

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A fluorokinolonok és a kinolonok (a továbbiakban: „(fluoro)kinolonok”) a szintetikus antibakteriális szerek egyik osztálya, amelyeket 1961 óta alkalmaznak a klinikai gyakorlatban. Az osztály legkorábbi hatóanyagai (a nalidixsavval kezdődően) nem-fluorináltak, csupán szűk hatásspektrummal rendelkeznek a Gram-negatív baktériumokkal szemben, és a klinikai gyakorlatban általában újabb antibiotikumokra cserélték le őket. A későbbiek (a norfloxacin-tól kezdődően) egyre szélesebb hatásspektrummal rendelkeznek; az alap gyűrűszerkezet C-6 szénatomján fluorináltak, ezért hívják őket fluorokinolonoknak. Ezek a vegyületek a bakteriális DNS szintézisét gátolják azáltal, hogy az intracelluláris topoizomerázhoz kötődnek és gyógyszer-enzim-DNS komplexeket képeznek.

A jelen farmakovigilanciái betérjesztési eljárás a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis, ismert gyógyszer-mellékhatások által a szisztémás és inhalációs alkalmazásra szolgáló készítményt tartalmazó kinolonok és fluorokinolonok előny-kockázat profiljára kifejtett hatás felülvizsgálatára, valamint a megfelelő kockázatminimalizáló intézkedésekre összpontosít.

Bár ezek a mellékhatások már szerepelnek a kinolonok és fluorokinolonok uniós kísérőírataiban, az Európai Unióban még nem értékelték szisztematikusan ezen ismert mellékhatások súlyosságát és tartósságát.

2018. október 16-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján megvizsgált.

A PRAC által végzett tudományos értékelés átfogó összegzése

A PRAC megvizsgálta a (fluoro)kinolon tartalmú gyógyszerek vonatkozásában benyújtott adatok összességét a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások tekintetében. Az adatok közé tartoztak a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott írásbeli válaszok, valamint a fertőző betegségek munkacsoportjával folytatott megbeszélés eredményei. Emellett a PRAC mérlegelte a betegszervezetek, betegek, családok és gondviselők, valamint az egészségügyi szakemberek nyilvános meghallgatáson kifejtett nézeteit. A PRAC továbbá áttekintette a különböző érdekelt felek által a nyilvános meghallgatás előtt és után benyújtott összes adatot.

A forgalomba hozatal utáni spontán és szakirodalmi adatok vizsgálata, valamint a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan tartós mellékhatások háttérben húzódó, lehetséges mechanizmussal kapcsolatosan rendelkezésre álló, nem klinikai és klinikai információk értékelése együtt elégséges bizonyítékokkal szolgált a (fluoro)kinolonok és a beteg aktivitását potenciálisan korlátozó mellékhatások közötti ok-okozati kapcsolat alátámasztására.

A vizsgált mellékhatások megjelenésével kapcsolatos kockázati tényezők jelentik továbbra is a fő bizonytalanságok egyikét, ezért a kockázati tényezők további vizsgálata szükséges. A releváns érdekelt feleket, beleértve az egyetemeket és a forgalombahozatali engedély jogosultjait, arra ösztönzik, hogy további kutatásokat végezzenek, amelyek pontosabban karakterizálnák ezeket a korlátozó hatású mellékhatásokat. A kutatásnak az ismeretekben jelenleg mutatkozó hiányosságokra és bizonytalanságokra kell összpontosítania, beleértve többek között az ezen specifikus mellékhatásokkal kapcsolatos kockázati tényezőket, a mellékhatások kezelését, a mellékhatásokat előre jelző lehetséges biomarkerek azonosítását, valamint a háttérben álló hatásmechanizmusokat, amelyek ilyen reakciót eredményezhetnek.

A (fluoro)kinolonokat számos javallatban engedélyezték az EU-ban – több mint száz indikáció különböző granularitással. A jelen felülvizsgálat céljára a javallatokat összefoglaló kifejezések alatt csoportosították, figyelembe véve az összes rendelkezésre álló adatot, különösen a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatásoknak az előny-kockázat profilra kifejtett hatását ezekben a javallatokban.

- 1. kategória: A biztonságossági aggályok újonnan azonosított jellege nem feltétlenül módosítja az előny-kockázat profilt és nem indokolt a javallat módosítása.
- 2. kategória: Az újonnan azonosított biztonságossági aggály a (fluoro)kinolonok alkalmazásának korlátozását teszi szükségessé ebben az indikációban.
- 3. kategória: Az újonnan azonosított biztonságossági aggály negatívvá változtatja az előny-kockázat profilt, és ezeket a javallatokat törölni kell.
- 4. kategória: A javallatok túlságosan széles körűek a rendelkezésre álló bizonyítékok szempontjából, és a fenti 1., 2. vagy 3. kategóriában említett egyes (szub)indikációkkal kapcsolatosak. Ezeket az indikációkat módosítani kell. Más javallatokról úgy vélték, hogy nem a megfelelő orvosi szakkifejezéssel van megfogalmazva. Ezeket törölni kell vagy egy megfelelő orvosi kifejezéssel helyettesíteni.

1. kategória: a javallat módosítása nem szükséges

Az 1. kategóriába tartozó indikációk esetén úgy ítélték meg, hogy az újonnan azonosított biztonságossági aggály (hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások) korlátozott hatással bír az összes, kinolont vagy fluorokinolont tartalmazó készítmény előny-kockázat profiljára. Az előny-kockázat profil pozitív marad, és fokozatos változása nem indokolja a javallat módosítását.

1. táblázat – 1. kategóriájú javallatok: az indikációk módosítása nem szükséges

Javallat címszó
Komplikált húgyúti fertőzések/pyelonephritis
Prostatitis, epididymo-orchitis
Urethritis és cervicitis
Genitális / nőgyógyászat fertőzések
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> által okozott krónikus tüdőfertőzések cystás fibrosisban szenvedő felnőtteknél
Broncho-pulmonális fertőzések cystás fibrosis vagy bronchiectasis esetén
Közösségben szerzett pneumonia
Gram-negatív baktériumok által okozott pneumonia
Tuberculosis
Krónikus sinusitis
Malignus otitis externa
Krónikus gennyes otitis media
Komplikált bőr- és bőrszerkezeti fertőzések / Komplikált bőr- és lágyszövetfertőzések
Gastrointestinális fertőzések
Csont- és ízületi fertőzések
Hasi fertőzések
<i>Neisseria meningitidis</i> által okozott invazív fertőzések prophylaxisa
Inhalációs antrax (expozíció utáni profilaxis és kuratív kezelés)
Csökkent immunitású betegek fertőzése

Ezen 1. kategóriába eső javallatok esetében a PRAC úgy vélte, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat, különösen a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis

mellékhatások azonosított kockázatát. Az értékelésnél figyelembe vették a kezelni kívánt betegségek súlyosságát, azok lehetséges súlyos szövődményeit – beleértve az irreverzibilis anatómiai vagy funkcionális elváltozások megjelenésének megelőzését –, a (fluoro)kinolonok kedvező szöveti eloszlását és a (fluoro)kinolonok mikrobiológiai spektruma által lefedett kórokozó specificitását.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezeket a javallatokat fenn kell tartani.

Ugyanakkor a pefloxacin vonatkozásában a PRAC úgy ítélte meg, hogy az 1. táblázatban fentebb felsorolt indikációk közül némelyek korlátozására van szükség az alábbiak szerint:

- Krónikus sinusitis

A rhinosinusitis az orr és a melléküregek nyálkahártyájának gyulladásával járó betegségek csoportja. A krónikus sinusitis leginkább a következő kórokozók váltják ki: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaerobok és *Chlamydia spp.* Figyelembe véve a Pneumococcusok pefloxaccinnal szembeni, alacsony szintű érzékenységet és a lehetséges kockázatokat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pefloxacin alkalmazását a krónikus sinusitis akut exacerbációjának kezelésében olyan betegekre kell korlátozni, akiknél úgy ítélik meg, hogy az egyéb antibakteriális szerek alkalmazása nem megfelelő ezen fertőzések kezelésére (utolsó vonalbeli lehetőség).

- Hasi fertőzések

Figyelembe véve az ilyen fertőzésekben szerepet játszó kórokozók nem megfelelő lefedettségét, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a pefloxacin alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akiknél úgy ítélik meg, hogy az egyéb antibakteriális szerek alkalmazása nem megfelelő ezen fertőzések kezelésére (utolsó vonalbeli lehetőség).

Továbbá a pefloxacin vonatkozásában a PRAC úgy ítélte meg, hogy az 1. táblázatban fentebb felsorolt indikációk közül némelyeket törölni kell az alábbiak szerint:

Pefloxacin

- Akut és krónikus prostatitis, beleértve a súlyos formákat

Úgy ítélték meg, hogy a pefloxacin szerepe a bakteriális prostatitis kezelésében nem igazolt. Atípusos nemi úton terjedő kórokozók esetében, mint amilyen a *Mycoplasma hominis* és a *Chlamydia trachomatis* vagy az *Ureaplasma urealyticum*, a pefloxacin antimikrobiális hatása kis mértékű (Gonzales és Henwood 1989). Ettől eltekintve a rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a pefloxacin hatása kismértékű a Pseudomonasszal szemben (King és Phillips 1986), és nem állnak rendelkezésre frissített érzékenységi adatok a pefloxacinra vonatkozóan, mivel az antibiotikum-rezisztencia vizsgálat európai bizottsága (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) a pefloxacin esetében nem határozott meg klinikai határértékeket (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Ezáltal a pefloxacin jelenlegi szerepe a bakteriális prosztata-gyulladás kezelésében és a pefloxacin alkalmazásának előnyös hatása az ilyen fertőzések kezelésében ismeretlen. Ezért ennek az indikációnak az előny-kockázat profilja a pefloxacin esetében negatív.

- Broncho-pulmonális fertőzések exacerbációja cystás fibrosisban

cystás fibrosisban szenvedő betegeknél a broncho-pulmonális fertőzések legfőbb kórokozója a *Pseudomonas aeruginosa*. A *Streptococcus* fajok csupán közepes érzékenységet mutatnak a pefloxaccinnal szemben, a MIC90 értékek 3,1 és 32 mg/l között mozognak (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989; 37(5):628-68). A pefloxacin kismértékű antimikrobiális hatása az indikáció-specifikus kórokozók ellen eleve kizárja annak alkalmazását ebben a javallatban, mivel nagy az esélye a nem megfelelő lefedettségnek és a rezisztencia kialakulásának. Úgy ítélték meg, hogy a pefloxacin jelenlegi szerepe ezen indikáció kezelésében nem igazolt. Ezért ennek az indikációnak az előny-kockázat profilja a pefloxacin esetében negatív.

- Akut, nem komplikált pyelonephritis

A pyelonephritisszel társuló kórokozók nagy része *E. coli* (75%-95%), olykor az *Enterobacteriaceae* egyéb fajai, például a *P. mirabilis* és a *K. pneumoniae*, valamint *Staphylococci*. A pefloxacin antimikrobiális hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre frissített adatok (például az enterobaktériumoknál és egyéb Gram-negatív baktériumoknál a rezisztencia jelenlegi előfordulási gyakoriságával kapcsolatban), mivel az EUCAST nem határozott meg klinikai határértékeket.

A pefloxacin antimikrobiális hatása az ennél a javallatánál releváns baktériumtörzsekkel szemben kismértékű (Hoogkamp-Korstanje 1997). Ezenfelül a pefloxacin kis arányban választódik ki a vizeletbe (a pefloxacin adag 34%-a, beleértve az aktív metabolitját, a norfloxacin is) (Naber 2001). Ezért a pefloxacin használatának előny-kockázat profilja ebben a javallatban negatív.

- Malignus otitis externa

A malignus otitis externa, másik nevén a nekrotizáló otitis externa, egy súlyos, invazív bakteriális fertőzés, amely a külső hallójáratot és a koponyaalapot érinti. A szakirodalomban leírt malignus otitis externa esetek csaknem 95%-a a *Pseudomonas aeruginosa*-nak tulajdonítható (Bovo et al. 2012). Meg kell jegyezni, hogy a pefloxacin antimikrobiális hatása a *P. aeruginosa* ellen kismértékű, így az előnyös hatás rendkívül korlátozott. Ezért a pefloxacin használatának előny-kockázat profilja ebben a javallatban negatív.

2. kategória: korlátozást igénylő javallatok

A 2. kategóriába tartozó javallatok esetén az előny-kockázat profilt befolyásolja a fent említett biztonságossági aggály az érintett betegségeknek a (fluoro)kinolonok előnyös hatásait, valamint ezen betegségek némelyikének korlátozott súlyosságát illetően, ezért ezeket a javallatokat korlátozni kell.

2. táblázat – 2. kategóriába tartozó javallatok

Javallat címszó
Nem komplikált cystitis <ul style="list-style-type: none"> • Egyszerű, nem komplikált, akut cystitis • Akut cystitis nőknél • Egyszerű, nem komplikált, akut cystitis premenopauzában lévő felnőttnél

nőknél <ul style="list-style-type: none"> • Rekurráló cystitis nőknél • Akut, nem komplikált alsó húgyúti fertőzés (egyszerű cystitis)
COPD akut exacerbációja, beleértve a krónikus bronchitist <ul style="list-style-type: none"> • Krónikus obstruktív tüdőbetegség akut exacerbációja, beleértve a krónikus bronchitist • Krónikus bronchitis akut exacerbációja • Krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbációja
Akut bakteriális sinusitis <ul style="list-style-type: none"> • Akut sinusitis • Akut bakteriális sinusitis
Akut otitis media

Ezekben a javallatokban a (fluoro)kinolon tartalmú gyógyszereket kizárólag akkor lehet alkalmazni, ha úgy ítélik meg, hogy az ilyen fertőzések kezelésére általánosságban javasolt egyéb antibakteriális szerek használata nem megfelelő.

Az utolsó vonalbeli kezelésre történő korlátozásra vonatkozó ajánlás az alábbiakon alapul:

Nem komplikált cystitis

A rendelkezésre álló tudományos adatok áttekintése alapján a nem komplikált cystitis eseteket gyakran írták le önkorlátozónak. Gágyor et al (2015) legújabb vizsgálata azt igazolta, hogy a nem komplikált húgyúti fertőzésekben szenvedő és ibuprofénnel kezelt nők kétharmada antibiotikum nélkül gyógyult. Ugyanakkor a tünetek csillapodásának hiánya és a szövődmények (különösen a pyelonephritis) kockázata nagyobb arányúnak bizonyult az antibiotikummal nem kezelt csoportban. Az áttekintett európai irányelvek nem foglalkoznak a húgyúti fertőzések nem antibakteriális kezelésének lehetőségével. A (fluoro)kinolonok nem megfelelő használata gyorsan növekedő bakteriális rezisztenciával társul ezen szerekkel szemben (*Fertőzéses betegségek bizottsága 2006; Murray és Baltimore 2007*).

Úgy vélik, hogy a nem komplikált cystitis nem súlyos, nem életet veszélyeztető javallat, amely esetében a lehetséges kockázat meghaladja az előnyös hatást, ha a (fluoro)kinolonokat első vonalbeli kezelésként alkalmazzák. Ezért a nem komplikált cystitis javallatában az előny-kockázat profil megváltozott, és a (fluoro)kinolonokat kizárólag olyan betegeknek lehet alkalmazni, akiknél nem áll fenn alternatív kezelési lehetőség.

Krónikus bronchitis akut exacerbációja és COPD

Figyelembe véve a hatásossági adatokat, a rezisztencia kialakulásának kockázatát, valamint a (fluoro)kinolonok kockázat profilját a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások új kockázatával, arra a következtetésre jutottak, hogy az előny-kockázat profil csupán a krónikus bronchitis akut exacerbációja és a COPD súlyos epizódjai esetén változatlan, illetve amikor az egyéb terápiás lehetőségek nem hatásosak vagy nem a beteg nem tolerálja azokat. A (fluoro)kinolonok alkalmazása nem indokolt enyhe vagy közepesen súlyos epizódok esetén, ha alternatív terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre.

Összességében a krónikus bronchitis és COPD akut exacerbációjának javallatában az előny-kockázat profil kizárólag olyan betegeknek pozitív, akiknél nem áll rendelkezésre alternatív kezelési lehetőség.

Akut bakteriális rinosinusitis

Az akut bakteriális rinosinusitis egy nem súlyos fertőzés, amely nagy arányban spontán gyógyul (90%). A klinikai gyakorlatban előforduló rinosinusitis esetek körülbelül 80%-a vírusos eredetű, és

csupán az esetek elhanyagolható részében (vagyis 0,5-2%) alakul ki bakteriális fertőzés (Gwaltney 1996).

A placebóval kezelt betegek magas sikerarányát és az esetek többségében a sinusitis enyhe súlyossága tekintetében az antibiotikumok előnyös hatását gondosan mérlegelni kell a mellékhatások kialakulásával és a rezisztencia szelekciójának lehetséges kockázatával szemben.

Ezért a (fluoro)kinolonok alkalmazásához társuló kockázat fényében, beleértve a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan tartós, súlyos mellékhatások kockázatát, a (fluoro)kinolonokat kizárólag akkor lehet alkalmazni, ha az akut bakteriális sinusitis kezdeti kezelésére általánosságban ajánlott egyéb antibakteriális szerek használatát nem tartják megfelelőnek.

Akut otitis media

Az akut otitis mediát multifaktoriális és polimikrobiális betegségnek tekintik, amely általában vírusos felső légúti fertőzések szövődményeként alakul ki (Marom et al 2012). Az egyik leggyakoribb gyermekbetegségként az akut otitis media a 80% feletti spontán gyógyulási arányával nem súlyos és a legtöbb esetben önkorlátozó fertőzésnek tekinthető. A (fluoro)kinolon kezelés olyan betegek számára lehet előnyös, akik rekuráló és/vagy nem reagáló akut otitis mediában szenvednek, amelyet multirezisztens kórokozó váltott ki és amelynél a hagyományos antibiotikumok valószínűleg hatástalanok.

Ezért a (fluoro)kinolonok alkalmazásához kapcsolódó kockázatok fényében, beleértve a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó vagy potenciálisan tartós mellékhatások kockázatát, az átfogó előny-kockázat profil az (akut) otitis media javallatában megváltozott, és a gyógyszer kizárólag olyan betegeknél alkalmazható, akik számára nem áll rendelkezésre alternatív kezelési lehetőség.

3. kategória: javallatok törlése

A 3. kategóriába tartozó javallatok esetében az előny-kockázat profil negatív, figyelembe véve a fent említett biztonságossági aggályt, valamint a (fluoro)kinolonok korlátozott előnyös hatásának fényében, az érintett betegségek esetében.

3. táblázat – 3. kategóriába tartozó javallatok

Javallat címszó
Pharyngitis-tonsillitis <ul style="list-style-type: none">• Pharyngitis• Tonsillitis
Laryngitis
Akut bronchitis
Utazók hasmenésének prophylaxisa <ul style="list-style-type: none">• Fertőző gastroenteritis (utazók hasmenése) megelőzése• Utazók hasmenésének megelőzése
Krónikus cholesteatomás otitis és a csontra terjedő krónikus otitis preoperatív előkészítése
Septicaemia

Javallat címszó
Csökkenet immunitású betegek gyomor-bélrendszerének szelektív dekontaminációja
Exacerbáció megelőzése rekurrens húgyúti fertőzésekben szenvedő nőknél <ul style="list-style-type: none"> • Gyakori, rekurrens húgyúti fertőzések megelőzése • Rekurrens húgyúti fertőzések hosszú távú megelőzése • Gyakori, ismétlődő húgyúti fertőzések megelőzése • Szisztémás húgyúti fertőzések megelőzése • Szisztémás húgyúti fertőzések prophylaxisa
Fertőzések megelőzése műtéti beavatkozásoknál <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis az urogenitális rendszeren végzett műtétek vagy beavatkozások után <ul style="list-style-type: none"> ○ Profilaxis az urogenitális rendszeren végzett műtétek vagy beavatkozások után ○ Transzuretrális műtétek vagy transzrektális prosztata biopszia után jelentkező, rekurrens húgyúti fertőzések prophylaxisa
Hüvelyi fertőzések
Meningitis
Liquorfertőzések
Endocarditis
Nosocomiális pneumonia
Otitis externa

Ezeknél a javallatoknál az indikáció törlésére vonatkozó javaslat az alábbiakon alapul:

Pharyngitis-tonsillitis

A rendelkezésre álló adatok alapján felnőtteknél és gyermekeknél a pharyngitis esetek 90%-a és a tonsillitis esetek 70%-a vírusos eredetű (Zoorob et al 2012). A bakteriális eredetű pharyngitist illetően a bakteriális akut pharyngitis leggyakoribb kórokozója a *Streptococcus pyogenes*.

A (fluoro)kinolonok nem fedik le kellőképpen a kórokozók spektrumát, amelyeket gyakran azonosítanak a pharyngitises és/vagy tonsillitises betegeknél. Továbbá figyelembe kell venni a (fluoro)kinolonokkal szemben a növekedő rezisztenciát és a betegek aktivitását korlátozó mellékhatások lehetőségét ennél a többségében nem súlyos állapotnál. A (fluoro)kinolonok használatának előny-kockázat profilja bakteriális eredetű pharyngitis és/vagy tonsillitis esetén ezért negatív.

Laryngitis

A fertőző laryngitis többségében egy önkorlátozó, vírusos betegség (parainfluenza, rhinovirus, influenza és adenovirus okozza), amely nem reagál az antibiotikum-kezelésre (Higgins, 1974). Figyelembe véve a laryngitis többségében vírusos etiológiáját, önkorlátozó jellegét, a gyakori mikroorganizmusok növekedő rezisztenciáját a (fluoro)kinolonokkal szemben, valamint a hosszan

tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások azonosított kockázatát, a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja laringitisz esetén negatív.

Akut bronchitis

Általánosságban a legtöbb bronchialis fertőzés vírusos eredetű. Az akut bronchitisben szenvedő betegek köpetmintáiból akár 45%-ban izoláltak *Streptococcus pneumoniae*-t, *Haemophilus influenzae*-t és *Moraxella catharralis* (Macfarlane et al. 1993), azonban nehéz meghatározni ezek szerepét az egészséges egyének potenciális oropharyngealis kolonizációja miatt (Laurenzi et al. 1961; Smith és Lockwood 1986).

A jelenlegi bizonyítékok alapján és az európai irányelveknek megfelelően (Woodhead et al. 2005, 2011) mérsékelt előnyös hatás származik az antibiotikumok alkalmazásából akut bronchitis esetén egyébként egészséges egyéneknél.

Figyelembe véve az akut bronchitis gyakran vírusos etiológiáját, önkorlátozó jellegét, a gyakori mikroorganizmusok növekedő rezisztenciáját a (fluoro)kinolonokkal szemben, valamint a beteg aktivitását korlátozó nemkívánatos reakciók lehetséges kockázatát, a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja akut bronchitis esetén negatív.

Utazók hasmenésének prophylaxisa

Legtöbb esetben az utazók hasmenése önkorlátozó és 3-5 napon belül spontán gyógyul. Az antibiotikum prophylaxisa legtöbb utazó számára nem javasolt (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). A rendelkezésre álló irányelvek és állásfoglaló nyilatkozatok értékelése alapján az utazók hasmenésének prophylaxisát kizárólag a magas kockázatnak kitett, rövid távon utazókra kell korlátozni.

A kórokozó mikroorganizmusok (fluoro)kinolonokkal szembeni, növekedő rezisztenciája, a (fluoro)kinolonok és a *C. difficile*-hez társuló hasmenés közötti kapcsolat, a ritka, azonban tartós és a beteg aktivitását korlátozó mellékhatások mellett az egyéb, jól ismert kockázatok alapján a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja az utazók hasmenésének megelőzésében negatív.

Krónikus cholesteatomás otitis és a csontra átterjedő krónikus otitis preoperatív előkészítése

A szisztémás antibiotikum prophylaxis előnye általánosságban a steril-kontaminált fülészeti műtétek során jelenleg nem kellőképpen alátámasztott, és a helyi antibiotikumokkal szembeni előnye nem bizonyított. A (fluoro)kinolonok műtéti prophylaxisaként történő alkalmazásával kapcsolatos problémákat mindig szem előtt kell tartani, beleértve a rezisztens kórokozók kialakulását és elterjedését, valamint a (fluoro)kinolonok miatt jelentkező mellékhatásokat, köztük a potenciálisan a beteg aktivitását korlátozó mellékhatásokat. Figyelembe véve a fentieket a PRAC úgy ítélte meg, hogy a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja a krónikus cholesteatomás otitis és a csontra átterjedő krónikus otitis preoperatív előkészítésében negatív.

Septicaemia

A septicaemia egy súlyos és életet veszélyeztető betegség, amely magas mortalitással társul. Összességében a septicaemia nem specifikus és általában egy elsődleges fertőzést követően, másodlagosan kialakuló állapot (következmény). A kezeléssel a primer fertőzést kell megcélolni, figyelembe véve a kezelés farmakokinetikai/farmakodinámiás jellemzőit és a fertőzés helyét. Ezért a septicaemia nem fogadható el önálló javallatként az iránymutatásnak megfelelően (CPMP/EWP/558/95 rev 2), és a septicaemia indikációját törölni kell.

A (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja septicaemiában eszerint negatív, és a javallatot törölni kell.

Csökken immunitású betegek gyomor-bélrendszerének szelektív dekontaminációja

A „csökken immunitású betegek gyomor-bélrendszerének szelektív dekontaminációja” javallatot illetően a (fluoro)kinolonok alkalmazásának előnyös hatása rendkívül korlátozott. Sőt, a PRAC nem tudott egyetlen szilárd bizonyítékot sem azonosítani, amely a (fluoro)kinolonok használatának hatásosságát igazolta volna ebben az indikációban. A hatásosságra vonatkozó tudományos bizonyítékok hiánya, valamint a fertőző betegségek munkacsoportjának ajánlása alapján a (fluoro)kinolonok alkalmazásának előny-kockázat profilja a „csökken immunitású betegek gyomor-bélrendszerének szelektív dekontaminációja” esetén negatív.

Exacerbáció megelőzése rekurrens húgyúti fertőzésekben szenvedő nőknél

A rekurrens húgyúti fertőzések gyakoriak a fiatal, egészséges nők körében, még akkor is, ha általánosságban a húgyutak anatómiai és fiziológiai szempontból normálisak (Hooton 2001).

Az Európai Urológiai Társaság (European Association of Urology; EAU) irányelvének (Bonkat et al 2017) megfelelően a nem komplikált rekurrens húgyúti fertőzések megelőzése tanácsadást és viselkedés megváltoztatását foglalja magában. Antibiotikus prophylaxis kizárólag tanácsadás és a viselkedés megváltoztatásának kísérlete után adható, ha a nem antimikrobiális intézkedések sikertelenek voltak. Figyelembe véve a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatásokat, a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja az exacerbáció megelőzése rekurrens húgyúti fertőzésekben szenvedő nőknél javallatban negatív.

Fertőzések megelőzése műtéti beavatkozásoknál

A szélesebb spektrumú antibiotikumok nem alkalmazhatók prophylaxisként a beavatkozásokban, és csupán nagy körültekintéssel használhatók egyes kiválasztott esetekben (Az Európai Urológiai Társaság (EAU) 2015. évi irányelve az urológiai fertőzések vonatkozásában). A beavatkozások vonatkozásában alkalmazott gyógyszerek ideális esetben nem a fertőzések kezeléséhez szükséges gyógyszerek közé tartoznak. Ettől eltekintve a pefloxacin rezisztenciamintázatát más kinolonok is osztják, ezáltal a pefloxacin nem alkalmas profilaxis céljára a beavatkozások vonatkozásában. Figyelembe véve a pefloxacinnal szembeni, nagymértékű rezisztenciát, az egyéb kinolonokkal szembeni keresztrezisztencia lehetséges kialakulását, valamint a hosszan tartó és potenciálisan a beteg aktivitását korlátozó mellékhatások újonnan felismert kockázatát, a pefloxacin alkalmazásának kockázatai meghaladják annak előnyeit. Mivel a kockázatok meghaladják az előnyöket ebben a javallatban, az indikációt törölni kell.

Vaginális fertőzések

Az aerob vaginitisszel leggyakrabban társuló organizmusok a B csoportú *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* és *Enterococcus faecalis* (Rampersaud et al 2012). Az aerob vaginitis a mikroszkópos eredménnyel alapuló kezelést igényel, és az alábbiak bármelyikével végzett, kombinált helyi kezeléssel lehet elérni a legjobb eredményt: antibiotikum (fertőzéses komponens), szteroid (gyulladásos komponens) és/vagy ösztrogén (atrófiás komponens). Amennyiben a mikroszkópos vizsgálatnál vagy a tenyésztés során *Candida* van jelen, először a gombaellenes szereket kell megpróbálni annak meghatározására, hogy szükség van-e még másfajta kezelésre. A hüvely öblítése povidon-jóddal a tünetek gyors csillapítását eredményezheti, azonban nem biztosítja a bakteriális terhelés hosszú távú gyógyulását. A legmegfelelőbb helyi antibiotikumok lehetőleg nem-felszívódóak és széles spektrumúak, lefedik különösen a Gram-pozitív bélbaktériumokat és a Gram-negatív aerobokat, mint például a kanamicin. Az utóbbiak kolonizációja gyakori, azonban a gyulladásos fertőzés ritka, az orális antibiotikumok alkalmazása helytelen az aerob vaginitisben szenvedő nők esetében (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

A (fluoro)kinolonok néhány esetben javasoltak a súlyos és/vagy komplikált aerob vaginitis kezdeti kezelésére (azaz az akut tünetek kontrolljára súlyos esetekben, például *Staphylococcus* vagy makuláris *Streptococcus* vaginitisz esetén). A hatásossági adatok, a jelenlegi kezelési irányelvek, a (fluoro)kinolonok alkalmazásával kapcsolatos, ismert kockázatok, köztük a beteg aktivitását korlátozó mellékhatások alapján, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a (fluoro)kinolonok előny-kockázat profilja vaginitis esetén negatív.

Meningitis

Az EU-ban a meningitis javallata kizárólag a pefloxacin esetén engedélyezett. A (fluoro)kinolonokat nem tanulmányozták kiterjedten az akut bakteriális meningitis kezelésében, ezért csupán szórványos adatok állnak rendelkezésre a pefloxacinnak a meningitis betegekénél történő alkalmazásával kapcsolatban, amelyek lehetővé tennék a hatásosság igazolását.

Figyelembe véve, hogy a pefloxacin nem fedi le kellően a meningitisért felelős kórokozókat, valamint a meningitis nem megfelelő kezeléséből eredő kockázatokat, ennek a javallatnak az átfogó előny-kockázat profilja negatív, ezért a javallatot törölni kell.

Liquorfertőzések

Nem állnak rendelkezésre adatok, amelyek alátámasztanák a hatékonyságot ebben a klinikai szituációban. Továbbá a PRAC orvosi szempontból helytelennek tartja a „liquorfertőzések” kifejezést. Ezért az előny-kockázat profil negatív, és az indikációt törölni kell.

Endocarditis

Az EU-ban az endocarditis javallatát kizárólag a pefloxacin vonatkozásában engedélyezték. Az infektív endocarditis egy súlyos és életet veszélyeztető betegség, amely magas mortalitással társul. Az infektív endocarditist okozó, típusos mikroorganizmusok közé tartoznak a *Streptococcus viridans* fajok, a *Streptococcus bovis*, HACEK csoport, a *Staphylococcus aureus* és az *Enterococcusok*. A főként állatmodelleken alapuló (Giamarellou H et al. 1989), rendelkezésre álló adatok áttekintése alapján a pefloxacin hatásossága nem igazolható.

Figyelembe véve, hogy a pefloxacin nem fedi le kellően az endocarditisért felelős kórokozókat, valamint az endocarditis nem megfelelő kezeléséből eredő kockázatokat, ennek a javallatnak az előny-kockázat profilja negatív.

Nosocomiális pneumonia

A pefloxacin kis mértékű antimikrobiális aktivitása a *Pseudomonas aeruginosa*val szemben eleve kizárja az alkalmazását nosocomiális pneumonia esetén, amelynek a *P. aeruginosa* gyakori kórokozó. Továbbá az ofloxacin aktivitása a releváns kórokozók ellen túlságosan korlátozott, hogy igazolja az alkalmazást nosocomiális pneumóniánál. Ezeknél a fertőzésekénél komplikált lefolyásra, illetve a rezisztens kórokozók magas szintjére kell számítani. Az átfogó előny-kockázat profil ezért ebben a javallatban negatív.

Otitis externa

Az akut otitis externa a hallójárat bőrének és bőr alatti szövetének cellulitise akut gyulladással és változó mértékű ödemával. Az esetek többségében az otitis externát bakteriális fertőzés okozza (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), azonban egyéb oki tényezők, például gombafertőzés és nem fertőző bőrgyógyászati állapotok is szóba jönnek. Bakteriális otitis externa esetén a fő kórokozó a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Staphylococcus aureus*, amelyek gyakran polimikrobiális infekcióként vannak jelen (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Míg a helyi antibakteriális kezelés hatásosságát klinikai vizsgálatokban megerősítették, addig a szisztémás kezelés alkalmazása megkérdőjelezhető (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) és a perzisztáló otitis externára, illetve a fertőzés helyi vagy

szisztémás terjedésére kell korlátozni azt (Sander 2001). A fentiek fényében ennél az indikációnál az előny-kockázat profil negatív.

4. kategória: a javallatok újraszövegezése a jelenlegi orvosi ismereteknek megfelelően

Az ebbe a kategóriába tartozó javallatokat módosítják (lásd III. melléklet), mivel:

- (1) túlságosan szélesek és túl sok orvosi entitást ölelnek fel a (fluoro)kinolonok előny-kockázat értékeléséhez rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok tekintetében, a bakteriális fertőzések kezelésére javallott gyógyszerkészítmények értékeléséről szóló irányelv (CPMP/EWP/558/95 rev 2) fényében és a fenti 1., 2. vagy 3. kategóriákban említett (szub)indikációkhoz viszonyítva. Ezért ezeket a széles körű javallatokat módosítani kell.
- (2) illetve a terminológia orvosi szempontból helytelen.

4. táblázat – A 4. kategóriába tartozó javallatok, amelyeket túlságosan széles körűnek tartottak

Javallat címszó
Vese-, húgyúti és genitális fertőzések
Húgyúti fertőzés
Légúti fertőzések
Pneumonia
Fül-, orr- és garatfertőzések
Bőr- és lágyrészfertőzések
Genitális fertőzések
Nőgyógyászati fertőzések

5. táblázat – A 4. kategóriába tartozó és a megfelelő orvosi kifejezések szerint átfogalmazásra szoruló javallatok

Javallat
Az emésztőrendszer és az epeutak fertőzései
Fertőzések megelőzése műtéti beavatkozásoknál
Szisztémás húgyúti fertőzések prophylaxisa
Szisztémás húgyúti fertőzések megelőzése

A fenti 4. és 5. táblázatban szereplő, a 4. kategóriába tartozó javallatok módosításának/újraszövegezésének részleteit a CHMP vélemény III. melléklete tartalmazza.

A fent említett javallatok módosítása mellett a PRAC a kísérőiratok egyéb módosításait is javasolta, beleértve az alkalmazásra vonatkozó, a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatásokkal kapcsolatos további figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket.

A PRAC továbbá a következő kinolon tartalmú gyógyszerek felfüggesztését javasolta: nalidixsav, pipemidinsav, cinoxacin és flumekin. A négy hatóanyag (pipemidinsav, nalidixsav, flumekin és cinoxacin) előny-kockázat profilja negatív. Valóban, a kémiai szerkezetük és az ehhez kapcsolódó

farmakodinámiás és farmakokinetikai profil (nagyon keskeny antibakteriális hatástartomány, magas minimális inhibitor koncentrációk) miatt a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján korlátozott az előnyös hatásuk. Azt is megjegyezték, hogy ezeket a hatóanyagokat nem említi egyetlen klinikai irányelv sem, és a helyük a húgyúti / genitális / gastrointestinalis fertőzések terápiás fegyvertárában már nem indokolt. Figyelembe véve a korlátozott előnyt, valamint az ezen gyógyszerek alkalmazásához kapcsolódó, átfogó kockázatok fényében, beleértve a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatásokat, ezen gyógyszerek előny-kockázat profilja negatív. A felfüggesztés visszavonása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának megfelelő tudományos bizonyítékokat kell benyújtania a gyógyszerek pozitív előny-kockázat profiljának igazolására. A forgalombahozatali engedély jogosultjának indokolnia kell az adagolási ajánlást, és megfelelő farmakokinetikai/farmakodinámiás adatokat kell megvizsgálnia a javallat alátámasztására.

Meghatározták az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kulcselemeit, valamint az azok terjesztésére vonatkozó határidőket.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a szisztémás és inhalációs alkalmazásra szánt kinolonokkal és fluorokinolonokkal kapcsolatos anyagokat tartalmazó készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a kinolon és fluorokinolon tartalmú gyógyszerek vonatkozásában benyújtott adatok összességét a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások tekintetében. Az adatok közé tartoztak a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott írásbeli válaszok, valamint a fertőző betegségek munkacsoportjával folytatott megbeszélés eredményei. Emellett a PRAC mérlegelte a betegszervezetek, betegek, családok és gondviselők, valamint az egészségügyi szakemberek nyilvános meghallgatáson kifejtett nézeteit. A PRAC továbbá áttekintette a különböző érdekelt felek által a nyilvános meghallgatás előtt és után benyújtott összes adatot.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kinolonok és fluorokinolonok alkalmazásával kapcsolatos, súlyos nemkívánatos gyógyszer-mellékhatások némelyike nagyon ritkán hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis lehet, és hogy ezek a kockázatok osztályhatást képviselnek.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ilyen antibiotikumokra érzékeny, súlyos fertőzésben szenvedő betegek számára a fluorokinolonok a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások nagyon ritka kockázatának ellenére továbbra is fontos terápiás lehetőséget jelentenek.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy enyhébb fertőzések esetén más terápiás lehetőségeket kell számba venni. Ezért a fluorokinolonokat utolsó vonalbeli kezelésre kell tartogatni azoknál a betegeknél, akiknél az egyéb kezelési lehetőségek nem hatásosak vagy a betegek nem tolerálják azokat.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy enyhe és/vagy önkorlátozó fertőzések esetén a kinolon- és fluorokinolon-kezelés előnye nem haladja meg az ilyen gyógyszerek

alkalmazásával kapcsolatos, átfogó kockázatot, beleértve a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatásokat.

- Ennek következtében a PRAC a következő kinolon tartalmú gyógyszerek felfüggesztését javasolta, mivel azoknál nem maradt pozitív előny-kockázat profilt mutató javallat: nalidixsav, pipemidinsav, cinoxacin és flumekin. A felfüggesztés visszavonása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának megfelelő tudományos bizonyítékokat kell benyújtania a gyógyszerek pozitív előny-kockázat profiljának igazolására.
- Ezenfelül a PRAC a kísérőiratok módosítását javasolta, beleértve a javallatokat és az alkalmazással kapcsolatos további figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket a hosszan tartó, a beteg aktivitását korlátozó és potenciálisan irreverzibilis mellékhatások vonatkozásában.
- Meghatározták az egészségügyi szakembereknek szánt közlemény kulcselemeit, valamint az azok terjesztésére vonatkozó határidőket.

A fentiek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fluorokinolon tartalmú gyógyszerek közül a pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin előny-kockázat profilja a kísérőiratok megállapodás szerinti módosításai és egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett kedvező marad.

Következésképpen a bizottság a pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin, rufloxacin forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a következő kinolon tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja már nem kedvező, ezért fel kell azokat függeszteni: nalidixsav, pipemidinsav, cinoxacin és flumekin. A felfüggesztés visszavonása érdekében a PRAC javasolta, hogy forgalombahozatali engedély jogosultjának megfelelő tudományos bizonyítékokat nyújtson be a gyógyszerek pozitív előny-kockázat profiljának igazolására bármelyik indikációban.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.