

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Fluorokinoloni in kinoloni (v nadaljnjem besedilu: (fluoro)kinoloni) spadajo v razred sintetičnih protibakterijskih učinkovin, ki se v klinični praksi uporabljajo od leta 1961 dalje. Prve spojine v tem razredu (začenši z nalidiksno kislino) so nefluorirane, imajo le ozek spekter delovanja proti gramnegativnim bakterijam in so jih v klinični praksi na splošno nadomestili novejši antibiotiki. Novejše spojine (začenši z norfloksacinom) imajo vedno širši spekter delovanja; so fluorirane na ogljiku C-6 v strukturi osnovnega obroča, zato jih imenujemo fluorokinoloni. Te snovi zavirajo sintezo bakterijske DNK tako, da se vežejo na znotrajcelične encime topoizomerase in oblikujejo komplekse zdravilo-encim-DNK.

Farmakovigilančni napotitveni postopek se osredotoča na pregled vpliva znanih dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih nepopravljivih neželenih učinkov zdravila na razmerje med tveganji in koristmi zdravil za sistemsko in inhalacijsko uporabo, ki vsebujejo kinolone in fluorokinolone, ter potrebo po ustreznih ukrepih za zmanjšanje tveganja.

Čeprav so ti neželeni učinki že vključeni v informacije o zdravilu za kinolone in fluorokinolone v EU, resnost in trajanje znanih neželenih učinkov v EU še nista bila sistematično ovrednotena.

Odbor PRAC je 16. oktobra 2018 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Odbor PRAC je upošteval celotno količino podatkov, predloženih za zdravila s (fluoro)kinoloni, v zvezi z dolgotrajnimi, onesposobljajočimi in možnimi nepopravljivimi neželenimi učinki. To je vključevalo odzive, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter zaključke posvetovanj z delovno skupino s področja nalezljivih bolezni. Poleg tega je odbor upošteval tudi stališča organizacij bolnikov, bolnikov, družin in skrbnikov ter stališča zdravstvenih delavcev, izražena v javni obravnavi. Pregledal je tudi vse podatke, ki so jih predložile različne zainteresirane strani pred javnim zaslišanjem in po njem.

Vrednotenje spontanega podatkov in podatkov iz literature iz dejavnosti v obdobju trženja skupaj z oceno razpoložljivih nekliničnih in kliničnih informacij, povezanih z morebitnimi osnovnimi mehanizmi dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih trajnih neželenih učinkov, je zagotovilo dovolj dokazov za podporo vzročni zvezi med (fluoro)kinoloni in možnimi onesposobljajočimi neželenimi učinki.

Dejavniki tveganja, povezani s pojavom ovrednotenih neželenih učinkov, ostajajo ena od glavnih negotovosti, zato jih je treba podrobneje raziskati. Ustrezne zainteresirane strani, vključno z akademiki in imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, se spodbuja, da opravijo dodatne raziskave, ki bi še bolj opisale te onesposobljajoče neželene učinke zdravil. Raziskave bi se morale osredotočiti na trenutne vrzeli in negotovosti v znanju, med drugim tudi na dejavnike tveganja, povezane z navedenimi neželenimi učinki, zdravljenja neželenih učinkov, določitev morebitnih bioloških označevalcev za napovedovanje teh neželenih učinkov in temeljne mehanizme delovanja, ki vodijo do navedenih učinkov.

(Fluoro)kinoloni so bili odobreni v EU za različne indikacije: več kot sto indikacij, ki so različno podrobno opredeljene. Za namen tega pregleda so indikacije združene pod naslovi/krovnimi izrazi, ki upoštevajo vse razpoložljive podatke, zlasti vpliv dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih nepopravljivih neželenih učinkov zdravila na razmerje med tveganji in koristmi zadevnih indikacij.

- Kategorija 1: novo opredeljena narava zadržkov glede varnosti ne spreminja bistveno obstoječega razmerja med tveganji in koristmi, zato sprememba indikacije ni upravičena.
- Kategorija 2: novo ugotovljeni zadržek glede varnosti zahteva omejitve uporabe (fluoro)kinolona pri teh indikacijah.
- Kategorija 3: novo ugotovljeni zadržek glede varnosti spreminja razmerje med tveganji in koristmi v negativno, zato bodo te indikacije izbrisane.
- Kategorija 4: indikacije se štejejo za preširoke glede na razpoložljive dokaze in so povezane z nekaterimi (pod)indikacijami, navedenimi v zgornjih kategorijah 1, 2 ali 3. Te indikacije se spremenijo. Ugotovljeno je bilo, da so bile druge indikacije nepravilno opisane z vidika medicinskih izrazov. Indikacije se odstranijo ali nadomestijo z natančnimi medicinskimi izrazi.

Kategorija 1: brez sprememb indikacij

Za indikacije kategorije 1 se šteje, da ima novo ugotovljeni zadržek glede varnosti (dolgotrajni, onesposobljajoči in možni nepopravljivi neželeni učinek) omejen vpliv na razmerje med tveganji in koristmi pri vseh zdravilih, ki vsebujejo kinolone/fluorokinolone. Razmerje med tveganji in koristmi ostaja pozitivno, zato njegova naraščajoča sprememba ne upravičuje nobenih sprememb indikacij.

Preglednica 1 – indikacije kategorije 1: brez sprememb indikacij

Naslov indikacije
Zapletene okužbe sečil/pielonefritis
Prostatitis, epididimo-orhitis
Uretritis in cervicitis
Okužbe spolovil/rodil
Kronične okužbe pljuč zaradi bakterije <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pri odraslih bolnikih s cistično fibrozo
Bronhialne in pljučne okužbe pri cistični fibrozi ali bronhiektaziji
Zunajbolnišnične pljučnice
Pljučnica zaradi gramnegativnih bakterij
Tuberkuloza
Kronični sinuzitis
Maligno vnetje zunanjskega ušesa
Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
Zapletene okužbe kože in podkožja/zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
Okužbe prebavil
Okužbe kosti in sklepov
Okužbe v trebuhu
Profilaksa invazivnih okužb zaradi bakterije <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalacijski antraks (poekspozicijska profilaksa in kurativno zdravljenje)
Okužba pri imunsko oslabljenih bolnikih

Za indikacije, ki spadajo v kategorijo 1, je odbor PRAC menil, da njihova korist prevlada nad tveganji, zlasti ugotovljenim tveganjem za pojav dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih nepopravljivih neželenih učinkov zdravila. To velja z upoštevanjem resnosti ciljnih bolezni, možnih resnih zapletov, vključno s preprečevanjem pojavov nepopravljivih anatomskih ali funkcionalnih okvar, ugodne razporeditve (fluoro)kinolonov v tkivih in posebnosti patogenov, ki jih zajema mikrobiološki spekter (fluoro)kinolonov.

Zato je odbor PRAC sklenil, da je treba te indikacije ohraniti.

Hkrati je za pefloksacin menil, da je treba nekatere indikacije, navedene v preglednici 1, omejiti na naslednji način:

- Kronični sinuzitis (CRS)

Rinosinuzitis je skupina bolezni, za katera je značilno vnetje sluznice nosu in paranazalnih sinusov. Kronični sinuzitis v glavnem povzročajo naslednji bolezenski povzročitelji:

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobi in *Chlamydia spp.* Ob upoštevanju slabe občutljivosti pnevmokokov na pefloksacin in morebitnih tveganj je odbor PRAC zaključil, da je treba uporabo pefloksacina pri zdravljenju akutnih poslabšanj kroničnega sinuzitisa omejiti na bolnike, pri katerih se šteje, da je za zdravljenje okužbe neprimerno uporabljati druga protibakterijska zdravila (zdravilo zadnje izbire).

- Okužbe v trebuhu

Glede na nezadostno pokritost povzročiteljev, ki so vpleteni v te okužbe, je odbor PRAC zaključil, da je treba uporabo pefloksacina omejiti na bolnike, pri katerih se šteje, da je za zdravljenje teh okužb neprimerno uporabljati druga protibakterijska zdravila (zdravilo zadnje izbire).

Poleg tega je za pefloksacin menil, da je treba nekatere od zgoraj navedenih indikacij v preglednici 1 odstraniti, kot je navedeno spodaj:

Pefloksacin

- Akutni in kronični prostatitis, vključno s hudimi oblikami

Šteje se, da vloga pefloksacina pri zdravljenju bakterijskega prostatitisa ni dokazana. V primeru atipičnih spolno prenosljivih povzročiteljev, kot so *Mycoplasma hominis* in *Chlamydia trachomatis* ali *Ureaplasma urealyticum*, je protimikrobno delovanje pefloksacina slabo (Gonzales in Henwood, 1989). Razen tega razpoložljivi podatki kažejo na slabo protimikrobno delovanje pefloksacina proti rodu *Pseudomonas* (King in Phillips, 1986), na voljo pa tudi ni nobenih posodobljenih podatkov o občutljivosti za pefloksacin, saj Evropski odbor za preverjanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST) ni opredelil kliničnih mejnih koncentracij za pefloksacin

(http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Torej sta trenutna vloga pefloksacina za zdravljenje bakterijskega prostatitisa in korist uporabe pefloksacina za zdravljenje teh okužb neznani. Zato se razmerje med tveganji in koristmi pefloksacina pri tej indikaciji šteje za negativno.

- Poslabšanje bronhialnih in pljučnih okužb pri cistični fibrozi

Pri bolnikih s cistično fibrozo je prevladujoči povzročitelj bronhialnih in pljučnih okužb *bakterija Pseudomonas aeruginosa*. Vrste *Streptococcus* imajo zmerno občutljivost za pefloksacin, pri čemer znaša vrednost MIK90 od 3,1 do 32 mg/l (Gonzalez JP, Henwood JM (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. Pregled protibakterijske dejavnosti, farmakokinetičnih lastnosti in terapevtske uporabe. Zdravila. 1989;37(5):628–68). Slabo protimikrobno delovanje pefloksacina proti določenemu povzročitelju pri indikaciji izključuje njegovo uporabo pri tej indikaciji, ker obstaja veliko tveganje za neustrezno pokritost in pojav odpornosti. Šteje se, da

trenutna vloga pefloksacina pri zdravljenju te indikacije ni dokazana. Zato se razmerje med tveganji in koristmi pefloksacina pri tej indikaciji šteje za negativno.

- Akutni nezapleteni pielonefritis

Povzročitelji, povezani s pielonefritisom, so predvsem bakterija *E. coli* (od 75 % do 95 %), občasno pa tudi druge enterobakterijske vrste, kot sta *P. mirabilis* in *K. pneumoniae*, ter stafilokoki. V zvezi s protimikrobnim delovanjem pefloksacina ni na voljo nobenih posodobljenih podatkov (npr. glede na trenutno razširjenost odpornosti pri enterobakterijah in drugih gramnegativnih bakterijah), saj odbor EUCAST ni določil kliničnih mejnih vrednosti.

Protimikrobno delovanje pefloksacina proti bakterijam, pomembnim pri tej indikaciji, je slabo (Hoogkamp-Korstanje 1997). Poleg tega ima pefloksacin majhno izločanje skozi sečila (34 % odmerka pefloksacina, vključno z njegovim aktivnim presnovkom norfloksacinom) (Naber 2001). Zato je razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi pefloksacina pri tej indikaciji negativno.

- Maligno vnetje zunanjega ušesa

Maligno vnetje zunanjega ušesa (MOE, malignant otitis externa), poimenovano tudi nekrotizirajoče vnetje zunanjega ušesa, je huda invazivna bakterijska okužba, ki zajame zunanji slušni kanal in lobanjsko dno. Skoraj 95 % primerov MOE, navedenih v literaturi, je določenih *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al., 2012). Opozoriti je treba, da ima pefloksacin slabo protimikrobno delovanje proti bakteriji *P. aeruginosa* in je korist zelo omejena. Zato je razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi pefloksacina pri tej indikaciji negativno.

Kategorija 2: indikacije, ki jih je treba omejiti

Za indikacije, ki spadajo v kategorijo 2, se šteje, da na razmerje med tveganji in koristmi vplivata zgoraj omenjeni zadržek glede varnosti z vidika koristi (fluoro)kinolonov pri zadevnih boleznih ter omejena resnost nekaterih bolezni, zato je treba omejiti uporabo pri teh indikacijah.

Preglednica 2 – indikacije kategorije 2

Naslov indikacije
Nezapleteni cistitis • Nezapleteni akutni cistitis • Akutni cistitis pri ženskah • Nezapleteni akutni cistitis pri odraslih ženskah pred menopavzo • Ponavljajoči se cistitis pri ženskah • Akutna nezapletena okužba spodnjih sečil (nezapleteni cistitis)
Akutno poslabšanje KOPB, vključno s kroničnim bronhitisom • Akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, vključno s kroničnim bronhitisom • Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa • Poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
Akutni bakterijski sinuzitis • Akutni sinuzitis • Akutni bakterijski sinuzitis

Akutno vnetje srednjega ušesa

Pri teh indikacijah je treba zdravila s (fluoro)kinoloni uporabljati le, če se šteje, da ni primerno uporabljati drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje okužb.

Priporočilo za omejitve na zdravilo zadnje izbire temelji na naslednjem:

Nezapleteni cistitis

Na podlagi pregleda razpoložljivih znanstvenih podatkov je bilo pogosto opisano, da so primeri nezapletenega cistitisa izzveneli sami od sebe. Nedavna študija Gágyorja in sodelavcev (2015) je pokazala, da sta dve tretjini žensk z nezapleno okužbo sečil, ki so se zdravile z ibuprofenom, okrevale brez antibiotikov. Vendar je bilo ugotovljeno, da sta bila nejevarna zdravila za olajšanje simptomov in tveganje za zaplete (zlasti za pojav pielonefritisa) pogostejša v skupini, ki ni prejela antibiotika. Pregledane evropske smernice ne razpravljajo o možnostih zdravljenja okužb sečil brez antibiotikov. Neustrezna uporaba (fluoro)kinolonov je povezana s hitro naraščajočo odpornostjo bakterij proti tem zdravilom (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray in Baltimore, 2007*).

Šteje se, da nezapleteni cistitis predstavlja manj hudo, smrtno nenevarno indikacijo, za katero morebitno tveganje uporabe (fluoro)kinolonov kot zdravila prve izbire prevlada nad koristmi. Zato se šteje, da je razmerje med tveganji in koristmi pri indikaciji nezapletenega cistitisa spremenjeno in da se smejo (fluoro)kinoloni uporabljati le pri bolnikih, ki nimajo drugih možnosti zdravljenja.

Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa in KOPB

Ob upoštevanju podatkov o učinkovitosti, tveganja razvoja odpornosti in profila tveganja (fluoro)kinolonov skupaj z novim tveganjem za dolgotrajne, onesposobljajoče in možne nepopravljive neželene učinke je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi nespremenjeno samo pri hudih epizodah akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa in KOPB, ali če druge terapijske možnosti niso učinkovite ali sprejemljive. Uporaba (fluoro)kinolonov ni upravičena pri blagih do zmernih epizodah z drugimi, nadomestnimi možnostmi zdravljenja.

Na splošno je razmerje med tveganji in koristmi pri indikaciji akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa in KOPB pozitivno le pri bolnikih, ki nimajo nadomestnih možnosti zdravljenja.

Akutni bakterijski rinosinuzitis (ABS)

ABS je na splošno manj huda okužba, povezana z visokimi stopnjami spontane ozdravitve (90 %). Približno 80 % primerov rinosinuzitisa, ki se pojavljajo v klinični praksi, povzročijo virusi in le zanemarljiv delež primerov (tj. 0,5–2 %) se razvije v bakterijsko okužbo (*Gwaltney, 1996*).

Glede na visoko stopnjo uspešnosti zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in ker je sinuzitis večinoma blag, je treba korist antibiotikov skrbno pretehtati glede na pojavnost neželenih učinkov zdravila in morebitno tveganje pojava odpornosti.

Zato je treba zaradi tveganja, povezanega z uporabo (fluoro)kinolonov, vključno s tveganjem za dolgotrajne, onesposobljajoče in možne trajne resne neželene učinke, (fluoro)kinolone uporabljati le, če se šteje, da ni primerno uporabljati protibakterijskih zdravil, ki so pogosto priporočena za začetno zdravljenje ABS.

Akutno vnetje srednjega ušesa

Akutno vnetje srednjega ušesa velja za multifaktorialno in polimikrobno okužbo, ki se po navadi pojavlja kot zaplet virusne okužbe zgornjih dihal (Marom et al., 2012). Akutno vnetje srednjega ušesa

je ena najpogostejših pediatričnih bolezni in ima stopnjo spontane ozdravitve več kot 80 %, zato ga lahko štejemo za manj resno okužbo, ki večinoma izzveni sama od sebe. Zdravljenje s (fluoro)kinoloni bi lahko bilo koristno pri bolnikih s ponavljajočimi se in/ali neodzivnimi primeri akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročajo bakterije, odporne proti več zdravilom, pri katerih so drugi običajni antibiotiki verjetno neučinkoviti.

Zaradi tveganja, povezanega z uporabo (fluoro)kinolonov, vključno s tveganjem za dolgotrajne, onespособljajoče ali možne trajne neželene učinke, se je celotno razmerje med tveganji in koristmi pri indikaciji vnetja srednjega ušesa (akutnega) spremenilo, zato se lahko zdravilo uporablja le pri bolnikih, ki nimajo možnosti nadomestnega zdravljenja.

Kategorija 3: brisanje indikacij

Za indikacije, ki spadajo v kategorijo 3, se šteje, da je razmerje med tveganji in koristmi negativno, pri čemer se upošteva zgoraj navedeni zadržek glede varnosti in glede na omejene koristi (fluoro)kinolonov pri zadevni bolezni.

Preglednica 3 – indikacije kategorije 3

Naslov indikacije
Faringitis-tonzilitis - Faringitis - Tonzilitis
Laringitis
Akutni bronhitis
Profilaksa potovalne driske - Profilaksa infekcijskega gastroenteritisa (potovalne driske) - Preprečevanje potovalne driske
Predoperativne priprave pri kroničnem holestatskem otitisu in kroničnem otitisu, ki se širi na kost
Septikemija
Selektivna dekontaminacija prebavil pri imunsko oslabljenih bolnikih
Preprečevanje poslabšanja pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami sečil - Profilaksa pri pogostih, ponavljajočih se okužbah sečil - Dolgotrajna profilaksa pri pogostih, ponavljajočih se okužbah sečil - Profilaksa pogostih, ponavljajočih se okužb sečil - Preprečevanje sistemskih okužb sečil - Profilaksa sistemskih okužb sečil
Preprečevanje okužb po kirurških posegih - Profilaksa po kirurških operacijah ali posegih v sečilih in spolovilih - Profilaksa po kirurških operacijah ali posegih v sečilih in spolovilih - Profilaksa ponavljajočih se okužb sečil po transuretralnem kirurškem posegu ali

Naslov indikacije
transrektalni biopsiji prostate
Okužbe nožnice
Meningitis
Okužba likvorja
Endokarditis
Bolnišnična pljučnica
Vnetje zunanjega ušesa

Priporočilo za brisanje teh indikacij temelji na naslednjem:

Faringitis-tonzilitis

Na podlagi razpoložljivih podatkov je znano, da približno 90 % primerov faringitisa in 70 % primerov tonzilitisa pri odraslih in otrocih povzročijo virusi (Zoorob et al., 2012). Kar zadeva bakterijsko etiologijo za primere faringitisa, je najpogostejši povzročitelj bakterijskega akutnega faringitisa bakterija *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)kinoloni ne pokrivajo zadostno spektra povzročiteljev, ki so pogosto ugotovljeni pri bolnikih s faringitisom in/ali tonzilitisom. Poleg tega je treba razmisliti o naraščajoči odpornosti proti (fluoro)kinolonom in možnosti onesposobljajočih neželenih učinkov pri tej manj hudi okužbi. Razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri bakterijskem faringitisu in/ali tonzilitisu se zato šteje za negativno.

Laringitis

Infektivni laringitis je virusna okužba, ki večinoma izzveni sama od sebe (povzročajo ga virusi parainfluence, rinovirus, virus gripe in adenovirus) in se ne odziva na zdravljenje z antibiotiki (Higgins, 1974). Če upoštevamo, da laringitis večinoma povzročajo virusi, da večinoma izzveni sam od sebe, da narašča odpornost pogostih mikroorganizmov proti (fluoro)kinolonom in ugotovljeno tveganje za pojav dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih nepopravljivih neželenih učinkov zdravlila, se razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri laringitisu šteje za negativno.

Akutni bronhitis

Bronhialne okužbe večinoma povzročajo virusi. Iz izmečkov bolnikov z akutnim bronhitisom so v do 45 % primerov osamili bakterije *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* (Macfarlane et al., 1993), vendar je njihova vloga težko razlikovati, saj se lahko pri zdravih posameznikih (Laurenzi et al.; Smith and Lockwood 1986) pojavi orofaringealna kolonizacija.

Glede na trenutne dokaze in v skladu z evropskimi smernicami (Woodhead et al., 2005, 2011) obstaja skromna korist uporabe antibiotikov pri akutnem bronhitisu pri drugače zdravih osebah.

Če upoštevamo, da akutni bronhitis večinoma povzročajo virusi, da večinoma izzveni sam od sebe, da narašča odpornost pogostih mikroorganizmov proti (fluoro)kinolonom in možno tveganje za pojav onesposobljajočih neželenih učinkov zdravlila, se razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri akutnem bronhitisu šteje za negativno.

Profilaksa potovalne driske

Večina primerov potovalne driske izzveni sama od sebe v 3–5 dneh. Profilaksa z antibiotiki za večino popotnikov ni priporočljiva (CDC, 2017; Hill et al, 2006; Public Health Agency of Canada, 2015; Riddle et al, 2016). Na podlagi ocene razpoložljivih smernic in dokumentov o stališčih moramo profilakso potovalne driske omejiti le na potnike z visokim tveganjem na kratkih potovanjih.

Ker odpornost bolezenskih povzročiteljev proti (fluoro)kinolonom narašča in ker so (fluoro)kinoloni povezani z drisko zaradi bakterije *C. difficile*, zaradi drugih znanih tveganj in tveganjem redkih, vendar trdovratnih in onesposobljajočih neželenih učinkov, se razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov za profilakso potovalne driske šteje za negativno.

Predoperativne priprave pri kroničnem holestatskem otitisu in kroničnem otitisu, ki se širi na kost

Prednost sistemske antibiotične profilakse na splošno pri ušesnem kirurškem posegu na čistem-kontaminiranem območju ni zadostno utemeljena, koristi pred topičnimi antibiotiki pa niso dokazane. Vedno je treba upoštevati težave, povezane z uporabo (fluoro)kinolonov v kirurški profilaksi, vključno z razvojem in razširjanjem odpornih povzročiteljev ter pojavom neželenih reakcij zdravil zaradi (fluoro)kinolonov, vključno z nevarnostjo možnih onesposobljajočih neželenih učinkov. Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor PRAC menil, da je razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov za predoperativne priprave pri kroničnem holestatskem otitisu in kroničnem otitisu, ki se širi na kost, negativno.

Septikemija

Septikemija je huda in smrtno nevarna bolezen, povezana z visoko smrtnostjo. Na splošno je septikemija neznačilna in je na splošno sekundarno stanje (posledica) primarne okužbe. Zdravljenje je treba usmeriti v primarno okužbo ob upoštevanju značilnosti farmakokinetike/farmakodinamike zdravljenja in mesta okužbe. Zato septikemija ni nesporejmljiva kot samostojna indikacija v skladu z navodilom Note for Guidance (CPMP/EWP/558/95, rev 2). Posledično je treba indikacijo septikemije izbrisati.

Razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri septikemiji je, kot je navedeno, negativno, zato je treba indikacijo izbrisati.

Selektivna dekontaminacija prebavil pri imunsko oslabljenih bolnikih

Pri indikaciji „selektivna dekontaminacija prebavil pri imunsko oslabljenih bolnikih“ je korist uporabe (fluoro)kinolonov zelo omejena. Pravzaprav odbor PRAC ni mogel najti trdnih dokazov o učinkovitosti (fluoro)kinolonov pri tej indikaciji. Zaradi pomanjkanja znanstvenih dokazov o učinkovitosti in priporočila IDWP se razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri „selektivni dekontaminaciji prebavil pri imunsko oslabljenih bolnikih“ šteje za negativno.

Preprečevanje poslabšanj pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami sečil

Ponavljajoče se okužbe sečil so pogoste pri mladih, zdravih ženskah, čeprav imajo na splošno anatomsko in fiziološko normalna sečila (Hooton, 2001).

V skladu s smernicami Evropske zveze za urologijo (EAU) (Bonkat et al., 2017) preprečevanje nezapletenih ponavljajočih se okužb sečil obsega svetovanje in spremembe vedenja. Protimikrobna profilaksa se lahko predpiše šele po poskusu svetovanja in vedenjskih sprememb in kadar ukrepi, ki ne vključujejo protimikrobnega delovanja, niso bili uspešni. Ob upoštevanju tveganja za dolgotrajne, onesposobljajoče in možne nepopravljive neželene učinke se razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri indikaciji preprečevanja poslabšanj pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami sečil šteje za negativno.

Preprečevanje okužb po kirurških posegih

Antibiotikov širokega spektra ne smemo uporabljati za profilakso pred posegom oziroma samo previdno v zelo izbranih primerih (Smernice o uroloških okužbah Evropskega združenja za urologijo (EAU) iz leta 2015). Zdravilo, ki se uporablja za profilakso pred posegom, v najboljšem primeru ne bi smelo biti takšno, ki je potrebno za zdravljenje okužb. Poleg tega se enaki vzorci odpornosti proti pefloksacinu pojavljajo tudi pri drugih kinolonih, kar pomeni, da pefloksacin ni uporaben za profilakso pred posegom. Glede na vzorec pogoste odpornosti proti pefloksacinu, možnost razvoja navzkrižne odpornosti proti drugim kinolonom in novo ugotovljeno tveganje za dolgotrajne in možne onesposobljajoče neželene učinke so tveganja uporabe pefloksacina večja od koristi. Ker so tveganja večja od koristi pri tej indikaciji, je treba indikacijo izbrisati.

Okužbe nožnice (AV)

Streptokoki skupine B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* in *Enterococcus faecalis*, so organizmi, ki so najpogostejše povezani z aerobnim vaginitisom (Rampersaud et al, 2012). Okužbe nožnice zahtevajo zdravljenje, ki temelji na ugotovitvah mikroskopije, kombinirano lokalno zdravljenje s katerim koli od spodaj navedenih snovi pa lahko privede do najboljših rezultatov: antibiotik (infektivna komponenta), steroidi (vnetna komponenta) in/ali estrogen (komponenta atrofije). Kadar je na mikroskopiji ali v kulturi prisotna glivica *Candida*, je treba najprej preizkusiti zdravila proti glivicam, da bi ugotovili, ali je potrebno tudi drugačno zdravljenje. Izpiranje nožnice s povidon-jodom lahko hitro lajša simptome, vendar ne zagotavlja dolgoročnega zmanjšanja količine bakterij. Najbolj primerni lokalni antibiotiki so neabsorbirani in s širokim spektrom, zlasti s pokrivanjem enteričnih grampozitivnih in gramnegativnih aerobov, kot je kanamicin. Poznejše kolonizacije so pogoste, vendar je vnetna okužba redka, uporaba peroralnih antibiotikov pri ženskah z okužbo nožnice se ne priporoča (Donders et al., 2015; Wang et al., 2016).

(Fluoro)kinoloni se včasih priporočajo pri začetnem zdravljenju resnih in/ali zapletenih primerov aerobnega vaginitisa (npr. za obvladovanje akutnih simptomov v hudih primerih, kot sta stafilokokni ali makularni streptokokni vaginitis). Na podlagi podatkov o učinkovitosti, trenutnih priporočil za zdravljenje, znanih tveganj, povezanih z uporabo (fluoro)kinolonov, vključno z onesposobljajočimi neželenimi učinki, je odbor PRAC menil, da je razmerje med tveganji in koristmi uporabe (fluoro)kinolonov pri vaginitisu negativno.

Meningitis

V EU je indikacija meningitisa odobrena samo za pefloksacin. (Fluoro)kinoloni niso bili obsežno raziskani za zdravljenje akutnega bakterijskega meningitisa, zato je na voljo malo podatkov o uporabi pefloksacina pri bolnikih z meningitisom, ki ne omogočajo ugotavljanja učinkovitosti.

Glede na morebitno nezadostno pokrivanje povzročiteljev meningitisa s pefloksacinom in tveganja, povezana z neustreznim zdravljenjem meningitisa, se celotna ocena razmerja med tveganji in koristmi pri tej indikaciji šteje za negativno in jo je zato treba izbrisati.

Okužba likvorja

V teh kliničnih okoliščinah ni nobenih razpoložljivih podatkov o učinkovitosti. Poleg tega je odbor PRAC obravnaval izraz „okužba likvorja“ in menil, da je z medicinskega vidika nepravilen. Razmerje med tveganji in koristmi je zato negativno, indikacijo pa je treba izbrisati.

Endokarditis

Indikacija endokarditisa je v EU odobrena izključno za pefloksacin. Infektivni endokarditis je huda in smrtno nevarna bolezen, povezana z visoko smrtnostjo. Med mikroorganizme, ki običajno povzročijo infektivni endokarditis, spadajo streptokoki *Viridans*, *Streptococcus bovis*, skupina HACEK,

Staphylococcus aureus in enterokoki. Po pregledu razpoložljivih podatkov, ki temeljijo predvsem na živalskih modelih (Giamarellou H et al., 1989), ni mogoče ugotoviti učinkovitosti pefloksacina.

Glede na morebitno nezadostno pokritost povzročiteljev endokarditisa s pefloksacinom in tveganja, povezana z neustreznim zdravljenjem endokarditisa, se razmerje med tveganji in koristmi pri tej indikaciji šteje za negativno.

Bolnišnična pljučnica

Slabo protimikrobno delovanje pefloksacina na *Pseudomonas aeruginosa* onemogoča njegovo uporabo pri bolnišnični pljučnici, pri kateri je *P. aeruginosa* pogost povzročitelj. Poleg tega je delovanje ofloksacina proti zadevnim povzročiteljem preveč omejeno, da bi upravičilo njegovo uporabo pri bolnišnični pljučnici. Pri teh okužbah je treba pričakovati zapleten potek in visoko pogostnost odpornih povzročiteljev. Splošna ocena razmerja med tveganji in koristmi pri tej indikaciji je torej negativna.

Vnetje zunanjega ušesa

Akutno vnetje zunanjega ušesa je celulitis kože ušesnega kanala in podkožja z akutnim vnetjem in spremenljivim edemom. Večinoma je vnetje zunanjega ušesa posledica bakterijske okužbe (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), vendar je treba upoštevati tudi druge povzročitelje, kot so glivična okužba in neinfektivni dermatološki procesi. V primeru bakterijskih okužb zunanjega ušesa sta pogosta povzročitelja *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus aureus*, ki se pogosto pojavljata kot del polimikrobne okužbe (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Medtem ko je bila učinkovitost topične antibiotične terapije potrjena v kliničnih preskušanjih, je uporaba sistemske terapije vprašljiva (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970), zato jo moramo omejiti na trdovratno vnetje zunanjega ušesa ali lokalno ali sistemsko širjenje okužbe (Sander 2001). Glede na zgoraj navedeno je razmerje med tveganji in koristmi za to indikacijo negativno.

Kategorija 4: preoblikovanje besedila indikacij v skladu s trenutnim zdravstvenim znanjem

Indikacije v tej kategoriji so spremenjene (glejte Prilogo III), ker so:

- (1) preveč široke in vključujejo preveč medicinskih izrazov glede na znanstvene dokaze, ki so na voljo za oceno koristi in tveganj uporabe (fluoro)kinolonov, ob upoštevanju *Smernic o vrednotenju zdravil z indikacijo za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/558/95, rev 2)* in v zvezi s (pod)indikacijami, navedenimi v kategorijah 1, 2 ali 3 zgoraj. Zato je treba te široke indikacije spremeniti;
- (2) oziroma je izrazoslovje z zdravstvenega vidika napačno.

Preglednica 4 – indikacije kategorije 4, ki so preširoke

Naslov indikacije
Okužbe ledvic, sečil in spolovil
Okužbe sečil
Okužbe dihal
Pljučnica
Okužbe ušes, nosu in grla
Okužbe kože in mehkih tkiv
Okužbe spolovil
Ginekološke okužbe

Preglednica 5 – indikacije kategorije 4, ki jih je treba preoblikovati z natančnimi medicinskimi izrazi

Oznaka
Okužba prebavil in žolčevodov
Preprečevanje okužb po kirurških posegih
Profilaksa sistemskih okužb sečil
Preprečevanje sistemskih okužb sečil

Podrobnosti o spremembah/preoblikovanju indikacij kategorije 4, navedenih v preglednicah 4 in 5 zgoraj, so navedene v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.

Poleg sprememb zgoraj omenjenih indikacij je odbor PRAC priporočil tudi druge spremembe informacij o zdravilu, vključno z dodatnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v zvezi z dolgotrajnimi, onesposobljajočimi in možnimi nepopravljivimi neželenimi učinki zdravil.

Prav tako je priporočil začasni umik dovoljenja za promet z naslednjimi kinolonskimi zdravili: nalidiksna kislina, pipemidna kislina, cinoksacin in flumekvin. Razmerje med tveganji in koristmi pri teh štirih snoveh (pipemidna kislina, nalidiksna kislina, flumekvin in cinoksacin) se šteje za negativno. Dejansko je zaradi njihove kemijske zgradbe in s tem povezanega farmakodinamičnega in farmakokinetičnega profila (zelo ozek razpon protibakterijskega delovanja, visoka najnižja inhibitorna koncentracija) na podlagi trenutnih razpoložljivih podatkov njihova korist omejena. Prav tako je treba opozoriti, da te snovi niso navedene v nobenih kliničnih smernicah, njihovo mesto v naboru terapevtskih sredstev za zdravljenje okužb sečil/spolovil/prebavil pa ni več upravičeno. Glede na omejeno korist in splošno tveganje, povezano z uporabo teh zdravil, vključno s tveganjem za dolgotrajne, onesposobljajoče in možne nepopravljive neželene učinke, je razmerje med tveganji in koristmi uporabe teh zdravil negativno. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za odpravo začasnega umika predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki bodo pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom bi morali utemeljiti priporočila za odmerjanje in upoštevati ustrezne podatke farmakokinetike/farmakodinamike v podporo indikaciji.

Dogovorili so se o bistvenih elementih neposrednih sporočil za zdravstvene delavce in časovnih okvirih za njihovo razširjanje.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je posledica farmakovigilancijskih podatkov za zdravila, ki vsebujejo kinolonom in fluorokinolonom sorodne snovi za sistemsko uporabo in inhaliranje.
- Odbor PRAC je upošteval vse podatke, predložene za zdravila s kinoloni in fluorokinoloni, v zvezi z dolgotrajnimi, onesposobljajočimi in možnimi nepopravljivimi neželenimi učinki. To je vključevalo odzive, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter zaključke posvetovanj z delovno skupino s področja nalezljivih bolezni. Poleg tega je upošteval

tudi stališča bolniških združenj, bolnikov, družin in skrbnikov ter stališča zdravstvenih delavcev, izražena med javnim zaslišanjem. Pregledal je tudi vse podatke, ki so jih predložile različne zainteresirane strani pred javnim zaslišanjem in po njem.

- Odbor PRAC je ugotovil, da so nekateri resni neželeni učinki zdravila, povezani z uporabo kinolonov in fluorokinolonov, v zelo redkih primerih lahko dolgotrajni, onesposobljajoči in možno nepopravljivi ter da so ta tveganja povezana z razredom zdravil.
- Odbor PRAC je sklenil, da so pri bolnikih z resno okužbo, ki je dovzetna za te antibiotike, fluorokinoloni še vedno pomembna možnost zdravljenja kljub zelo redkemu tveganju dolgotrajnih, onesposobljajočih in možnih nepopravljivih neželenih učinkov.
- Odbor PRAC je sklenil, da je treba v primeru blažjih okužb razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Zato je treba fluorokinolone ohraniti kot zdravljenje zadnje možnosti pri bolnikih, pri katerih druge terapevtske možnosti niso učinkovite ali teh ne prenašajo.
- Odbor PRAC je prav tako sklenil, da v primeru blagih okužb in/ali okužb, ki izzvenijo same od sebe, koristi zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni ne odtehtajo celotnega tveganja, povezanega z uporabo teh zdravil, vključno z resnim tveganjem za dolgotrajne, onesposobljajoče in možne nepopravljive neželene učinke.
- Posledično je odbor PRAC priporočil začasni umik naslednjih kinolonskih zdravil: nalidiksne kisline, pipemidne kisline, cinoksacina in flumekvina, ker nimajo več nobenih indikacij s pozitivnim razmerjem med tveganji in koristmi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za odpravo začasnega umika predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki bodo pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila.
- Poleg tega je odbor PRAC priporočil spremembe informacij o zdravilu, vključno z indikacijami ter dodatnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v zvezi z dolgotrajnimi, onesposobljajočimi in možnimi nepopravljivimi neželenimi učinki zdravil.
- Dogovorili so se o bistvenih delih neposrednih sporočil za zdravstvene delavce in časovnih okvirih za njihovo razširjanje;

je glede na zgoraj navedeno odbor PRAC ugotovil, da razmerje med tveganji in koristmi uporabe naslednjih zdravil s fluorokinoloni: pefloksacin, lomefloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, prulifloksacin, rufloksacin, ostane ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Zato je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet s pefloksacinom, lomefloksacinom, ciprofloksacinom, levofloksacinom, ofloksacinom, moksifloksacinom, norfloksacinom, prulifloksacinom, rufloksacinom.

Odbor PRAC je tudi sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi naslednjih kinolonskih zdravil: nalidiksna kislina, pipemidna kislina, cinoksacin in flumekvin, ni več ugodno, zato jih je treba začasno umakniti. Priporočil je, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za odpravo začasnega umika predložiti ustrezne znanstvene dokaze, ki bodo pokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi uporabe zdravila pri kateri koli indikaciji.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.