mostrou que dois terços das mulheres com infeção não complicada do trato urinário tratadas com ibuprofeno recuperaram sem a utilização de antibióticos. No entanto, a ausência do alívio dos sintomas e o risco de complicações (designadamente pielonefrite) foram mais elevados no grupo tratado com outros medicamentos que não antibióticos. As normas orientadoras europeias revistas não contemplam uma opção de tratamento de infeções do trato urinário sem recurso a agentes antibacterianos. A utilização inadequada de (fluoro)quinolonas está associada ao rápido aumento da resistência bacteriana a estes agentes (Committee on Infectious Diseases, 2006; Murray e Baltimore, 2007).

A cistite não complicada é considerada como uma indicação não grave e não potencialmente fatal, cujo potencial risco é superior ao benefício quando se utilizam (fluoro)quinolonas como tratamento de primeira linha. Por conseguinte, a relação benefício-risco na cistite não complicada é considerada alterada e as (fluoro)quinolonas só devem ser utilizadas em doentes sem opções de tratamento alternativas.

Exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC) e DPOC

Tendo em conta os dados relativos à eficácia, o risco de desenvolvimento de resistências e o perfil de risco das (fluoro)quinolonas, bem como o novo risco de RAM de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, concluiu-se que a relação benefício-risco se mantém inalterada apenas nos episódios graves de EABC e DPOC ou nos casos em que outras opções terapêuticas não são eficazes nem toleráveis. A utilização de (fluoro)quinolonas não é justificada em episódios ligeiros a moderados com opções de tratamento alternativas.

Globalmente, a relação benefício-risco na exacerbação aguda da bronquite crónica e da DPOC é considerada positiva apenas em doentes sem opções de tratamento alternativas.

Rinossinusite bacteriana aguda (RBA)

No geral, a RBA é uma infecção não grave associada a elevadas taxas de cura espontânea (90 %). Cerca de 80 % dos casos clínicos de rinossinusite são de origem viral e apenas uma percentagem negligenciável desses casos (ou seja, 0,5-2 %) evolui para infecção bacteriana (Gwaltney, 1996).

No que se refere à elevada taxa de sucesso nos doentes tratados com placebo e à gravidade ligeira da sinusite na maioria dos casos, o benefício dos antibióticos deve ser cuidadosamente ponderado face à ocorrência de reações adversas medicamentosas e ao potencial risco de seleção para resistência.

Por conseguinte, tendo em consideração o risco relacionado com a utilização de (fluoro)quinolonas, incluindo o risco de RAM graves de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, as (fluoro)quinolonas só devem ser utilizadas nos casos em que se considere inadequado utilizar agentes antibacterianos habitualmente recomendados para o tratamento inicial de infeções por RBA.

Otite média aguda (OMA)

A OMA é considerada uma doença multifatorial e polimicrobiana que ocorre, geralmente, como uma complicação da infecção viral do trato respiratório superior (Marom *et al.*, 2012). Sendo uma das doenças pediátricas mais comuns, a OMA, com uma taxa de cura espontânea superior a 80 %, pode ser considerada uma infecção não grave e, na maioria dos casos, autolimitada. A terapêutica com (fluoro)quinolonas pode ser benéfica em doentes com casos recorrentes e/ou não responsivos de OMA causados pelos agentes etiológicos multirresistentes, em que outros antibióticos convencionais são suscetíveis de ser ineficazes.

Por conseguinte, tendo em consideração o risco relacionado com a utilização de (fluoro)quinolonas, incluindo o risco de RAM de longa duração, incapacitantes ou potencialmente irreversíveis, a relação benefício-risco global na otite média (aguda) foi alterada, e as (fluoro)quinolonas devem ser utilizadas apenas em doentes sem opções de tratamento alternativas.

Categoria 3: supressão de indicações

Considera-se que as indicações abrangidas pela categoria 3 apresentam uma relação benefício-risco negativa, tendo em consideração a questão de segurança supramencionada e os benefícios limitados das (fluoro)quinolonas nas doenças em causa.

Quadro 3 - Indicações da categoria 3

Designação da indicação
Faringite-amigdalite • Faringite • Amigdalite
Laringite
Bronquite aguda
Profilaxia da diarreia do viajante • Profilaxia da gastroenterite infecciosa (diarreia do viajante) • Prevenção da diarreia do viajante

Designação da indicação
Preparações pré-operatórias para a otite crónica colesteatomatosa e otite crónica que se propaga ao osso
Septicemia
Descontaminação seletiva do trato gastrointestinal em doentes imunocomprometidos
Prevenção de exacerbações em mulheres com infeções recorrentes do trato urinário • Profilaxia de infeções urinárias frequentes e recorrentes • Profilaxia a longo prazo de infeções urinárias recorrentes • Profilaxia de infeções frequentes e recorrentes do trato urinário • Prevenção de infeções sistémicas do trato urinário • Profilaxia de infeções sistémicas do trato urinário
Prevenção de infeções em cirurgias • Profilaxia após cirurgias ou intervenções no sistema urogenital - o Profilaxia após cirurgias ou intervenções no sistema urogenital - o Profilaxia de infeções urinárias recorrentes na sequência de cirurgia transuretral ou de biópsia transretal da próstata
Infeções vaginais
Meningite
Infeção do líquido cefalorraquidiano
Endocardite
Pneumonia nosocomial
Otite externa

Relativamente a estas indicações, a recomendação para a supressão da indicação baseia-se no seguinte:

Faringite-amigdalite

Com base nos dados disponíveis, cerca de 90 % dos casos de faringite e 70 % dos casos de amigdalite em adultos e crianças são de origem viral (Zoorob *et al.*, 2012). Relativamente aos casos de faringite de origem bacteriana, o agente patogénico mais comum causador da faringite aguda bacteriana é o *Streptococcus pyogenes*.

As (fluoro)quinolonas não cobrem suficientemente o espectro dos agentes patogénicos habitualmente identificados em doentes com faringite e/ou amigdalite. Além disso, deve ser tida em conta a crescente resistência às (fluoro)quinolonas e a possibilidade de RAM incapacitantes nesta doença que, na maioria dos casos, não é grave. Por conseguinte, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na faringite e/ou amigdalite de origem bacteriana é considerada negativa.

Laringite

A laringite infecciosa é, na maioria dos casos, uma doença viral autolimitada (causada pelo vírus parainfluenza, os rinovírus, o vírus da gripe e o adenovírus) que não responde à terapêutica com antibióticos (Higgins, 1974). Tendo em conta a etiologia viral predominante da laringite, a sua natureza maioritariamente autolimitada, a crescente resistência dos microrganismos comuns às (fluoro)quinolonas e o risco identificado de ocorrência de reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na laringite é considerada negativa.

Bronquite aguda

Regra geral, a maioria das infeções brônquicas é de origem viral. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* foram isolados a partir de amostras de expectoração de até 45 % dos doentes com bronquite aguda (Macfarlane *et al.*, 1993), mas torna-se difícil distinguir a sua função devido à potencial colonização orofaríngea em indivíduos saudáveis (Laurenzi *et al.*, 1961; Smith e Lockwood, 1986).

De acordo com os dados atuais e em conformidade com as normas orientadoras europeias (Woodhead *et al.*, 2005, 2011), existe um benefício modesto na utilização de antibióticos para a bronquite aguda em indivíduos saudáveis.

Tendo em conta a etiologia frequentemente viral da bronquite aguda, a sua natureza maioritariamente autolimitada, a crescente resistência dos microrganismos comuns às (fluoro)quinolonas e o potencial risco de RAM incapacitantes, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na bronquite aguda é considerada negativa.

Profilaxia da diarreia do viajante

A maioria dos casos de diarreia do viajante é autolimitada e resolve-se espontaneamente no espaço de 3 a 5 dias. A profilaxia com antibióticos não é recomendada para a maioria dos viajantes (CDC, 2017; Hill *et al.*, 2006; Public Health Agency of Canada, 2015; Riddle *et al.*, 2016). Com base na avaliação das normas orientadoras e dos documentos de posição disponíveis, a profilaxia da diarreia do viajante deve limitar-se apenas aos viajantes de alto risco e de curta duração.

Com base na crescente resistência dos microrganismos patogénicos às (fluoro)quinolonas, a associação de (fluoro)quinolonas com diarreia associada à *C. difficile*, os seus outros riscos conhecidos, além do risco de RAM raras, persistentes e incapacitantes, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na profilaxia da diarreia do viajante é considerada negativa.

Preparações pré-operatórias para a otite crónica colesteatomatosa e otite crónica que se propaga ao osso

No geral, o benefício da profilaxia sistémica com antibióticos na cirurgia otológica limpa-contaminada, não está, atualmente, suficientemente fundamentado e o seu benefício face aos antibióticos tópicos não está comprovado. Na profilaxia cirúrgica, devem ser sistematicamente tidos em conta os problemas relacionados com a utilização de (fluoro)quinolonas, incluindo o desenvolvimento e a propagação de agentes patogénicos resistentes e a ocorrência de reações adversas medicamentosas causadas por (fluoro)quinolonas, incluindo o risco de RAM potencialmente incapacitantes. Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas em preparações pré-operatórias para a otite crónica colesteatomatosa e a otite crónica que se propaga ao osso é negativa.

Septicemia

A septicemia é uma doença grave, potencialmente fatal e de elevada mortalidade. Em termos gerais, a septicemia é uma condição não específica e, geralmente, secundária (uma consequência) de uma primo-infecção. A terapêutica deve ser dirigida para a infecção primária e ter em conta as características farmacocinéticas/farmacodinâmicas do tratamento e o local da infecção. Por conseguinte, a septicemia não é aceitável como indicação isolada, de acordo com a nota de orientação CPMP/EWP/558/95 rev 2. Por esse motivo, a indicação de septicemia deve ser suprimida.

A relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na septicemia é considerada negativa e a indicação deve ser suprimida.

Descontaminação seletiva do trato gastrointestinal em doentes imunocomprometidos

Relativamente à indicação «Descontaminação seletiva do trato gastrointestinal em doentes imunocomprometidos», o benefício da utilização de (fluoro)quinolonas é extremamente limitado. Com efeito, o PRAC não identificou qualquer evidência sólida sobre a eficácia da utilização de (fluoro)quinolonas nesta indicação. Com base na ausência de provas científicas sobre a eficácia e na recomendação do IDWP, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na «Descontaminação seletiva do trato gastrointestinal em doentes imunocomprometidos» é considerada negativa.

Prevenção de exacerbações em mulheres com infeções recorrentes do trato urinário

As infeções recorrentes do trato urinário são habituais nas mulheres jovens saudáveis, apesar de estas apresentarem, geralmente, tratos urinários anatómica e fisiologicamente normais (Hooton, 2001).

De acordo com a norma orientadora da Associação Europeia de Urologia (EAU) (Bonkat *et al.*, 2017), a prevenção de infeções recorrentes do trato urinário não complicadas inclui a aconselhamento e modificações comportamentais. A profilaxia antimicrobiana só pode ser administrada após o aconselhamento e o incentivo à modificação comportamental, assim como tratamentos não antimicrobianos, terem falhado. Tendo em conta o risco de RAM de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na prevenção de exacerbações em mulheres com infeções recorrentes do trato urinário é considerada negativa.

Prevenção de infeções em cirurgias

Os antibióticos de espectro alargado não devem ser utilizados na profilaxia peri-operatória ou apenas devem ser utilizados com precaução em casos muito concretos (normas orientadoras da Associação Europeia de Urologia (EAU) de 2015 sobre infeções urológicas). O agente utilizado na profilaxia peri-operatória não deve, preferencialmente, ser o agente eventualmente necessário para o tratamento de infeções. Além disso, os mesmos padrões de resistência à pefloxacina são partilhados com outras quinolonas, tornando a pefloxacina inadequada para utilização na profilaxia peri-operatória. Considerando o padrão de elevada resistência à pefloxacina, o possível desenvolvimento de resistência cruzada a outras quinolonas e o risco recentemente reconhecido de efeitos adversos de longa duração e potencialmente incapacitantes, os riscos da utilização da pefloxacina são superiores aos seus benefícios. Por conseguinte, os riscos são superiores aos benefícios nesta indicação, que al deve ser suprimida.

Infeções vaginais

Os estreptococos do grupo B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, são os organismos mais frequentemente associados à vaginite aeróbica (Rampersaud *et al.*, 2012). A vaginite aeróbica requer um tratamento baseado em resultados de microscopia, e um tratamento local combinado com qualquer um dos seguintes produtos pode produzir os melhores resultados: antibiótico

(componente infeccioso), esteroides (componente inflamatório) e/ou estrogénio (componente atrófico). Nos casos em que *Candida* está presente em microscopia ou cultura, os antifúngicos devem ser experimentados em primeiro lugar, de modo a verificar a eventual necessidade de outro tratamento. A lavagem vaginal com iodo de povidona pode proporcionar um alívio rápido dos sintomas, mas não proporciona uma cura a longo prazo das cargas bacterianas. Os antibióticos locais mais adequados são, preferencialmente, não absorvidos e de largo espectro, abrangendo, especialmente, os aeróbios Gram-positivos e Gram-negativos entéricos, como a canamicina. As colonizações com estes aeróbios são frequentes, mas as infeções inflamatórias são raras, pelo que é desaconselhada a utilização de antibióticos orais em mulheres com vaginite aeróbica (Donders *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

As (fluoro)quinolonas são, por vezes, recomendadas no tratamento inicial de casos graves e/ou complicados de vaginite aeróbica (ou seja, para o controlo dos sintomas agudos em casos graves, tais como vaginite estafilocócica ou estreptocócica macular). Com base nos dados relativos à eficácia, na atual norma de orientação terapêutica e nos riscos conhecidos relacionados com a utilização de (fluoro)quinolonas, incluindo RAM incapacitantes, o PRAC considerou que a relação benefício-risco da utilização de (fluoro)quinolonas na vaginite é negativa.

Meningite

Na UE, a pefloxacina é autorizada exclusivamente para a meningite. As (fluoro)quinolonas não foram objeto de um estudo aprofundado para o tratamento da meningite bacteriana aguda, não sendo possível determinar a sua eficácia devido à escassa informação sobre a utilização da pefloxacina em doentes com meningite.

Considerando a cobertura potencialmente insuficiente de agentes patogénicos responsáveis pela meningite pela pefloxacina, bem como os riscos associados ao tratamento inadequado da meningite, a relação benefício-risco global desta indicação é considerada negativa, pelo que a indicação deve ser suprimida.

Infeção do líquido cefalorraquidiano

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia neste cenário clínico. Além disso, do ponto de vista médico, o PRAC considera incorreta a utilização do termo «*Infeção do líquido cefalorraquidiano*». Por conseguinte, a relação benefício-risco é negativa e a indicação deve ser suprimida.

Endocardite

Na UE, a pefloxacina está aprovada exclusivamente para a endocardite. A endocardite infecciosa é uma doença grave, potencialmente fatal e de elevada mortalidade. Os microrganismos típicos que podem causar endocardite infecciosa incluem *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, o grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* ou enterococos. Após análise dos dados disponíveis, baseados principalmente em modelos animais (Giamarellou H *et al.*, 1989), não foi possível determinar a eficácia da pefloxacina.

Considerando a cobertura potencialmente insuficiente de agentes patogénicos responsáveis pela endocardite pela pefloxacina, bem como os riscos associados ao tratamento inadequado da endocardite, a relação benefício-risco desta indicação é considerada negativa.

Pneumonia nosocomial

A reduzida atividade antimicrobiana da pefloxacina na *Pseudomonas aeruginosa* exclui a sua utilização na pneumonia nosocomial, em que a *P. aeruginosa* é um agente patogénico frequente. Além disso, a atividade da ofloxacina contra agentes patogénicos relevantes é demasiado limitada para justificar a sua utilização na pneumonia nosocomial. Nestas infeções, é exetável uma evolução complicada e um

nível elevado de agentes patogénicos resistentes. Por conseguinte, a relação benefício-risco global para esta indicação é considerada negativa.

Otite externa

A otite externa aguda é uma celulite da pele e da hipoderme do canal auditivo, com inflamação aguda e edema variável. Na maioria dos casos, a otite externa é causada por infeções bacterianas (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014). No entanto, também devem ser considerados outros agentes causadores, tais como infeções fúngicas ou processos dermatológicos não infecciosos. No caso da otite externa bacteriana, os principais agentes patogénicos responsáveis são a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*, que ocorrem frequentemente sob a forma de infeção polimicrobiana (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Não obstante a confirmação da eficácia da terapêutica antibacteriana tópica em ensaios clínicos, a utilização de terapêutica sistémica é questionável (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) e deve limitar-se à otite externa persistente ou à propagação local ou sistémica da infeção (Sander 2001). Tendo em conta o que precede, a relação benefício-risco desta indicação é considerada negativa.

Categoria 4: reformulação da redação das indicações com base nos conhecimentos médicos atuais

As indicações incluídas nesta categoria são alteradas (ver anexo III), pelas seguintes razões:

- (1) são demasiado amplas e abarcam demasiadas entidades médicas em termos de dados científicos disponíveis referentes à avaliação do benefício/risco das (fluoro)quinolonas, tendo em conta a *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* (CPMP/EWP/558/95 rev 2) e as (sub)indicações mencionadas nas categorias 1, 2 ou 3 *supra*. Por conseguinte, estas indicações gerais devem ser alteradas.
- (2) a terminologia está incorreta do ponto de vista médico.

Quadro 4 - Indicações da categoria 4 consideradas demasiado amplas

Designação da indicação
Infeções dos rins, do trato urinário e dos órgãos genitais
Infeção do trato urinário
Infeções respiratórias
Pneumonia
Infeções otorrinolaringológicas
Infeções da pele e dos tecidos moles
Infeções do trato genital
Infeções ginecológicas

Quadro 5 - Reformulação da redação das indicações da categoria 4 para a terminologia médica mais exata

Indicação
Infeção do aparelho digestivo e dos canais biliares
Prevenção de infeções em cirurgias
Profilaxia de infeções sistémicas do trato urinário
Prevenção de infeções sistémicas do trato urinário

No anexo III do parecer do CHMP são apresentados pormenores sobre as alterações/a reformulação das indicações da categoria 4 mencionadas nos Quadros 4 e 5 *supra*.

Além das alterações às indicações supramencionadas, o PRAC recomendou outras alterações à informação do medicamento, incluindo advertências e precauções de utilização adicionais relacionadas com as reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis.

O PRAC recomendou igualmente a suspensão das quinolonas seguintes: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina e flumequina. A relação benefício-risco de quatro substâncias (ácido pipemídico, ácido nalidíxico, flumequina e cinoxacina) é considerada negativa. Com efeito, devido à sua estrutura química e ao seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético (gama muito estreita de atividade antibacteriana, concentrações inibitórias mínimas elevadas), o seu benefício é limitado com base nos dados atualmente disponíveis. Saliente-se também que estas substâncias não são mencionadas em quaisquer normas de orientação clínicas e que o seu lugar no arsenal terapêutico de infeções urinárias/genitais/gastrointestinais já não se justifica. Tendo em conta o benefício limitado e o risco global associado à utilização destes medicamentos, incluindo o risco de reações prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, a relação benefício-risco destes medicamentos é negativa. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar provas científicas adequadas que demonstrem uma relação benefício-risco positiva destes medicamentos. Os titulares da AIM devem justificar a recomendação de dosagem e ter em conta dados adequados de farmacocinética/farmacodinâmica para fundamentar a indicação.

Foram acordados os elementos principais de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, bem como com os calendários para a sua distribuição.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância de medicamentos que contêm substâncias relacionadas com quinolonas e fluoroquinolonas para uso sistémico e por inalação.
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados sobre as RAM de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis dos medicamentos que contêm quinolonas e fluoroquinolonas. Esses dados incluíam as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, bem como os resultados das consultas junto do Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas. Além disso, o PRAC teve em consideração os pareceres das organizações de doentes, de doentes, famílias e cuidadores, bem como de profissionais de saúde numa audiência pública. O PRAC reviu também todos os dados apresentados por diferentes partes interessadas antes e depois da audiência pública.

- O PRAC concluiu que algumas das reações adversas medicamentosas graves associadas à utilização de quinolonas e fluoroquinolonas podem, muito raramente, ser de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis e que estes riscos são um efeito de classe.
- O PRAC concluiu que, em doentes com uma infeção grave suscetível a estes antibióticos, as fluoroquinolonas continuam a ser uma opção terapêutica importante apesar do risco muito raro de reações adversas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis.
- O PRAC concluiu que, no caso de infeções mais ligeiras, devem ser consideradas outras opções de tratamento. Por conseguinte, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas como tratamento de última linha em doentes relativamente aos quais opções terapêuticas não sejam eficazes nem toleráveis.
- O PRAC concluiu igualmente que, no caso de infeções ligeiras e/ou autolimitadas, o benefício do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas não é superior ao risco global associado à utilização destes medicamentos, incluindo o risco grave de reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis.
- Consequentemente, o PRAC recomendou a suspensão dos medicamentos que contêm ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina e flumequina, uma vez que a sua relação benefício-risco não é positiva para nenhuma das indicações. Para levantar a suspensão, o titular da AIM deve apresentar provas científicas adequadas que demonstrem uma relação benefício-risco positiva do medicamento.
- Além disso, o PRAC recomendou alterações à informação do medicamento, incluindo a indicação e advertências e precauções de utilização adicionais relacionadas com as reações adversas medicamentosas de longa duração, incapacitantes e potencialmente irreversíveis.
- Foram acordados os elementos principais de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, assim como os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm as fluoroquinolonas pefloxacina, lomefloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, prulifloxacina e rufloxacina se mantém favorável, sem prejuízo das alterações à informação do medicamento acordadas e de outras medidas de minimização dos riscos.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de pefloxacina, lomefloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, prulifloxacina e rufloxacina.

O PRAC concluiu igualmente que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm as quinolonas ácido nalidíxico, ácido pipemídico, cinoxacina e flumequina deixou de ser favorável e que estes medicamentos devem ser suspensos. Para levantar a suspensão, o PRAC recomendou que titular da AIM apresente provas científicas adequadas que demonstrem uma relação benefício-risco positiva do medicamento em qualquer indicação.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.