

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Fluorokinoloner och kinoloner (nedan "(fluoro)kinoloner") är en klass av syntetiska antibakteriella medel som har använts i klinisk praxis sedan 1961. De tidigaste substanserna i denna klass (med nalidixinsyra som den första) är icke-fluorerade, har bara ett smalt verkningspektrum mot gramnegativa bakterier och har i klinisk praxis till största delen ersatts av senare utvecklade antibiotika. De senare (med norfloxacin som den första) har ett allt bredare verkningspektrum; de är fluorerade vid C-6-kolkedjan i deras basala ringstruktur och kallas därför fluorokinoloner. Dessa substanser hämmar syntesen av bakteriellt DNA genom att de binder till intracellulära topoisomerasenzymer och bildar komplex av läkemedel-enzym-DNA.

Detta skiljedomsförfarande för säkerhetsövervakning av läkemedel ska granska den effekt som långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla kända läkemedelsbiverkningar har på nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller kinoloner och fluorokinoloner för systemisk användning och inhalation samt behovet av adekvata åtgärder för riskminimering.

Dessa läkemedelsbiverkningar ingår redan i EU-produktinformationen för kinoloner och fluorokinoloner, men svårighetsgraden och den fortsatta förekomsten av dessa kända läkemedelsbiverkningar har ännu inte utvärderats systematiskt inom EU.

PRAC antog en rekommendation den 16 oktober 2018, vilken sedan beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC har beaktat samtliga inlämnade data för läkemedel som innehåller (fluoro)kinoloner avseende långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen samt resultaten av samråd med IDWP (Infectious Disease working party). Dessutom har PRAC beaktat synpunkterna från patientorganisationer, patienter, familjer och vårdare, samt synpunkterna från hälso- och sjukvårdspersonal i en offentlig utfrågning. PRAC har även granskat alla data som lämnats in av olika aktörer, både före och efter den offentliga utfrågningen.

Bedömningen av spontana data och litteratordata efter godkännandet för försäljning, tillsammans med utvärderingen av tillgänglig icke-klinisk och klinisk information om de möjliga bakomliggande mekanismerna till långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt permanenta läkemedelsbiverkningar, gav tillräckliga bevis för ett orsakssamband mellan (fluoro)kinolonerna och de potentiellt funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningarna.

Riskfaktorer förknippade med de bedömda läkemedelsbiverkningarnas uppträdande förblir en av de största osäkra faktorerna, varför riskfaktorerna bör undersökas närmare. De relevanta aktörerna, t.ex. den akademiska världen och innehavarna av godkännande för försäljning, uppmanas att utföra ytterligare forskning för att beskriva dessa funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar närmare. Forskningen bör inriktas på nuvarande kunskapsluckor och osäkerhet, vilket inbegriper men inte inskränks till riskfaktorer förknippade med dessa specifika läkemedelsbiverkningar, behandlingar av läkemedelsbiverkningarna, identifiering av möjliga biomarkörer för att förutsäga dessa läkemedelsbiverkningar och bakomliggande verkningsmekanismer som kan leda till de olika reaktionerna.

(Fluoro)kinoloner har godkänts inom EU för många olika indikationer – över ett hundra indikationer av olika granularitet. För denna granskning har indikationerna grupperats under rubrik-/täcktermer, där

alla tillgängliga uppgifter beaktats och särskilt de långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningarnas inverkan på nytta-riskförhållandet för dessa indikationer:

- Kategori 1: Den nyligen identifierade typen av säkerhetsproblem gör inte att det befintliga nytta-riskförhållandet modifieras i någon större grad, varför indikationen inte behöver ändras.
- Kategori 2: Det nyligen identifierade säkerhetsproblemet gör det nödvändigt att begränsa användningen av (fluoro)kinoloner vid dessa indikationer.
- Kategori 3: Det nyligen identifierade säkerhetsproblemet ändrar nytta-riskförhållandet till negativt, varför dessa indikationer ska tas bort.
- Kategori 4: Indikationerna anses vara för breda med tanke på de tillgängliga bevisen och i samband med vissa (under-) indikationer som nämns i kategorierna 1, 2 eller 3 här ovan. Dessa indikationer ska ändras. Andra indikationer hade medicinska begrepp som var felaktigt formulerade. De ska tas bort eller ersättas med korrekta medicinska begrepp.

Kategori 1: ingen modifiering av indikationerna

Vid kategori 1-indikationer anser man att det nyligen identifierade säkerhetsproblemet (långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar) har en begränsad inverkan på nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller kinoloner/fluorokinoloner. Nytta-riskförhållandet förblir positivt och dess stegvisa förändring kräver ingen ändring av indikationen.

Tabell 1 – Kategori 1-indikationer: ingen modifiering av indikationerna

Indikationsrubrik
Komplicerade urinvägsinfektioner/pyelonefrit
Prostatit, epididymal orkit
Uretrit och cervicit
Genitalinfektioner/gynekologiska infektioner
Kroniska lunginfektioner till följd av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos vuxna patienter med cystisk fibros
Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
Samhällsförvärd pneumoni
Pneumoni till följd av gramnegativa bakterier
Tuberkulos
Kronisk sinuit
Malign extern otit
Kronisk suppurativ otitis media
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner/Komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner
Gastrointestinala infektioner
Ben- och ledinfektioner
Intra-abdominella infektioner
Profylax av invasiva infektioner till följd av <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalationsantrax (profylax efter exponering och kurativ behandling)
Infektion hos patienter med nedsatt immunförsvar

För indikationerna inom kategori 1 ansåg PRAC att deras nytta är större än riskerna, särskilt den identifierade risken för uppträdandet av långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar. Detta beaktar de avsedda sjukdomarnas svårighetsgrad, deras möjliga allvarliga komplikationer med förebyggande av irreversibla anatomiska eller funktionella lesioner, den gynnsamma vävnadsdistributionen av (fluoro)kinolonerna och specificiteten av den patogen som ingår i (fluoro)kinolonernas mikrobiologiska spektrum.

PRAC drog därför slutsatsen att dessa indikationer bör bibehållas.

För pefloxacin fann dock PRAC att vissa av de nämnda indikationerna i tabell 1 ovan bör begränsas som följer:

- Kronisk sinuit (CRS)

Rinosinuit (bihåleinflammation) är en grupp sjukdomar som kännetecknas av inflammation i nässlemhinnan och sinus paranasales. Kronisk sinuit orsakas främst av följande patogener: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerober, och *Chlamydia spp.* På grund av pefloxacins låga känslighet för pneumokocker och de potentiella riskerna fann PRAC att användningen av pefloxacin vid behandling av akuta exacerbationer av kronisk sinuit bör begränsas till de patienter där det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel för att behandla dessa infektioner (sista linjens alternativ).

- Intra-abdominella infektioner

På grund av otillräcklig täckning av de patogener som deltar i dessa infektioner fann PRAC att användningen av pefloxacin bör begränsas till de patienter där det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel för att behandla dessa infektioner (sista linjens alternativ).

För pefloxacin fann PRAC även att vissa av de nämnda indikationerna i tabell 1 ovan bör tas bort som följer:

Pefloxacin

- Akut och kronisk prostatit, inräknat allvarliga former

Pefloxacins roll i behandlingen av bakteriell prostatit anses inte vara påvisad. Vid atypiska sexuellt överförbara patogener, t.ex. *Mycoplasma hominis* och *Chlamydia trachomatis* eller *Ureaplasma urealyticum*, har pefloxacin en låg antimikrobiell aktivitet (Gonzales and Henwood 1989). De tillgängliga uppgifterna visar också att pefloxacin har en låg antimikrobiell aktivitet mot *Pseudomonas* (King and Phillips 1986), och eftersom europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) inte har definierat några kliniska brytpunkter för pefloxacin finns det inga uppdaterade känslighetsdata för pefloxacin (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Pefloxacins nuvarande roll i hanteringen av bakteriell prostatit liksom nyttan av att använda pefloxacin för att behandla dessa infektioner är okänd. Vid denna indikation betraktas därför nytta-riskförhållandet som negativt för pefloxacin.

- Exacerbationer av bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

Hos patienter med cystisk fibros är *Pseudomonas aeruginosa* den förhärskande patogenen som orsakar bronkopulmonella infektioner. *Streptococcus*-arter är bara måttligt känsliga för pefloxacin, där MIC90-värdena varierar från 3,1 till 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). Pefloxacins låga antimikrobiella aktivitet mot indikationsspecifika patogener utesluter dess användning vid denna indikation, på grund av en hög risk för otillräcklig täckning och resistensutveckling. Pefloxacins roll i behandlingen av denna indikation anses inte vara fastställd. Vid denna indikation betraktas därför nytta-riskförhållandet som negativt för pefloxacin.

- Akut okomplicerad pyelonefrit

Patogenerna vid pyelonefrit utgörs främst av *E. coli* (75 procent till 95 procent), med enstaka andra arter av *Enterobacteriaceae*, såsom *P. mirabilis* och *K. pneumoniae*, och av *Staphylococci*. Det saknas uppdaterade data (t.ex. för den aktuella prevalensen av resistens hos enterobakterier och andra gramnegativa bakterier) om pefloxacin's antimikrobiella aktivitet, eftersom inga kliniska brytpunkter har definierats av EUCAST.

Pefloxacin's antimikrobiella aktivitet mot bakteriestammar av relevans för denna indikation är låg (Hoogkamp-Korstanje 1997). Dessutom har pefloxacin låg utsöndring i urinen (34 procent av dosen av pefloxacin inräknat dess aktiva metabolit norfloxacin) (Naber 2001). Nyttariskförhållandet när pefloxacin används vid denna indikation är därför negativt.

- Malign extern otit

Malign extern otit, även kallat nekrotiserande extern otit, är en allvarlig invasiv bakterieinfektion som omfattar yttre hörselgången och skallbasen. Nästan 95 procent av de rapporterade fallen av malign extern otit i litteraturen förklaras med *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Det bör noteras att pefloxacin har en låg antimikrobiell aktivitet mot *P. aeruginosa* och att nyttan därför är mycket begränsad. Nyttariskförhållandet när pefloxacin används vid denna indikation är därför negativt.

Kategori 2: indikationer ska begränsas

För indikationerna inom kategori 2 anses nytta-riskförhållandet vara påverkat av det ovanstående säkerhetsproblemet mot bakgrund av (fluoro)kinolonernas nytta vid de nämnda sjukdomarna, samt den begränsade svårighetsgraden av vissa av dessa tillstånd, varför användningen vid dessa indikationer måste begränsas.

Tabell 2 – Kategori 2-indikationer

Indikationsrubrik
Okomplicerad cystit • Enkel okomplicerad akut cystit • Akut cystit hos kvinnor • Enkel okomplicerad akut cystit hos premenopausala vuxna kvinnor • Återkommande cystit hos kvinnor • Akut okomplicerad infektion i de nedre urinvägarna (enkel cystit)
Akut exacerbation av KOL inräknat kronisk bronkit • Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inräknat kronisk bronkit • Akuta exacerbationer av kronisk bronkit • Exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom
Akut bakteriell sinuit • Akut sinuit • Akut bakteriell sinuit
Akut otitis media

För dessa indikationer bör läkemedel som innehåller (fluoro)kinoloner endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

Rekommendationen om begränsning till sista linjen bygger på följande:

Okomplicerad cystit

Enligt de tillgängliga vetenskapliga uppgifterna har fall av okomplicerad cystit ofta beskrivits som självbegränsande. Den aktuella studien av Gágyor et al (2015) visade att två tredjedelar av kvinnorna med okomplicerad urinvägsinfektion som behandlades med ibuprofen återhämtade sig utan antibiotika. Avsaknaden av symtomlindring och risken för komplikationer (särskilt pyelonefrit) var dock högre i gruppen som inte fick antibiotika. I de granskade europeiska riktlinjerna diskuteras inga alternativ till behandling med icke-antibakteriella medel för urinvägsinfektioner. Olämplig användning av (fluoro)kinoloner är förknippad med en snabbt ökande bakteriell resistens mot dessa medel (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007).

Okomplicerad cystit anses utgöra en icke-allvarlig, icke-livshotande indikation där den potentiella risken är större än nyttan vid användning av fluorokinoloner som första linjens behandling. Nyttariskförhållandet vid indikationen okomplicerad cystit betraktas därför som oförändrat, och (fluoro)kinoloner ska endast användas till patienter som saknar andra behandlingsalternativ.

Akut exacerbation av kronisk bronkit och KOL

När hänsyn tas till effektdatan, risken för resistensutveckling och riskprofilen för (fluoro)kinolonerna tillsammans med den nya risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar befinns nytta-riskförhållandet vara oförändrat endast vid allvarliga episoder av akut exacerbation av kronisk bronkit och KOL eller där andra behandlingsalternativ inte är effektiva eller tolereras. Det är inte nödvändigt att använda (fluoro)kinoloner vid lindriga till måttliga episoder där det finns andra behandlingsalternativ.

Totalt sett betraktas nytta-riskförhållandet vid indikationen akut exacerbation av kronisk bronkit och KOL som positivt endast för patienter som saknar andra behandlingsalternativ.

Akut bakteriell rinosinuit (bihåleinflammation)

Akut bakteriell rinosinuit är vanligtvis en lindrig infektion förknippad med en hög andel spontant botade (90 procent). Cirka 80 procent av fallen av rinosinuit i den kliniska praxisen har viralt ursprung, och bara en försumbar andel av dessa (dvs. 0,5–2 procent) utvecklas till bakterieinfektioner (Gwaltney 1996).

Vad gäller den höga andelen lyckade placebobehandlingar av patienter och sinuitens oftast lindriga svårighetsgrad, bör nyttan av antibiotika noga vägas mot uppträdandet av läkemedelsbiverkningar och den potentiella risken för resistensselektion.

Med tanke på risken vid användningen av (fluoro)kinoloner, såsom risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt permanenta allvarliga läkemedelsbiverkningar, ska (fluoro)kinoloner endast användas om det anses olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för inledande behandling av akuta bakteriella rinosinuit-infektioner.

Akut otitis media

Akut otitis media betraktas som en multifaktoriell och polymikrobiell sjukdom, som vanligtvis inträffar som en komplikation till viral övre luftvägsinfektion (Marom et al 2012). Med en spontan läkningsgrad

på över 80 procent skulle akut otitis media, som en av de vanligaste barnsjukdomarna, kunna anses vara en icke-allvarlig och i de flesta fall självbegränsande infektion. Behandling med (fluoro)kinoloner skulle kunna vara gynnsamt hos patienter med återkommande och/eller inte svarande fall av akut otitis media som orsakas av de multiresistenta etiologiska medlen där andra konventionella antibiotika troligen inte är effektiva.

Med tanke på risken vid användningen av (fluoro)kinoloner, såsom risken för långvariga, funktionsnedsättande eller potentiellt permanenta läkemedelsbiverkningar, har det totala nytta-riskförhållandet vid indikationen otitis media (akut) ändrats och ska endast användas till patienter som saknar andra behandlingsalternativ.

Kategori 3: borttagning av indikationer

Indikationerna inom kategori 3 anses ha ett negativt nytta-riskförhållande efter att hänsyn tagits till det ovanstående säkerhetsproblemet och med tanke på den begränsade nyttan av (fluoro)kinoloner vid de nämnda sjukdomarna.

Tabell 3 – Kategori 3-indikationer

Indikationsrubrik
Faryngit – Tonsillit • Faryngit • Tonsillit
Laryngit
Akut bronkit
Profylax av turistdiarré • Profylax av infektiös gastroenterit (turistdiarré) • Förebyggande av turistdiarré
Preoperativa förberedelser för kronisk kolesteatomatös otit och kronisk otit som sprider sig till skelettet
Septikemi
Selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen hos patienter med nedsatt immunsystem
Förebyggande av exacerbationer hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektion • Profylax av frekventa, återkommande urinvägsinfektioner • Långsiktig profylax av återkommande urinvägsinfektioner • Profylax av ofta upprepade infektioner av urinvägsinfektioner • Förebyggande av systemiska urinvägsinfektioner • Profylax av systemiska urinvägsinfektioner
Förebyggande av infektion vid kirurgiska ingrepp • Profylax efter operation eller ingrepp i urogenitalsystemet - o profylax efter operation eller ingrepp i urogenitalsystemet - o Profylax av återkommande urinvägsinfektioner efter transuretral kirurgi eller

Indikationsrubrik
transrektal prostatabiopsi
Vaginalinfektioner
Meningit
Infektion i cerebrospinalvätskan
Endokardit
Nosokomial penumoni
Extern otit

För dessa indikationer bygger rekommendationen att ta bort indikationen på följande:

Faryngit – Tonsillit

Enligt de tillgängliga uppgifterna har cirka 90 procent av faryngitfallen och 70 procent av tonsillitfallen hos vuxna och barn ett viralt ursprung (Zoorob et al 2012). Som är fallet vid faryngit av bakteriell etiologi är den vanligaste patogenen som orsakar bakteriell akut faryngit *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)kinoloner täcker inte i tillräcklig grad de många olika patogener som vanligtvis identifieras hos patienter med faryngit och/eller tonsillit. Dessutom måste hänsyn tas till ökande resistens mot (fluoro)kinoloner och en möjlighet till funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar vid detta till största delen icke-allvarliga tillstånd. Nyttar-riskförhållandet för användningen av (fluoro)kinoloner vid bakteriell faryngit och/eller tonsillit betraktas därför som negativt.

Laryngit

Infektiös laryngit är en huvudsakligen självbegränsande virussjukdom (orsakas av parainfluenza, rhinovirus, influensa och adenovirus) som inte svarar på antibiotikabehandling (Higgins, 1974). När hänsyn tas till den dominerande virala etiologin för laryngit, dess huvudsakligen självbegränsande utveckling, vanliga mikroorganismers ökande resistens mot (fluoro)kinoloner och den identifierade risken för uppträdandet av långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar, betraktas nyttar-riskförhållandet för användningen av (fluoro)kinoloner vid laryngit som negativt.

Akut bronkit

I allmänhet har de flesta luftrörsinfektioner ett viralt ursprung. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* och *Moraxella catharralis* isolerades från sputumprov hos upp till 45 procent av patienterna med akut bronkit (Macfarlane et al. 1993) men deras roll är svår att urskilja på grund av potentiell orofaryngeal kolonisering hos friska personer (Laurenzi et al. 1961; Smith and Lockwood 1986).

Enligt de aktuella beläggen och i linje med de europeiska riktlinjerna (Woodhead et al. 2005, 2011) ser man en måttlig nytta av att använda antibiotika för akut bronkit hos annars friska personer.

När hänsyn tas till den ofta virala etiologin för akut bronkit, dess huvudsakligen självbegränsande utveckling, vanliga mikroorganismers ökande resistens mot (fluoro)kinoloner och den potentiella risken

för funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar, betraktas nytta-riskförhållandet för användningen av (fluoro)kinoloner vid akut bronkit som negativt.

Profylax av turistdiarré

De flesta fallen av turistdiarré är självbegränsande och går spontant tillbaka inom 3–5 dagar. Antibiotikaprofylax rekommenderas inte för de flesta resenärer (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). Enligt utvärderingen av tillgängliga riktlinjer och principförklaringar ska profylax av turistdiarré begränsas till endast korttidsresenärer som löper hög risk.

Baserat på de patogena mikroorganismernas ökande resistens mot (fluoro)kinoloner, sambandet mellan (fluoro)kinoloner och *C. difficile*-associerad diarré, deras andra välkända risker förutom risken för sällsynta men ändå ihållande och funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar, betraktas nytta-riskförhållandet för (fluoro)kinoloner vid profylax av turistdiarré som negativt.

Preoperativa förberedelser för kronisk kolesteatomatös otit och kronisk otit som sprider sig till skelettet

Den allmänna nyttan med systemisk antibiotikaprofylax vid ren-kontaminerad öronkirurgi är för närvarande inte tillräckligt styrkt, och fördelen jämfört med topiska antibiotika har inte bevisats. Problem kring användningen av (fluoro)kinoloner vid kirurgisk profylax måste alltid beaktas, däribland utvecklingen och spridningen av resistent patogener och uppträdandet av läkemedelsbiverkningar till följd av (fluoro)kinoloner, däribland risken för potentiellt funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar. PRAC fann med tanke på detta att nytta-riskförhållandet för (fluoro)kinoloner vid preoperativa förberedelser för kronisk kolesteatomatös otit och kronisk otit som sprider sig till skelettet är negativt.

Septikemi

Septikemi är en allvarlig och livshotande sjukdom som är förknippad med hög dödlighet. Septikemi är i allmänhet ospecifik och vanligtvis ett sekundärt tillstånd (ett följdillstånd) till en primär infektion. Behandlingen ska inriktas på den primära infektionen och väljas med hänsyn till behandlingens PK/PD-kännetecken och infektionsplatsen. Därför accepteras inte septikemi som en fristående indikation i enlighet med riktlinjen (CPMP/EWP/558/95 rev 2). Indikationen septikemi ska därför tas bort.

Nytta-riskförhållandet för användning av (fluoro)kinoloner vid septikemi enligt ovan betraktas som negativt och indikationen ska tas bort.

Selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen hos patienter med nedsatt immunsystem

Vad gäller indikationen "selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen hos patienter med nedsatt immunsystem" är nyttan av att använda fluorokinoloner extremt begränsad. Faktum är att PRAC inte kunde identifiera något hållbart bevis för effekten av att använda (fluoro)kinoloner vid denna indikation. På grund på avsaknaden av vetenskapliga belägg om effekt och rekommendationen från IDWP betraktas nytta-riskförhållandet för användningen av (fluoro)kinoloner vid "selektiv dekontaminering av mag-tarmkanalen hos patienter med nedsatt immunsystem" som negativt.

Förebyggande av exacerbationer hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektioner (UVI)

Återkommande urinvägsinfektioner är vanligt bland unga, friska kvinnor, trots att de anatomiskt och fysiologiskt oftast har normala urinvägar (Hooton 2001).

Enligt riktlinjen från European Association of Urology (EAU) (Bonkat et al 2017) ingår rådgivning och beteendeändringar i förebyggandet av okomplicerade återkommande urinvägsinfektioner. Antimikrobiell profylax kan bara ges efter att försök med rådgivning och beteendeändringar

genomförts och när icke-antimikrobiella åtgärder har misslyckats. På grund av risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar betraktas nytta-riskförhållandet för (fluoro)kinoloner vid indikationen förebyggande av exacerbationer hos kvinnor med återkommande urinvägsinfektion som negativt.

Förebyggande av infektion vid kirurgiska ingrepp

Antibiotika med bredare spektrum ska inte användas för profylax nära förfarandet eller bara försiktigt i mycket utvalda fall (European Association of Urology (EAU), "Guidelines on Urological infections" från 2015). Det medel som används för profylax nära förfarandet ska helst inte vara ett medel som kan krävas för infektionsbehandling. Samma resistensmönster mot pefloxacin delas dessutom med andra kinoloner, vilket gör det olämpligt att använda pefloxacin vid profylax nära förfarandet. Med tanke på det höga resistensmönstret mot pefloxacin, en möjlig utveckling av korsresistens mot andra kinoloner och den nyligen erkända risken för långvariga och potentiellt funktionsnedsättande biverkningar, är riskerna med att använda pefloxacin större än nyttan. Riskerna är större än nyttan vid denna indikation, varför indikationen ska tas bort.

Vaginalinfektioner (AV)

Grupp B *streptococci* (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* och *Enterococcus faecalis* är de organismer som oftast förknippas med aerob vaginit (Rampersaud et al 2012). Aerob vaginit (AV) kräver behandling som baseras på mikroskopiska fynd, och bäst resultat kan uppnås av en kombinerad lokal behandling med något av följande: antibiotika (infektiös komponent), steroider (inflammatorisk komponent) och/eller östrogen (atrofisk komponent). Vid fall av candida som förekommer vid mikroskopi eller odling måste antimykotika prövas först för att se om annan behandling fortfarande behövs. Vaginalsköljning med povidon-jodlösning kan ge snabb symtomlindring men botar inte den bakteriella belastningen på lång sikt. De lokala antibiotika som är att föredra är icke-absorberbara och av bredspektrumtyp, och täcker särskilt enteriska grampositiva och gramnegativa aerober, som kanamycin. Den senare bildar ofta kolonier men inflammatoriska infektioner är sällsynta, och användningen av orala antibiotika till kvinnor med AV avråds (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

(Fluoro)kinoloner rekommenderas ibland i den inledande behandlingen av allvarliga och/eller komplicerade fall av aerob vaginit (dvs. för att kontrollera akuta symtom i svåra fall såsom stafylokock- eller makula-streptokockvaginit). Utifrån effektuppgifterna, den aktuella behandlingsriktlinjen, de kända riskerna förknippade med användningen av (fluoro)kinoloner, inräknat funktionsnedsättande läkemedelsbiverkningar, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för (fluoro)kinoloner vid vaginit är negativt.

Meningit

I EU är indikationen meningit bara godkänd för pefloxacin. (Fluoro)kinoloner har inte undersökts i någon större omfattning för behandling av akut bakteriell meningit, och det finns därför bara sparsamma data om användningen av pefloxacin till patienter med meningit som inte gör det möjligt att fastställa effekten.

På grund av pefloxacins potentiellt otillräckliga täckning av patogener som ger upphov till meningit och de risker som förknippas med olämplig meningitbehandling betraktas det övergripande nytta-riskförhållandet för denna indikation som negativt och ska därför tas bort.

Infektion i cerebrospinalvätskan

Det finns inga tillgängliga uppgifter med fastställd effekt i denna kliniska miljö. Vidare anser PRAC att terminologin "*Infektion i cerebrospinalvätskan*" är felaktig ur ett medicinskt perspektiv. Nytta-riskförhållandet är därför negativt och indikationen ska tas bort.

Endokardit

I EU är indikationen endokardit godkänd uteslutande för pefloxacin. Infektiös endokardit är en allvarlig och livshotande sjukdom som är förknippad med hög dödlighet. Typiska mikroorganismer som kan orsaka infektiös endokardit är t.ex. *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK-gruppen, *Staphylococcus aureus* eller *enterococci*. Efter granskning av de tillgängliga uppgifterna, som främst bygger på djurmodeller (Giamarellou H et al. 1989) kan inte pefloxacins effekt fastställas.

På grund av pefloxacins potentiellt otillräckliga täckning av patogener som ger upphov till endokardit och de risker som förknippas med olämplig endokarditbehandling betraktas nytta-riskförhållandet för denna indikation som negativt.

Nosokomial penumoni

Pefloxacins låga antimikrobiella aktivitet mot *Pseudomonas aeruginosa* utesluter dess användning vid nosokomial penumoni där *P. aeruginosa* är en ofta förekommande patogen. Dessutom är ofloxacins aktivitet mot relevanta patogener alltför begränsad för att motivera dess användning vid nosokomial penumoni. Vid dessa infektioner bör en komplicerad utveckling förväntas liksom en hög nivå av de resistenta patogenerna. Det övergripande nytta-riskförhållandet för denna indikation betraktas därför som negativt.

Extern otit

Akut extern otit är cellulit i hörselgångens hud och underhud, med akut inflammation och varierande ödem. I de flesta av fallen orsakas extern otit av bakterieinfektioner (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), men även andra sjukdomsframkallare såsom svampinfektioner eller icke-infektiösa dermatologiska processer bör övervägas. Vid bakteriell extern otit är de vanliga patogenerna främst *Pseudomonas aeruginosa* och *Staphylococcus aureus*, ofta i form av en polymikrobiell infektion (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Effekten av topisk antibakteriell behandling har bekräftats i kliniska prövningar, medan användningen av systemisk behandling är tveksam (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) och bör begränsas till långvarig extern otit eller lokal eller systemisk spridning av infektionen (Sander 2001). Mot denna bakgrund betraktas nytta-riskförhållandet för denna indikation som negativt.

Kategori 4: omformulering av indikationer i enlighet med aktuell medicinsk kunskap

Indikationerna i denna kategori ändras (se bilaga III) eftersom de antingen är:

- (1) för breda och täcker för många medicinska tillstånd vad gäller de tillgängliga vetenskapliga beläggen för bedömning av (fluoro)kinoloners nytta-riskförhållande, med tanke på *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections* (CPMP/EWP/558/95 rev 2) och i samband med de (under-) indikationer som nämns i kategorierna 1, 2 eller 3 här ovan. Därför måste dessa breda indikationer ändras.
- (2) eller så är terminologin felaktig ur ett medicinskt perspektiv.

Tabell 4 – Kategori 4-indikationer som anses vara för breda

Indikationsrubrik
Infektioner i njurarna, urinvägarna och könsorganen
Urinvägsinfektion

Luftvägsinfektioner
Pneumoni
Öron-, näs- och halsinfektioner
Hud- och mjukvävnadsinfektioner
Urinvägsinfektioner
Gynekologiska infektioner

Tabell 5 – Kategori 4-indikationer som ska omformuleras med korrekta medicinska begrepp

Indikation
Infektion i matsmältningssystemet och gallgångarna
Förebyggande av infektion vid kirurgiska ingrepp
Profylax av systemiska urinvägsinfektioner
Förebyggande av systemiska urinvägsinfektioner

Detaljer om ändringarna/omformuleringarna av kategori 4-indikationer som nämns i tabellerna 4 och 5 här ovan finns i bilaga III till CHMP:s yttrande.

Förutom ändringarna av indikationerna här ovan rekommenderade PRAC andra ändringar av produktinformationen, bland annat ytterligare varningar och försiktighet gällande de långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningarna.

PRAC rekommenderade även att följande läkemedel som innehåller kinoloner tillfälligt upphävs: nalidixinsyra, pipemidsyra, cinoxacin och flumekin. Nyttar-riskförhållandet för fyra substanser (pipemidsyra, nalidixinsyra, flumekin och cinoxacin) betraktas som negativt. Faktum är att baserat på de nuvarande, tillgängliga uppgifterna är nyttan begränsad på grund av deras kemiska struktur och den förknippade farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen (mycket smalt intervall av antibakteriell aktivitet, höga minsta inhiberande koncentrationer). Dessutom noteras det att dessa substanser inte står i några kliniska riktlinjer och att det inte längre finns några motiv för deras närvaro i behandlingsarsenalen för urinvägs-/genitalinfektioner/gastrointestinala infektioner. Med tanke på den begränsade nyttan och mot bakgrund av den totala risken förknippad med användningen av dessa läkemedel, inräknat risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar, är nyttar-riskförhållandet för dessa läkemedel negativt. För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belägg för att visa på ett positivt nyttar-riskförhållande för dessa läkemedel. Innehavaren av godkännande för försäljning ska motivera dosrekommendationen och överväga lämpliga PK/PD-data till stöd för indikationen.

Centrala komponenter i ett brev till hälso- och sjukvården avtalades, tillsammans med tidpunkterna för dess distribution.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för läkemedel som innehåller kinoloner och fluorokinoloner för systemisk och inhaled användning.
- PRAC har beaktat samtliga inlämnade data för läkemedel som innehåller kinoloner och fluorokinoloner vad gäller långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen samt resultaten av samråd med IDWP (Infectious Disease working party). Dessutom har PRAC beaktat synpunkterna från patientorganisationer, patienter, familjer och vårdare, samt synpunkterna från hälso- och sjukvårdspersonal i en offentlig utfrågning. PRAC har även granskat alla data som lämnats in av olika aktörer, både före och efter den offentliga utfrågningen.
- PRAC fann att vissa av de allvarliga biverkningarna förknippade med användningen av kinoloner och fluorokinoloner i mycket sällsynta fall kan vara långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla och att dessa risker är en klasseffekt.
- PRAC fann att för patienter med en allvarlig infektion som är känslig för dessa antibiotika förblir fluorokinoloner ett viktigt behandlingsalternativ trots den mycket sällsynta risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar.
- PRAC fann att andra behandlingsalternativ bör övervägas vid lindrigare infektioner. Därför ska fluorokinoloner reserveras som sista linjens behandling till patienter där andra behandlingsalternativ inte är effektiva eller inte tolereras.
- PRAC fann dessutom att nyttan av att behandla lindriga och/eller självbegränsande infektioner med kinoloner och fluorokinoloner inte är större än den totala risken förknippad med användningen av dessa läkemedel, inräknat den allvarliga risken för långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningar.
- PRAC rekommenderade således att följande läkemedel som innehåller kinoloner tillfälligt upphävs: nalidixinsyra, pipemidsyra, cinoxacin och flumekin, eftersom de inte har kvar någon indikation med ett positivt nytta-riskförhållande. För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in lämpliga vetenskapliga belegg för att visa på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet.
- Dessutom rekommenderade PRAC ändringar i produktinformationen, bland annat indikationen och ytterligare varningar och försiktighet gällande de långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla läkemedelsbiverkningarna.
- Centrala komponenter i ett brev till hälso- och sjukvården avtalades, tillsammans med tidpunkterna för dess distribution.

Av denna anledning fann PRAC att nytta-riskförhållandet för följande läkemedel som innehåller fluorokinoloner: pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, är fortsatt gynnsamt, med reservation för de avtalade ändringarna i produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning ändras för pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin.

PRAC fann dessutom att nytta-riskförhållandet för följande läkemedel som innehåller kinoloner: nalidixinsyra, pipemidsyra, cinoxacin och flumekin, inte längre är gynnsamt och bör tillfälligt upphävas.

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra rekommenderade PRAC att innehavaren av godkännande för försäljning lämnar in lämpliga vetenskapliga belägg för att visa på ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet vid någon indikation.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.