

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Fluorochinolonele și chinolonele [numite în continuare „(fluoro)chinolone”] sunt o clasă de agenți antibacterieni de sinteză care se utilizează în practica clinică din 1961. Primele substanțe din această clasă (începând cu acidul nalidixic) nu sunt fluorurate, au un spectru de activitate foarte îngust împotriva bacteriilor gram-negative și au fost înlocuite, în general, în practica clinică cu antibiotice mai recente. Cele mai noi (începând cu norfloxacină) au un spectru de activitate din ce în ce mai larg; acestea sunt fluorurate la atomul de carbon C-6 din structura inelului de bază, fiind astfel numite fluorochinolone. Aceste substanțe inhibă sinteza AND-ului bacterian prin legarea de enzimele intracelulare numite topoizomeraze și formarea de complecși medicament-enzimă-ADN.

Această procedură de sesizare pentru farmacovigilență se concentrează pe evaluarea impactului reacțiilor adverse cunoscute a fi de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin chinolone și fluorochinolone pentru administrare sistemică și prin inhalare și pe necesitatea unor măsuri adecvate de reducere la minimum a riscurilor.

Cu toate că aceste reacții adverse sunt deja incluse în informațiile referitoare la medicament din UE pentru chinolone și fluorochinolone, severitatea și persistența acestor reacții adverse cunoscute nu a fost încă evaluată în mod sistematic în UE.

PRAC a adoptat o recomandare la 16 octombrie 2018, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate pentru medicamentele care conțin (fluoro)chinolone cu privire la reacțiile adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile. Aceasta a inclus răspunsurile prezentate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris, precum și rezultatele consultărilor cu grupul de lucru pentru boli infecțioase. În plus, PRAC a analizat opiniile organizațiilor de pacienți, ale pacienților, familiilor și îngrijitorilor, precum și opiniile profesioniștilor din domeniul sănătății în cadrul unei audieri publice. De asemenea, PRAC a analizat toate datele prezentate de diferite părți interesate, atât înainte, cât și după audierea publică.

Evaluarea datelor spontane ulterioare punerii pe piață și din literatura de specialitate împreună cu evaluarea informațiilor non-clinice și clinice disponibile cu privire la mecanismele subiacente ale reacțiilor adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial permanente au oferit suficiente dovezi pentru a susține relația cauzală între (fluoro)chinolone și reacțiile adverse potențial dizabilitante.

Factorii de risc asociați cu apariția reacțiilor adverse evaluate rămân una dintre principalele incertitudini și analiza acestora trebuie continuată printr-o investigație aprofundată. Părțile interesate relevante, inclusiv mediul academic și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, sunt încurajate să întreprindă cercetări aprofundate care să caracterizeze suplimentar aceste reacții adverse dizabilitante. Aceste cercetări trebuie să se concentreze asupra lacunelor și incertitudinilor din informațiile existente, inclusiv dar fără a se limita la factorii de risc asociați cu aceste reacții adverse specifice, la tratamente pentru reacțiile adverse, la identificarea posibilităților biomarkeri pentru anticiparea reacțiilor adverse și a mecanismelor de acțiune care ar putea duce la respectivele reacții.

(Fluoro)chinolonele au fost aprobate în UE pentru o gamă largă de indicații – peste o sută de indicații cu granularități diferite. În scopul prezentei evaluări, indicațiile sunt grupate în funcție de denumire/acoperire, ținând cont de toate datele disponibile, în special de impactul reacțiilor adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile asupra raportului beneficiu-risc al acestor indicații:

- Categoria 1: Natura motivelor de îngrijorare privind siguranța nou identificate nu modifică în mod substanțial raportul beneficiu-risc existent și nu justifică o modificare a indicației.
- Categoria 2: Motivul de îngrijorare nou identificat necesită o restricționare a utilizării (fluoro)chinolonei în aceste indicații.
- Categoria 3: Motivul de îngrijorare nou identificat modifică raportul beneficiu-risc la negativ și aceste indicații trebuie eliminate.
- Categoria 4: Indicațiile sunt considerate prea extinse ținând cont de datele disponibile și asociate cu unele indicații (secundare) menționate la categoriile 1, 2 sau 3 de mai sus. Aceste indicații vor fi modificate. S-a constatat că alte indicații sunt formulate incorect în termeni medicali. Acestea vor fi eliminate sau înlocuite folosind termeni medicali corecți.

Categoria 1: nicio modificare a indicațiilor

În indicațiile din categoria 1, se consideră că motivul de îngrijorare nou identificat (reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile) are un impact limitat asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin chinolone/fluorochinolone. Raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv și modificarea graduală a acestuia nu justifică nicio modificare a indicației.

Tabelul 1 – Indicații din categoria 1: nicio modificare a indicațiilor

Denumire indicație
Infecții complicate ale tractului urinar/pielonefrită
Prostatită, orhiepидidimită
Uretrită și cervicită
Infecții ginecologice/ale tractului genital
Infecții pulmonare cronice cauzate de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> la pacienții adulți cu fibroză chistică
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică sau în bronșectazie
Pneumonie comunitară
Pneumonie cauzată de bacterii gram-negative
Tuberculoză
Sinuzită cronică
Otită externă malignă
Otită medie supurată cronică
Infecții complicate ale pielii și structurilor cutanate/Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi
Infecții gastrointestinale
Infecții osoase și articulare
Infecții intraabdominale
Profilaxia infecțiilor invazive cauzate de <i>Neisseria meningitidis</i>
Antrax prin inhalare (profilaxie după expunere și tratament curativ)
Infecție la pacienții imunocompromiși

Pentru indicațiile care se încadrează la categoria 1, PRAC a considerat că beneficiile lor depășesc riscurile asociate, în special riscul identificat de apariție a reacțiilor adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile. Aceasta ține cont de severitatea bolilor vizate, posibilele complicații grave ale acestora, inclusiv prevenirea manifestării leziunilor anatomice sau funcționale ireversibile, distribuția tisulară favorabilă a (fluoro)chinolonei și specificitatea agenților patogeni acoperiți de spectrul microbiologic al (fluoro)chinolonei.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că aceste indicații trebuie menținute.

Cu toate acestea, pentru pefloxacină PRAC a considerat că unele dintre indicațiile menționate mai sus în tabelul 1 trebuie restricționate așa cum se arată mai jos:

- Sinuzită cronică

Rinosinuzita este un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamația mucoasei nasului și a sinusurilor paranazale. Sinuzita cronică este cauzată în principal de următorii agenți patogeni: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobi, și *Chlamydia spp.* Având în vedere sensibilitatea scăzută a pneumococilor la pefloxacină și riscurile potențiale, PRAC a concluzionat că utilizarea pefloxacinei în tratamentul exacerbarilor acute ale sinuzitei cronice trebuie restricționată la pacienții la care nu se consideră adecvată utilizarea altor agenți antibacterieni pentru tratarea acestor infecții (ultimă opțiune de tratament).

- Infecții intraabdominale

Având în vedere acoperirea insuficientă a agenților patogeni implicați în aceste infecții, PRAC concluzionează că utilizarea pefloxacinei trebuie restricționată la pacienții la care nu se consideră adecvată utilizarea altor agenți antibacterieni pentru tratarea acestor infecții (ultimă opțiune de tratament).

În plus, pentru pefloxacină PRAC a considerat că unele dintre indicațiile menționate mai sus în tabelul 1 trebuie eliminate așa cum se arată mai jos:

Pefloxacină

- Prostatită acută și cronică, inclusiv formele severe

Se consideră că rolul pefloxacinei în tratamentul prostatitei bacteriene nu a fost demonstrat. În cazul agenților patogeni atipici transmiși pe cale sexuală, cum ar fi *Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis* sau *Ureaplasma urealyticum*, activitatea antimicrobiană a pefloxacinei este scăzută (Gonzales și Henwood 1989). În afară de aceasta, datele disponibile indică o activitate antimicrobiană scăzută a pefloxacinei împotriva *Pseudomonas* (King și Phillips 1986) și nu sunt disponibile date actualizate privind sensibilitatea la pefloxacină, întrucât Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) nu a definit valorile critice pentru pefloxacină

(http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Astfel, rolul actual al pefloxacinei în gestionarea prostatitei bacteriene și beneficiul utilizării pefloxacinei pentru tratarea acestor infecții sunt necunoscute. Prin urmare, raportul beneficiu-risc al acestei indicații este considerat negativ pentru pefloxacină.

- Exacerbari ale infecțiilor bronhopulmonare în fibroza chistică

La pacienții cu fibroză chistică, agentul patogen predominant care cauzează infecții bronhopulmonare este *Pseudomonas aeruginosa*. Specia *Streptococcus* are doar o sensibilitate moderată la pefloxacină, cu valorile CMI₉₀ situate în intervalul 3,1-32 mg/l [Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. (Pefloxacin. O analiză a activității antibacteriene, proprietăților farmacocinetice și utilizării terapeutice.) Drugs. 1989;37(5):628-68]. Activitatea antimicrobiană scăzută a pefloxacinei împotriva agentului patogen din indicația specifică exclude utilizarea ei în această indicație întrucât există un risc mare de acoperire inadecvată și

de dezvoltare a rezistenței. Se consideră că rolul actual al pefloxacinei în tratamentul acestei indicații nu este stabilit. Prin urmare, raportul beneficiu-risc al acestei indicații este considerat negativ pentru pefloxacină.

- Pielonefrită acută necomplicată

Agenții patogeni asociați cu pielonefrita sunt în principal *E. coli* (75 %-95 %), ocazional cu alte specii de *Enterobacteriaceae*, cum ar fi *P. mirabilis* și *K. pneumoniae*, și de *Staphylococci*. Nu sunt disponibile date actualizate (de exemplu, în legătură cu prevalența actuală a rezistenței enterobacteriilor și a altor bacterii gram-negative) cu privire la activitatea antimicrobiană a pefloxacinei, întrucât EUCAST nu a definit valorile critice.

Activitatea antimicrobiană a pefloxacinei împotriva tulpinilor bacteriene relevante pentru această indicație este scăzută (Hoogkamp-Korstanje 1997). În plus, pefloxacina prezintă o excreție scăzută pe cale urinară (34 % din doza de pefloxacină, inclusiv a metabolitului său activ norfloxacină) (Naber 2001). Prin urmare, raportul beneficiu-risc la utilizarea pefloxacinei în această indicație este negativ.

- Otită externă malignă

Otita externă malignă, cunoscută și sub denumirea de otită externă necrozantă, este o infecție bacteriană invazivă severă care afectează canalul auditiv extern și baza craniului. Aproximativ 95 % din cazurile de otită externă malignă raportate în literatura de specialitate sunt atribuite *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Trebuie reținut că pefloxacina are o activitate antimicrobiană scăzută împotriva *P. aeruginosa* și, prin urmare, beneficiul este foarte limitat. Prin urmare, raportul beneficiu-risc la utilizarea pefloxacinei în această indicație este negativ.

Categoria 2: indicații care trebuie restricționate

Pentru indicațiile care se încadrează la categoria 2, raportul beneficiu-risc se consideră a fi afectat de motivul de îngrijorare menționat anterior, ținând cont de beneficiile (fluoro)chinolonelor în bolile vizate, precum și de severitatea limitată a unora dintre aceste afecțiuni, și, prin urmare, utilizarea în aceste indicații trebuie restricționată.

Tabelul 2 – Indicații din categoria 2

Denumire indicație
Cistită necomplicată • Cistită acută necomplicată, simplă • Cistită acută la femei • Cistită acută necomplicată, simplă, la femeile adulte în premenopauză • Cistită recurentă la femei • Infecție acută necomplicată a tractului urinar inferior (cistită simplă)
Exacerbare acută a BPOC, inclusiv a bronșitei cronice • Exacerbare acută a bronhopneumopatiei cronice obstructive, inclusiv a bronșitei cronice • Exacerbări acute ale bronșitei cronice • Exacerbarea bronhopneumopatiei cronice obstructive
Sinuzită bacteriană acută

• Sinuzită acută • Sinuzită bacteriană acută
Otită medie acută

Pentru aceste indicații, medicamentele care conțin (fluoro)chinolone trebuie utilizate numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea altor agenți antibacterieni care sunt recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul acestor infecții.

Recomandarea de restricționare ca ultimă opțiune de tratament se bazează pe cele de mai jos:

Cistită necomplicată

Pe baza evaluării datelor științifice disponibile, cazurile de cistită necomplicată au fost deseori descrise ca fiind autolimitante. Studiul recent realizat de Gágyor et al (2015) a demonstrat că două treimi din femeile cu infecție necomplicată a tractului urinar tratate cu ibuprofen și-au revenit la normal fără antibiotice. Cu toate acestea, s-a constatat că lipsa ameliorării simptomelor și riscul de complicații (în mod specific pielonefrită) au fost mai mari la grupul netratat cu antibiotice. Ghidurile europene revizuite nu discută o opțiune de terapie non-antibacteriană a infecțiilor tractului urinar. Utilizarea inadecvată a (fluoro)chinolonei este asociată cu creșterea rapidă a rezistenței bacteriene la acești agenți (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray și Baltimore 2007*).

Se consideră că cistita necomplicată constituie o indicație non-severă, care nu pune în pericol viața și pentru care riscul potențial depășește beneficiul atunci când se utilizează (fluoro)chinolone ca tratament de primă linie. Prin urmare, raportul beneficiu-risc în indicația cistită necomplicată se consideră a fi modificat și (fluoro)chinolonele trebuie utilizate numai la pacienții care nu au opțiuni de tratament alternative.

Exacerbarea acută a bronșitei cronice (EABC) și a BPOC

Având în vedere datele privind eficacitatea, riscul de dezvoltare a rezistenței și profilul de risc al (fluoro)chinolonei împreună cu noul risc de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile, se concluzionează că raportul beneficiu-risc este neschimbat doar pentru episoadele severe de EABC și BPOC sau când alte opțiuni terapeutice nu sunt eficace sau tolerabile. Utilizarea (fluoro)chinolonei nu se justifică pentru episoadele ușoare până la moderate cu opțiuni de tratament alternative.

În general, raportul beneficiu-risc pentru indicația exacerbare acută a bronșitei cronice și a BPOC este considerat pozitiv numai la pacienții care nu au opțiuni de tratament alternative.

Rinosinuzită bacteriană acută (SBA)

SBA este, în general, o infecție moderată asociată cu rate mari (90 %) de vindecare spontană. Aproximativ 80 % din cazurile de rinosinuzită care apar în practica clinică sunt de origine virală și doar o proporție neglijabilă din aceste cazuri (adică 0,5-2 %) evoluează la infecție bacteriană (*Gwaltney 1996*).

În ceea ce privește rata de succes ridicată la pacienții tratați cu placebo și severitatea moderată a sinuzitei în majoritatea cazurilor, beneficiul antibioticelor trebuie evaluat cu grijă în raport cu apariția reacțiilor adverse și a riscului potențial de selectare a rezistenței.

Prin urmare, având în vedere riscul asociat utilizării (fluoro)chinolonei, inclusiv riscul de reacții adverse grave de lungă durată, dizabilitante și potențial permanente, (fluoro)chinolonele trebuie utilizate numai atunci când nu se consideră adecvată utilizarea altor agenți antibacterieni care sunt recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al infecțiilor SBA.

Otită medie acută (OMA)

OMA este considerată ca fiind o boală multifactorială și polimicrobiană, care apare de obicei ca o complicație a infecției virale a căilor respiratorii superioare (Marom et al 2012). Fiind una dintre cele mai frecvente boli pediatrice, OMA împreună cu rata sa spontană de vindecare de peste 80 % poate fi considerată ca infecție non-gravă și, în majoritatea cazurilor, cu vindecare spontană. Terapia cu (fluoro)chinolone poate fi benefică la pacienții cu OMA recurentă și/sau cazurile de OMA fără răspuns cauzate de agenți etiologici multirezistenți atunci când este posibil ca alte antibiotice convenționale să fie ineficace.

Prin urmare, având în vedere riscul asociat cu utilizarea (fluoro)chinolonei, inclusiv riscul de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante sau potențial permanente, raportul general beneficiu-risc în indicația otită medie (acută) s-a modificat și trebuie utilizate numai la pacienții care nu au opțiuni de tratament alternative.

Categoria 3: stergerea indicațiilor

Indicațiile care se încadrează la categoria 3 se consideră că au raportul beneficiu-risc negativ, având în vedere motivul de îngrijorare privind siguranța menționat anterior și ținând cont de beneficiile limitate ale (fluoro)chinolonei în bolile respective.

Tabelul 3 – Indicații din categoria 3

Denumire indicație
Faringită-amigdalită • Faringită • Amigdalită
Laringită
Bronșită acută
Profilaxia diareei călătorului • Profilaxia gastroenteritei infecțioase (diareea călătorului) • Prevenirea diareei călătorului
Pregătiri preoperatorii pentru otita colestomatatoasă cronică și otita cronică cu răspândire în oase
Septicemie
Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal la pacienții cu sistemul imunitar compromis
Prevenirea exacerbărilor la femeile cu infecții recurente ale tractului urinar • Profilaxia infecțiilor urinare frecvente, recurente • Profilaxia pe termen lung a infecțiilor urinare recurente • Profilaxia infecțiilor tractului urinar care se repetă frecvent • Prevenirea infecțiilor sistemice ale tractului urinar • Profilaxia infecțiilor sistemice ale tractului urinar

Denumire indicație
Prevenirea infecțiilor în procedurile chirurgicale • Profilaxia după operații chirurgicale sau intervenții la sistemul urogenital - o profilaxia după operații chirurgicale sau intervenții la sistemul urogenital - o Profilaxia infecțiilor urinare recurente după operația chirurgicală transuretrală sau după biopsia prostatică transrectală
Infecții vaginale
Meningită
Infecția lichidului cefalorahidian
Endocardită
Pneumonie nosocomială
Otită externă

Pentru aceste indicații, recomandarea de eliminare a indicației se bazează pe cele de mai jos:

Faringită-amigdalită

Pe baza datelor disponibile, aproximativ 90 % din cazurile de faringită și 70 % din cazurile de amigdalită la adulți și copii sunt de origine virală (Zoorob et al 2012). Cât privește cazurile de faringită de etiologie bacteriană, cel mai frecvent agent patogen care cauzează faringita bacteriană acută este *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)chinolonele nu acoperă suficient spectrul de agenți patogeni care sunt identificați de obicei la pacienții cu faringită și/sau amigdalită. În plus, trebuie avută în vedere creșterea rezistenței la (fluoro)chinolone și posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse dizabilitante în această afecțiune în general non-gravă. Prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru utilizarea (fluoro)chinolonei în faringita și/sau amigdalita de origine bacteriană este considerat negativ.

Laringită

Laringita infecțioasă este în general o boală virală autolimitantă (cauzată de parainfluența, rinovirus, gripă și adenovirus) care nu răspunde la terapia cu antibiotice (Higgins, 1974). Având în vedere etiologia predominant virală a laringitei, faptul că în general este autolimitantă, creșterea rezistenței microorganismelor obișnuite la (fluoro)chinolone și riscul identificat de apariție a reacțiilor adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile, raportul beneficiu-risc pentru utilizarea (fluoro)chinolonei în laringită este considerat negativ.

Bronșită acută

În general, cele mai multe infecții bronșice sunt de origine virală. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catharralis* au fost izolate din probele de spută de la 45 % din pacienții cu bronșită acută (Macfarlane et al. 1993), dar rolul acestora este greu de caracterizat din cauza potențialei colonizări orofaringiene la persoanele sănătoase (Laurenzi et al. 1961; Smith și Lockwood 1986).

Potrivit dovezilor actuale și în conformitate cu ghidurile europene (Woodhead et al. 2005, 2011), există un beneficiu modest la utilizarea antibioticelor pentru bronșita acută la persoanele care altfel sunt sănătoase.

Având în vedere etiologia frecvent virală a bronșitei acute, faptul că în general este autolimitantă, creșterea rezistenței microorganismelor obișnuite la (fluoro)chinolone și riscul potențial de reacții adverse dizabilitante, raportul beneficiu-risc pentru utilizarea (fluoro)chinolonei în bronșita acută este considerat negativ.

Profilaxia diareii călătorului

Cele mai multe cazuri de diaree a călătorului sunt autolimitante și se remit spontan în decurs de 3-5 zile. Profilaxia cu antibiotice nu este recomandată pentru cei mai mulți călători (CDC 2017; Hill et al 2006; Agenția pentru sănătate publică din Canada 2015; Riddle et al 2016). Pe baza evaluării ghidurilor și a documentelor de poziție disponibile, profilaxia diareii călătorului trebuie limitată numai la călătorii cu risc mare și pe termen scurt.

Pe baza creșterii rezistenței microorganismelor patogene la (fluoro)chinolone, asocierea (fluoro)chinolonelor cu diareea asociată *C. difficile*, celelalte riscuri bine cunoscute ale acestora pe lângă riscul de reacții adverse rare, dar persistente și dizabilitante, raportul beneficiu-risc pentru (fluoro)chinolone în profilaxia diareii călătorului este considerat negativ.

Pregătiri preoperatorii pentru otita colesteatomatoasă cronică și otita cronică cu răspândire în oase

Beneficiul profilaxiei antibiotice sistemice în general în chirurgia urechii curate/contaminate nu este fundamentat suficient în prezent, iar beneficiul față de antibioticele topice nu este dovedit. Întotdeauna trebuie avute în vedere problemele asociate cu utilizarea (fluoro)chinolonelor în profilaxia din operațiile chirurgicale, inclusiv dezvoltarea și diseminarea agenților patogeni rezistenți și apariția reacțiilor adverse cauzate de (fluoro)chinolone, inclusiv riscul de reacții adverse potențial dizabilitante. După ce a luat în considerare cele de mai sus, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al (fluoro)chinolonelor în pregătirile preoperatorii pentru otita colesteatomatoasă cronică și otita cronică cu răspândire în oase este negativ.

Septicemie

Septicemia este o boală severă și care pune în pericol viața, fiind asociată cu o mortalitate ridicată. În general, septicemia este nespecifică și de obicei este o afecțiune secundară (o consecință) la o infecție primară. Terapia trebuie să fie ținută pe infecția primară ținând cont de caracteristicile farmacocinetice/farmacodinamice ale tratamentului și de locul infecției. Prin urmare, septicemia nu este acceptabilă ca indicație de sine stătătoare conform notei explicative (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Astfel, indicația septicemie trebuie eliminată.

Raportul beneficiu-risc pentru utilizarea (fluoro)chinolonei în septicemie așa cum s-a menționat este considerat negativ și indicația trebuie eliminată.

Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal la pacienții cu sistemul imunitar compromis

În ceea ce privește indicația „Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal la pacienții cu sistemul imunitar compromis”, beneficiul utilizării (fluoro)chinolonelor este extrem de limitat. Într-adevăr, PRAC nu a putut identifica nicio dovadă solidă privind eficacitatea utilizării (fluoro)chinolonei în această indicație. Pe baza lipsei de dovezi științifice privind eficacitatea și a recomandării IDWP, raportul beneficiu-risc pentru utilizarea (fluoro)chinolonei în „Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal la pacienții cu sistemul imunitar compromis” este considerat negativ.

Prevenirea exacerbarilor la femeile cu infecții recurente ale tractului urinar (ITU)

ITU recurente sunt frecvente în rândul femeilor tinere și sănătoase, chiar dacă în general tracturile urinare ale acestora sunt normale din punct de vedere anatomic și fiziologic (Hooton 2001).

Conform ghidului Asociației Europene de Urologie (European Association of Urology – EAU) (Bonkat et al 2017), prevenirea infecțiilor recurente ale tractului urinar include consiliere și modificări comportamentale. Profilaxia antimicrobiană poate fi administrată numai după ce s-a încercat consilierea și modificarea comportamentală și când măsurile care nu includ antimicrobiene nu au avut succes. Având în vedere riscul de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile, raportul beneficiu-risc al (fluoro)chinolonelor în indicația prevenirea exacerbarilor la femeile cu infecții recurente ale tractului urinar este considerat negativ.

Prevenirea infecțiilor în procedurile chirurgicale

Antibioticele cu spectru larg nu trebuie utilizate pentru profilaxia periprocedurală sau doar cu precauție în cazuri foarte selectiv [ghidurile din 2015 ale Asociației Europene de Urologie (EAU) privind infecțiile urologice]. În mod ideal, agentul utilizat pentru profilaxia periprocedurală nu trebuie să fie unul care poate fi necesar pentru tratarea infecțiilor. Pe lângă aceasta, aceleași modele de rezistență la pefloxacină sunt comune și altor chinolone, ceea ce face ca pefloxacina să nu fie adecvată pentru utilizarea în profilaxia periprocedurală. Având în vedere modelul de rezistență ridicată la pefloxacină, posibila dezvoltare a rezistenței încrucișate la alte chinolone, precum și noul risc recunoscut de reacții adverse cu efecte de lungă durată și potențial dizabilitante, riscurile utilizării pefloxacinei depășesc beneficiile asociate. Prin urmare, riscurile depășesc beneficiile asociate în această indicație și indicația trebuie eliminată.

Infecții vaginale

Streptococci din grupa B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus faecalis* sunt organisme cel mai frecvent asociate cu vaginita aerobă (Rampersaud et al 2012). Vaginita aerobă necesită un tratament bazat pe rezultatele obținute prin microscopie și un tratament local combinat cu oricare dintre următoarele poate duce la cele mai bune rezultate: antibiotic (componentă infecțioasă), steroizi (componentă inflamatorie) și/sau estrogen (componentă atrofică). În cazurile în care la microscopie sau în cultură este prezentă candida, trebuie încercate mai întâi antifungice pentru a vedea dacă celălalt tratament mai este necesar. Spălarea vaginală cu iodură de povidonă poate asigura o ameliorare rapidă a simptomelor, dar nu asigură tratarea pe termen lung a încărcăturilor bacteriene. Antibioticele locale cele mai adecvate sunt, de preferat, cele care nu se absorb și cu spectru larg, care acoperă în special bacteriile enterice gram-pozitive și gram-negative aerobe, precum kanamicina. Colonizările ulterioare sunt frecvente, dar infecția inflamatorie este rară, iar utilizarea antibioticelor orale la femeile cu vaginită aerobă este descurajată (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

Uneori, (fluoro)chinolonele sunt recomandate în tratamentul inițial al cazurilor grave și/sau complicate de vaginită aerobă (adică pentru a controla simptomele acute în cazurile severe, cum ar fi vaginita stafilococică sau vaginita streptococică maculară). Pe baza datelor privind eficacitatea, a ghidurilor de tratament actuale, a riscurilor cunoscute asociate cu utilizarea (fluoro)chinolonelor, inclusiv a reacțiilor adverse dizabilitante, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al (fluoro)chinolonelor în vaginită este negativ.

Meningită

În UE, indicația meningită este autorizată doar pentru pefloxacină. (Fluoro)chinolonele nu au fost studiate în detaliu pentru tratamentul meningitei bacteriene acute și, prin urmare, sunt disponibile doar puține date privind utilizarea pefloxacinei la pacienții cu meningită, care nu permit stabilirea eficacității.

Având în vedere acoperirea potențial insuficientă a agenților patogeni responsabili pentru meningită de către pefloxacină și riscurile asociate cu tratamentul inadecvat al meningitei, raportul general beneficiu-risc pentru această indicație este considerat negativ și, prin urmare, indicația trebuie eliminată.

Infecția lichidului cefalorahidian

Nu sunt disponibile date care să stabilească eficacitatea în acest context clinic. În plus, PRAC consideră că terminologia „*Infecția lichidului cefalorahidian*” este incorectă din punct de vedere medical. Prin urmare, raportul beneficiu-risc este negativ și indicația trebuie eliminată.

Endocardită

În UE, indicația endocardită este aprobată exclusiv pentru pefloxacină. Endocardita infecțioasă este o boală severă și care pune în pericol viața, fiind asociată cu o mortalitate ridicată. Printre microorganismele tipice care pot cauza endocardita infecțioasă se numără *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, grupul HACEK, *Staphylococcus aureus* sau *enterococci*. După evaluarea datelor disponibile, bazate în special pe modele experimentale la animale (Giamarellou H et al. 1989), eficacitatea pefloxacinei nu poate fi stabilită.

Având în vedere acoperirea potențial insuficientă a agenților patogeni responsabili pentru endocardită de către pefloxacină și riscurile asociate cu tratamentul inadecvat al endocarditei, raportul beneficiu-risc pentru această indicație este considerat negativ.

Pneumonie nosocomială

Activitatea antimicrobiană scăzută a pefloxacinei față de *Pseudomonas aeruginosa* elimină utilizarea acesteia în pneumonia nosocomială în care *P. aeruginosa* este un agent patogen frecvent. În plus, activitatea ofloxacinei împotriva agenților patogeni relevanți este prea limitată pentru a justifica utilizare acesteia în pneumonia nosocomială. În aceste infecții trebuie să se aștepte o evoluție complicată, precum și un nivel ridicat de agenți patogeni rezistenți. Prin urmare, raportul general beneficiu-risc pentru această indicație este considerat negativ.

Otită externă

Otita externă acută este o celulită a pielii și a țesutului subcutanat al canalului auditiv, asociată cu inflamație acută și edem variabil. În majoritatea cazurilor, otita externă este cauzată de o infecție bacteriană (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), cu toate acestea, trebuie avuți în vedere și alți agenți cauzatori, cum ar fi infecția fungică sau procese dermatologice de natură neinfecțioasă. În cazul otitei externe bacteriene, agenții patogeni cauzatori principali cei mai frecvenți sunt *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*, apărând deseori ca o infecție polimicrobiană (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Deși eficacitatea terapiei antibacteriene topice a fost confirmată în studii clinice, utilizarea terapiei sistemice este discutabilă (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) și trebuie limitată la otita externă persistentă sau la răspândirea locală sau sistemică a infecției (Sander 2001). Având în vedere cele de mai sus, raportul beneficiu-risc pentru această indicație este considerat negativ.

Categoria 4: reformularea indicațiilor în conformitate cu cunoștințele medicale actuale

Indicațiile din această categorie sunt modificate (consultați anexa III) întrucât acestea sunt:

- (1) fie prea extinse și includ prea multe entități medicale din punct de vedere al dovezilor științifice disponibile pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al (fluoro)chinolonei, ținând cont de *Ghidul privind evaluarea medicamentelor indicate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene*

(CPMP/EWP/558/95 rev 2), și asociate cu indicațiile (secundare) menționate la categoriile 1, 2 sau 3 de mai sus. Prin urmare, aceste indicații extinse trebuie modificate;

(2) fie terminologia este incorectă din punct de vedere medical.

Tabelul 4 – Indicații din categoria 4 care sunt considerate prea extinse

Denumire indicație
Infecții ale rinichilor, tractului urinar și organelor genitale
Infecție a tractului urinar
Infecții respiratorii
Pneumonie
Infecții ale urechii, nasului și gâtului
Infecții ale pielii și țesuturilor moi
Infecții ale tractului genital
Infecții ginecologice

Tabelul 5 – Indicații din categoria 4 care trebuie reformulate conform termenilor medicali corecți

Indicație
Infecția sistemului digestiv și a canalelor biliare
Prevenirea infecțiilor în procedurile chirurgicale
Profilaxia infecțiilor sistemice ale tractului urinar
Prevenirea infecțiilor sistemice ale tractului urinar

Detaliile modificărilor/reformulării indicațiilor din categoria 4 menționate în tabelele 4 și 5 de mai sus sunt prezentate în anexa III la avizul CHMP.

Pe lângă modificările indicațiilor menționate mai sus, PRAC a recomandat alte modificări ale informațiilor referitoare la medicament, inclusiv atenționări și precauții de utilizare suplimentare în legătură cu reacțiile adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile.

De asemenea, PRAC a recomandat suspendarea următoarelor produse care conțin chinolone: acid nalidixic, acid pipemidic, cinoxacină și flumechină. Raportul beneficiu-risc al celor patru substanțe (acid pipemidic, acid nalidixic, flumechină și cinoxacină) este considerat negativ. Într-adevăr, din cauza structurii chimice a acestora și a profilului farmacocinetic și farmacodinamic asociat (domeniu foarte îngust al activității antibacteriene, concentrații minime inhibitorii mari), pe baza datelor disponibile în prezent beneficiul acestora este limitat. S-a reținut și că aceste substanțe nu sunt menționate în niciun ghid clinic și că locul lor în arsenalul terapeutic pentru infecțiile urinare/genitale/gastrointestinale nu se mai justifică. Având în vedere beneficiul limitat și ținând cont de riscul general asociat utilizării acestor medicamente, inclusiv riscul de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile, raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente este negativ. Pentru ridicarea suspendării, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice adecvate pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să justifice recomandările privind doza și să considere date farmacocinetice/farmacodinamice adecvate în sprijinul indicației.

Au fost aprobate elemente-cheie pentru comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea temporală a distribuției.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât:

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, pentru medicamentele care conțin substanțe asociate cu chinolonele și fluorochinolonele pentru administrare sistemică și prin inhalare.
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate pentru medicamentele care conțin chinolone și fluorochinolone cu privire la reacțiile adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile. Aceasta a inclus răspunsurile prezentate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris, precum și rezultatele consultărilor cu grupul de lucru pentru boli infecțioase. În plus, PRAC a analizat opiniile organizațiilor de pacienți, ale pacienților, familiilor și îngrijitorilor, precum și opiniile profesioniștilor din domeniul sănătății în cadrul unei audieri publice. De asemenea, PRAC a analizat toate datele prezentate de diferite părți interesate, atât înainte, cât și după audierea publică.
- PRAC a concluzionat că unele dintre reacțiile adverse grave asociate cu utilizarea chinolonei și a fluorochinolonei ar putea foarte rar să fie de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile și că aceste riscuri reprezintă un efect de clasă.
- PRAC a concluzionat că, pentru pacienții cu infecții grave care sunt sensibile la aceste antibiotice, fluorochinolonele rămân o opțiune importantă de tratament în pofida riscului foarte rar de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile.
- PRAC a concluzionat că în cazul infecțiilor ușoare trebuie considerate alte opțiuni de tratament. Prin urmare, fluorochinolonele trebuie să fie rezervate ca tratament de ultimă linie la pacienții la care alte opțiuni terapeutice nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că în cazul infecțiilor ușoare și/sau autolimitante beneficiul tratamentului cu chinolone și cu fluorochinolone nu depășește riscul general asociat cu utilizarea acestor medicamente, inclusiv riscul grav de reacții adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile.
- În consecință, PRAC a recomandat suspendarea următoarelor medicamente care conțin chinolone: acid nalidixic, acid pipemidic, cinoxacină și flumechină, întrucât acestea nu au nicio indicație cu un raport beneficiu-risc pozitiv. Pentru ridicarea suspendării deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi științifice adecvate pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament.
- De asemenea, PRAC a recomandat modificări la informațiile referitoare la medicament, care să includă indicația și atenționări și precauții de utilizare suplimentare în legătură cu reacțiile adverse de lungă durată, dizabilitante și potențial ireversibile.
- Au fost aprobate elemente-cheie pentru comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu planificarea temporală a distribuției.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru următoarele medicamente care conțin fluorochinolone: pefloxacină, lomefloxacină, ciprofloxacină, levofloxacină, ofloxacină, moxifloxacină, norfloxacină, prulifloxacină, rufloxacină, rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor aprobate în informațiile referitoare la medicament și a luării altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru pefloxacină, lomefloxacină, ciprofloxacină, levofloxacină, ofloxacină, moxifloxacină, norfloxacină, prulifloxacină, rufloxacină.

De asemenea, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru următoarele medicamente care conțin chinolone: acid nalidixic, acid pipemidic, cinoxacină și flumechină, nu mai este favorabil și trebuie suspendate. Pentru ridicarea suspendării, PRAC a recomandat deținătorului autorizației de punere pe piață să prezinte dovezi științifice adecvate pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament în orice indicație.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.