

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Fluorchinolonen en chinolonen (hierna aangeduid als '(fluor)chinolonen') zijn een klasse synthetisch antibacteriële middelen die sinds 1961 in de klinische praktijk worden gebruikt. De eerste stoffen van deze klasse (te beginnen met nalidixinezuur) zijn niet-gefluoreerd, hebben slechts een smal werkingsspectrum tegen gramnegatieve bacteriën en zijn in de klinische praktijk in de meeste gevallen vervangen door recentere antibiotica. De latere (te beginnen norfloxacin) hebben een steeds breder werkingsspectrum; ze zijn gefluoreerd aan koolstof C6 van hun basisingstructuur en worden daarom aangeduid als fluorchinolonen. Deze stoffen remmen de synthese van bacterieel DNA door binding aan intracellulaire topo-isomerase-enzymen en vormen geneesmiddel-enzym-DNA-complexen.

Deze verwijzingsprocedure in verband met de geneesmiddelenbewaking is gericht op de beoordeling van het effect van langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bekende bijwerkingen op de baten-risicoverhouding van middelen voor systemisch en geïnhaleerd gebruik die chinolonen en fluorchinolonen bevatten, en de noodzaak van toereikende risicobeperkende maatregelen.

Deze bijwerkingen zijn reeds in de Europese productinformatie van chinolonen en fluorchinolonen opgenomen, maar de ernst en persistentie van deze bekende bijwerkingen is in de EU nog niet systematisch beoordeeld.

Het PRAC stelde op 16 oktober 2018 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC heeft het geheel aan overgelegde gegevens voor geneesmiddelen die (fluor)chinolonen bevatten met betrekking tot langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen in aanmerking genomen. Deze gegevens omvatten ook de schriftelijke antwoorden van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de uitkomsten van overleg met de werkgroep infectieziekten. Daarnaast heeft het PRAC de standpunten van patiëntenorganisaties, patiënten, families en verzorgers en de standpunten van professionele zorgverleners in een openbare hoorzitting in overweging genomen. Het PRAC beoordeelde ook alle gegevens die, zowel vóór als na de openbare hoorzitting, door verschillende belanghebbenden werden overgelegd.

De beoordeling van de spontane gegevens en gegevens uit de literatuur die zijn verkregen na het in de handel brengen leverde samen met de beoordeling van beschikbare niet-klinische en klinische gegevens met betrekking tot de mogelijke onderliggende mechanismen van langdurige, invaliderende en potentieel blijvende bijwerkingen voldoende bewijs op ter ondersteuning van het causale verband tussen de (fluor)chinolonen en potentieel invaliderende bijwerkingen.

Risicofactoren in verband met het optreden van de beoordeelde bijwerkingen blijven een van de belangrijkste onzekerheden en nader onderzoek naar de risicofactoren dient verder te worden verkend. Relevante belanghebbenden, waaronder de academische wereld en vergunninghouders, worden aangemoedigd om verder onderzoek te verrichten om deze invaliderende bijwerkingen verder te karakteriseren. Het onderzoek dient zich te richten op de huidige hiaten en onzekerheden in de kennis, waaronder, maar niet beperkt tot, risicofactoren in verband met deze specifieke bijwerkingen, behandeling van de bijwerkingen, identificatie van mogelijke biomarkers om deze bijwerkingen te kunnen voorspellen en onderliggende werkingsmechanismen die tot de respectieve reacties kunnen leiden.

(Fluor)chinolonen zijn in de EU goedgekeurd voor uiteenlopende indicaties - meer dan honderd indicaties van diverse granulariteiten. Ten behoeve van dit onderzoek worden de indicaties ingedeeld

onder opschriften, waarbij rekening wordt gehouden met alle beschikbare gegevens, met name het effect van de langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen op de baten-risicoverhouding van deze indicaties:

- Categorie 1: De pas vastgestelde aard van de veiligheidsrisico's leidt niet tot een wezenlijke verandering van de bestaande baten-risicoverhouding en een wijziging van de indicatie is niet gerechtvaardigd.
- Categorie 2: Het pas vastgestelde veiligheidsrisico maakt een beperking van het gebruik van (fluor)chinolonen voor deze indicaties noodzakelijk.
- Categorie 3: Door het pas vastgestelde veiligheidsrisico wordt de baten-risicoverhouding negatief en deze indicaties dienen te worden geschrapt.
- Categorie 4: De indicaties worden te breed geacht met het oog op het beschikbare bewijs en in verband met enkele van de hierboven in categorie 1, 2, of 3 genoemde (sub)indicaties. Deze indicaties dienen te worden gewijzigd. Andere indicaties bleken in medische termen onjuist te zijn geformuleerd. Deze dienen te worden geschrapt of vervangen door de juiste medische termen.

Categorie 1: geen wijziging van de indicaties

Met betrekking tot de indicaties in categorie 1 wordt geoordeeld dat het pas vastgestelde veiligheidsrisico (langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen) een beperkt effect heeft op de baten-risicoverhouding van alle middelen die chinolonen/fluorchinolonen bevatten. De baten-risicoverhouding blijft positief en de incrementele wijziging ervan rechtvaardigt geen wijziging van de indicatie.

Tabel 1 – Indicaties van categorie 1: geen wijziging van de indicaties

Opschrift van de indicaties
Gecompliceerde urineweginfecties/pyelonefritis
Prostatitis, epididymo-orchitis
Urethritis en cervicitis
Genitale / gynaecologische infecties
Chronische longinfecties veroorzaakt door <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bij volwassen patiënten met cystische fibrose.
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasie
Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
Pneumonie veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën
Tuberculose
Chronische sinusitis
Maligne uitwendige otitis
Chronische suppuratieve otitis media
Gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren / Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
Maagdarminfecties
Bot- en gewrichtsinfecties
Intra-abdominale infecties
Profylaxe van invasieve infecties veroorzaakt door <i>Neisseria meningitidis</i>
Inhalatie-antrax (postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling)
Infectie bij immuungecompromitteerde patiënten

Met betrekking tot de indicaties in categorie 1 was het PRAC van oordeel dat het voordeel ervan groter is dan de risico's, met name het vastgestelde risico op het optreden van langdurige, invaliderende en

potentieel irreversibele bijwerkingen. Hierbij is uitgegaan van de ernst van de ziekten waarop de behandeling is gericht, de mogelijke ernstige complicaties waaronder preventie van manifestaties van irreversibele anatomische of functionele laesies, de gunstige weefseldistributie van (fluor)chinolonen en de specificiteit het pathogeen dat binnen het microbiologische spectrum van (fluor)chinolonen valt.

Het PRAC concludeerde daarom dat deze indicaties moeten worden gehandhaafd.

Met betrekking tot pefloxacin was het PRAC echter van mening dat sommige van de hierboven in tabel 1 genoemde indicaties moeten worden beperkt op basis van het hiernavolgende:

- Chronische sinusitis (CRS)

Rhinosinusitis is een groep aandoeningen die wordt gekenmerkt door ontsteking van het neusslijmvlies en de neusbijholten. CRS wordt voornamelijk door de volgende pathogenen veroorzaakt: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaeroben en *Chlamydia spp.* Gezien de lage gevoeligheid van pefloxacin voor pneumokokken en de potentiële risico's, concludeerde het PRAC dat het gebruik van pefloxacin voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische sinusitis moet worden beperkt tot de patiënten voor wie het gebruik van andere antibacteriële middelen voor de behandeling van deze infecties niet geschikt wordt geacht (laatstelingsbehandeling).

- Intra-abdominale infecties

Gezien de ontoereikende werking tegen de pathogenen die bij deze infecties betrokken zijn, concludeerde het PRAC dat het gebruik van pefloxacin moet worden beperkt tot de patiënten bij wie het gebruik van andere antibacteriële middelen voor de behandeling van deze infecties niet geschikt wordt geacht (laatstelingsbehandeling).

Verder was het PRAC met betrekking tot pefloxacin van mening dat sommige van de hierboven in tabel 1 genoemde indicaties moeten worden geschrapt op basis van het hiernavolgende:

Pefloxacin

- Acute en chronische prostatitis, met inbegrip van ernstige vormen

De rol van pefloxacin bij de behandeling van bacteriële prostatitis wordt niet bewezen geacht. Bij atypische seksueel overdraagbare pathogenen, zoals *Mycoplasma hominis* en *Chlamydia trachomatis* of *Ureaplasma urealyticum* is de antimicrobiële werking van pefloxacin laag (Gonzales en Henwood 1989). Afgezien daarvan wijzen de beschikbare gegevens op een geringe antimicrobiële werking van pefloxacin tegen *Pseudomonas* (King en Phillips 1986) en zijn er geen bijgewerkte gevoeligheidsgegevens over pefloxacin beschikbaar aangezien het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) geen klinische breekpunten voor pefloxacin heeft gedefinieerd

(http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). De huidige rol van pefloxacin bij de behandeling van bacteriële prostatitis en het voordeel van het gebruik van pefloxacin voor de behandeling van deze infecties is derhalve onbekend. De baten-risicoverhouding van deze indicatie wordt daarom negatief geacht voor pefloxacin.

- Exacerbaties van bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

Bij patiënten met cystische fibrose is het belangrijkste pathogeen dat bronchopulmonale infecties veroorzaakt *Pseudomonas aeruginosa*. *Streptococcus*-soorten hebben slechts een matige gevoeligheid voor pefloxacin, waarbij de MIC90-waarden variëren van 3,1 tot 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). De geringe antimicrobiële werking van pefloxacin tegen indicatie-specifieke pathogenen sluit het gebruik ervan voor deze indicatie uit aangezien er een hoog risico op onvoldoende dekking en de ontwikkeling van resistentie bestaat. De huidige rol van pefloxacin bij de behandeling van deze indicatie wordt niet vastgesteld geacht. De baten-risicoverhouding van deze indicatie wordt daarom negatief geacht voor pefloxacin.

- Acute ongecompliceerde pyelonefritis

De pathogenen die in verband worden gebracht met pyelonefritis bestaan voornamelijk uit *E. coli* (75% tot 95%), incidenteel met andere soorten *Enterobacteriaceae*, zoals *P. mirabilis* en *K. pneumoniae*, en uit *Staphylococci*. Er zijn geen bijgewerkte gegevens (bijvoorbeeld over de huidige prevalentie van resistentie bij Enterobacteriales en andere gramnegatieve bacteriën) beschikbaar met betrekking tot de antimicrobiële werking van pefloxacin, aangezien er geen klinische breekpunten door EUCAST werden gedefinieerd.

De antimicrobiële werking van pefloxacin tegen bacteriële stammen die relevant zijn voor deze indicatie is laag (Hoogkamp-Korstanje 1997). Daarnaast heeft pefloxacin een lage uitscheiding via de urine (34% van de dosis pefloxacin met inbegrip van het actieve metaboliet norfloxacin) (Naber 2001). De baten-risicoverhouding bij het gebruik van pefloxacin voor deze indicatie is daarom negatief.

- Maligne uitwendige otitis

Maligne otitis externa (MOE), ook bekend als necrotiserende otitis externa, is een ernstige invasieve bacteriële infectie waarbij de uitwendige gehoorgang en schedelbasis betrokken zijn. Bijna 95% van de in de literatuur gemelde gevallen van MOE worden toegeschreven aan *Pseudomonas aeruginosa* (Bovo et al. 2012). Er moet worden opgemerkt dat pefloxacin een geringe antimicrobiële werking tegen *P. aeruginosa* heeft, zodat het voordeel zeer beperkt is. De baten-risicoverhouding bij het gebruik van pefloxacin voor deze indicatie is daarom negatief.

Tabel 2 – Te beperken indicaties

Voor de indicaties in categorie 2 worden het bovengenoemde veiligheidsrisico vanwege de voordelen van (fluor)chinolonen bij de desbetreffende ziekten en de beperkte ernst van sommige van deze aandoeningen geacht van invloed te zijn op de baten-risicoverhouding; het gebruik bij deze indicaties dient daarom beperkt te worden.

Tabel 2 – Indicaties van categorie 2

Opschrift van de indicaties
Ongecompliceerde cystitis

<ul style="list-style-type: none"> • Eenvoudige ongecompliceerde acute cystitis • Acute cystitis bij vrouwen • Eenvoudige ongecompliceerde acute cystitis bij volwassen premenopauzale vrouwen • Terugkerende cystitis bij vrouwen • Acute ongecompliceerde infectie van de lagere urinewegen (eenvoudige cystitis)
<p>Acute exacerbatie van COPD waaronder chronische bronchitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute exacerbatie van chronische obstructieve longziekte waaronder chronische bronchitis • Acute exacerbaties van chronische bronchitis • Exacerbatie van chronische obstructieve longziekte
<p>Acute bacteriële sinusitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute sinusitis • Acute bacteriële sinusitis
<p>Acute otitis media</p>

Voor deze indicaties mogen de geneesmiddelen die (fluor)chinolonen bevatten alleen worden gebruikt wanneer het gebruik van andere antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.

De aanbeveling voor de beperking tot laatstelijnsbehandeling is gebaseerd op het hiernavolgende:

Ongecompliceerde cystitis

Op basis van de beoordeling van beschikbare wetenschappelijke gegevens worden gevallen van ongecompliceerde cystitis vaak beschreven als zelfbeperkend. Het recente onderzoek door Gágyor et al (2015) wees uit dat twee derde van de vrouwen met ongecompliceerde urineweginfectie die met ibuprofen werden behandeld, zonder antibiotica herstelde. In de niet-antibioticagroep bleek symptoomverlichting echter vaker uit te blijven en het risico op complicaties (met name pyelonefritis) hoger te zijn. In de beoordeelde Europese richtsnoeren wordt niet-antibacteriële behandeling van urineweginfecties niet als optie besproken. Verkeerd gebruik van (fluor)chinolonen wordt in verband gebracht met snel toenemende bacteriële resistentie tegen deze middelen (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray en Baltimore 2007*).

Men is van oordeel dat ongecompliceerde cystitis een niet-ernstige, niet-levensbedreigende indicatie is waarvan het potentiële risico groter is dan het voordeel wanneer (fluor)chinolonen als eerstelijnsbehandeling worden gebruikt. De baten-risicoverhouding voor de indicatie ongecompliceerde cystitis wordt daarom geacht gewijzigd te zijn en (fluor)chinolonen mogen alleen worden gebruikt bij patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn.

Acute exacerbatie van chronische bronchitis (AECB) en COPD

Rekening houdend met de werkzaamheidsgegevens, het risico op het ontwikkelen van resistentie en het risicoprofiel van (fluor)chinolonen in combinatie met het nieuwe risico op langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen, wordt geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding alleen ongewijzigd is in ernstige episoden van AECB en COPD of wanneer andere behandelingsopties niet effectief of verdraagbaar zijn. Het gebruik van (fluor)chinolonen is niet gerechtvaardigd bij lichte tot matige episoden waarvoor alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn.

Over het geheel genomen wordt de baten-risicoverhouding voor de indicatie acute exacerbatie van chronische bronchitis en COPD alleen positief geacht bij patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn.

Acute bacteriële rhinosinusitis (ABS)

ABS is in het algemeen een niet-ernstige infectie waarbij sprake is van hoge spontane genezingspercentages (90%). Ongeveer 80% van de gevallen van rhinosinusitis die in de klinische praktijk optreden, heeft een virale oorsprong en slechts een verwaarloosbaar percentage van deze gevallen (d.w.z. 0,5-2%) ontwikkelt zich tot bacteriële infectie (Gwaltney 1996).

Met betrekking tot het hoge succespercentage bij patiënten die met placebo worden behandeld en de lichte ernst van sinusitis in het merendeel van de gevallen, dient het voordeel van antibiotica zorgvuldig te worden afgewogen tegen het optreden van bijwerkingen en het potentiële risico op selectie van resistentie.

Vanwege het risico in verband met het gebruik van (fluor)chinolonen, waaronder het risico op langdurige, invaliderende en potentieel blijvende ernstige bijwerkingen, mogen (fluor)chinolonen daarom alleen worden gebruikt wanneer het gebruik van antibacteriële stoffen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties, niet geschikt wordt geacht.

Acute otitis media (AOM)

AOM wordt beschouwd als een multifactoriële en polymicrobiële ziekte, die meestal optreedt als een complicatie van virusinfecties van de bovenste luchtwegen (Marom et al 2012). AOM is een van de meest voorkomende pediatrie ziekten en kan, met een spontaan genezingspercentage hoger dan 80%, worden beschouwd als een niet-ernstige en in de meeste gevallen zelfbeperkende infectie. Een behandeling met (fluor)chinolonen kan een gunstig effect hebben bij patiënten met terugkerende en/of niet-reagerende gevallen van AOM veroorzaakt door tegen meerdere geneesmiddelen resistente etiologische middelen waartegen andere conventionele antibiotica waarschijnlijk niet werkzaam zijn.

Vanwege het risico in verband met het gebruik van (fluor)chinolonen, waaronder het risico op langdurige, invaliderende of potentieel blijvende bijwerkingen is de algehele baten-risicoverhouding voor de indicatie (acute) otitis media derhalve gewijzigd en mogen deze middelen alleen worden gebruikt bij patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsoptie beschikbaar is.

Categorie 3: het schrappen van indicaties

De indicaties in categorie 3 worden geacht een negatieve baten-risicoverhouding te hebben, rekening houdend met het bovengenoemde veiligheidsrisico en met het oog op de beperkte voordelen van (fluor)chinolonen bij de desbetreffende ziekten.

Tabel 3 – Indicaties van categorie 3

Opschrift van de indicaties
Faryngitis-Tonsillitis <ul style="list-style-type: none">• Faryngitis• Tonsillitis
Laryngitis
Acute bronchitis
Profylaxe van reisdiarree <ul style="list-style-type: none">• Profylaxe van infectiegastro-enteritis (reisdiarree)

Opschrift van de indicaties
<ul style="list-style-type: none"> • Preventie van reisdiarree
Preoperatieve preparaten voor chronische cholesteatomateuze otitis en chronische otitis die zich verspreidt naar het bot
Septikemie
Selectieve ontsmetting van het maagdarmkanaal bij immuungecompromitteerde patiënten
Preventie van exacerbaties bij vrouwen met terugkerende urineweginfecties <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxe van vaak terugkerende urineweginfecties • Langdurige profylaxe van terugkerende urineweginfecties • Profylaxe van vaak terugkerende urineweginfecties • Preventie van systemische urineweginfecties • Profylaxe van systemische urineweginfecties
Preventie van infectie tijdens chirurgische procedures <ul style="list-style-type: none"> • Profylaxe na operaties of ingrepen in het urogenitale systeem <ul style="list-style-type: none"> ◦ profylaxe na operaties of ingrepen in het urogenitale systeem ◦ Profylaxe van terugkerende urineweginfecties na transurethrale operaties of transrectale prostaatbiopsie
Vaginale infecties
Meningitis
Infectie van de cerebrospinale vloeistof
Endocarditis
Nosocomiale pneumonie
Uitwendige otitis

Voor deze indicaties is de aanbeveling voor het schrappen van de indicatie gebaseerd op het hiernavolgende:

Faryngitis-Tonsillitis

Op basis van de beschikbare gegevens heeft ongeveer 90% van de gevallen van faryngitis en 70% van de gevallen van tonsillitis bij volwassenen en kinderen een virale oorsprong (Zoorob et al 2012). Wat de gevallen van faryngitis met een bacteriële etiologie betreft, is *Streptococcus pyogenes* het meest voorkomende pathogeen dat bacteriële acute faryngitis veroorzaakt.

(Fluor)chinolonen bestrijken het spectrum van pathogenen die bij patiënten met faryngitis en/of tonsillitis vaak worden vastgesteld in onvoldoende mate. Bovendien moet de toenemende resistentie tegen (fluor)chinolonen en de kans op invaliderende bijwerkingen bij deze meestal niet-ernstige

aandoening in aanmerking worden genomen. De baten-risicoverhouding van het gebruik van (fluor)chinolonen bij faryngitis en/of tonsillitis met een bacteriële oorsprong wordt daarom negatief geacht.

Laryngitis

Infectieuze laryngitis is meestal een zelfbeperkende virusziekte (veroorzaakt door para-influenza, rhinovirus, influenza en adenovirus) die niet reageert op een antibioticabehandeling (Higgins, 1974). Rekening houdend met de voornamelijk virale etiologie van laryngitis, de meestal zelfbeperkende aard ervan, toenemende resistentie van veelvoorkomende micro-organismen tegen (fluor)chinolonen en het vastgestelde risico op het optreden van langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen, wordt de baten-risicoverhouding van het gebruik van (fluor)chinolonen bij laryngitis negatief geacht.

Acute bronchitis

De meeste bronchiale infecties hebben doorgaans een virale oorsprong. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catharralis* werden bij maximaal 45% van de patiënten met acute bronchitis geïsoleerd van sputummonsters (Macfarlane et al. 1993) maar de rol ervan is moeilijk vast te stellen vanwege de potentiële orofaryngeale kolonisatie bij gezonde personen (Laurenzi et al. 1961; Smith en Lockwood 1986).

Volgens het huidige bewijsmateriaal en in lijn met de Europese richtsnoeren (Woodhead et al. 2005, 2011) biedt het gebruik van antibiotica bij acute bronchitis bij overigens gezonde personen een bescheiden voordeel.

Rekening houdend met de vaak virale etiologie van acute bronchitis, de meestal zelfbeperkende aard ervan, toenemende resistentie van veelvoorkomende micro-organismen tegen (fluor)chinolonen en het potentiële risico op invaliderende bijwerkingen, wordt de baten-risicoverhouding van het gebruik van (fluor)chinolonen bij acute bronchitis negatief geacht.

Profylaxe van reisdiarree

De meeste gevallen van reisdiarree zijn zelfbeperkend en verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen. Antibiotische profylaxe wordt bij de meeste reizigers niet aanbevolen (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). Op basis van de beoordeling van beschikbare richtsnoeren en standpuntnota's dient de profylaxe van reisdiarree te worden beperkt tot personen met een hoog risico die kort op reis gaan.

Op basis van de toenemende resistentie van pathogene micro-organismen tegen (fluor)chinolonen, het verband tussen (fluor)chinolonen en *C. difficile*-gerelateerde diarree en de andere bekende risico's ervan naast het risico op zeldzame maar desalniettemin persistente en invaliderende bijwerkingen, wordt de baten-risicoverhouding van (fluor)chinolonen voor de profylaxe van reisdiarree negatief geacht.

Preoperatieve preparaten voor chronische cholesteatomateuze otitis en chronische otitis die zich verspreidt naar het bot

Het voordeel van systemische antibiotische profylaxe in het algemeen bij schoon-besmette ooroperaties is momenteel niet voldoende onderbouwd en het voordeel ten opzichte van topische antibiotica is niet bewezen. Problemen in verband met het gebruik van (fluor)chinolonen voor chirurgische profylaxe, waaronder de ontwikkeling en verspreiding van resistente pathogenen en het optreden van bijwerkingen veroorzaakt door (fluor)chinolonen, waaronder het risico op potentieel invaliderende bijwerkingen, moeten altijd in aanmerking worden genomen. Gezien het bovenstaande was het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van (fluor)chinolonen bij preoperatieve

preparaten voor chronische cholesteatomateuze otitis en chronische otitis die zich verspreidt naar het bot, negatief is.

Septikemie

Septikemie is een ernstige en levensbedreigende ziekte die in verband wordt gebracht met een hoge mortaliteit. Septikemie is in het algemeen niet-specifiek en is meestal secundair aan (een gevolg van) een primaire infectie. De behandeling moet worden gericht op de primaire infectie, rekening houdend met de PK/PD-eigenschappen van de behandeling en de plaats van de infectie. Septikemie is volgens de richtsnoer (CPMP/EWP/558/95 rev 2) daarom niet aanvaardbaar als op zichzelf staande indicatie. De indicatie septikemie dient daarom te worden geschrapt.

De baten-risicoverhouding van het gebruik van (fluor)chinolonen bij septikemie zoals vermeld wordt negatief geacht en de indicatie dient te worden geschrapt.

Selectieve ontsmetting van het maagdarmkanaal bij immuungecompromitteerde patiënten

Met betrekking tot de indicatie "Selectieve ontsmetting van het maagdarmkanaal bij immuungecompromitteerde patiënten" is het voordeel van het gebruik van (fluor)chinolonen uiterst beperkt. Het PRAC kon geen solide bewijs vaststellen over de werkzaamheid van het gebruik van (fluor)chinolonen voor deze indicatie. Door het ontbreken van wetenschappelijk bewijs voor de werkzaamheid en op basis van de aanbeveling van de IDWP wordt de baten-risicoverhouding van het gebruik van (fluor)chinolonen bij "Selectieve ontsmetting van het maagdarmkanaal bij immuungecompromitteerde patiënten" negatief geacht.

Preventie van exacerbaties bij vrouwen met terugkerende urineweginfecties (UTI)

Terugkerende UTI's komen veel voor bij jonge, gezonde vrouwen, ook al hebben ze meestal anatomisch en fysiologische normale urinewegen (Hooton 2001).

Volgens het richtsnoer van de Europese vereniging voor urologie (EAU) (Bonkat et al 2017) bestaat de preventie van ongecompliceerde rUTI's onder andere uit begeleiding en gedragsverandering. Antimicrobiële profylaxe mag alleen worden toegediend nadat begeleiding is geboden en is geprobeerd gedragsverandering te bewerkstelligen en wanneer niet-antimicrobiële maatregelen zonder succes waren. Rekening houdend met het risico op langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen, wordt de baten-risicoverhouding van (fluor)chinolonen voor de indicatie preventie van exacerbaties bij vrouwen met terugkerende urineweginfectie negatief geacht.

Preventie van infectie tijdens chirurgische procedures

Antibiotica met een breder spectrum mogen niet worden gebruikt voor periprocedurele profylaxe of alleen met voorzichtigheid in zeer selectieve gevallen (de richtsnoeren van de Europese vereniging voor urologie (EAU) uit 2015). Het geniet de voorkeur voor periprocedurele profylaxe geen middel te gebruiken dat nodig kan zijn voor de behandeling van infecties. Afgezien hiervan komen de resistentiepatronen van pefloxacin overeen met die van andere chinolonen, waardoor pefloxacin niet geschikt is voor gebruik bij periprocedurele profylaxe. Het hoge resistentiepatroon van pefloxacin, de mogelijke ontwikkeling van kruisresistentie tegen andere chinolonen en het pas erkende risico op langdurige en potentieel invaliderende bijwerkingen in aanmerking nemend, zijn de risico's van het gebruik van pefloxacin groter dan de voordelen. De voordelen wegen derhalve niet op tegen de risico's bij deze indicatie en de indicatie dient te worden geschrapt.

Vaginale infecties (AV)

Streptococci groep B (GBS), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* en *Enterococcus faecalis* zijn de organismen die het vaakst in verband worden gebracht met aerobe vaginitis (Rampersaud et al 2012). AV vereist een behandeling op basis van microscopische bevindingen en een gecombineerde lokale

behandeling met een van de volgende middelen levert mogelijk het beste resultaat op: antibiotica (infectieuze component), steroïden (ontstekingscomponent) en/of oestrogeen (atrofische component). Wanneer bij microscopisch onderzoek of op cultuur *Candida* wordt waargenomen, moeten eerst antischimmelmiddelen worden geprobeerd om te kunnen beoordelen of nog een andere behandeling nodig is. Vaginale spoeling met povidonjodium kan snel verlichting van de symptomen bieden maar neemt de bacteriële belasting niet langdurig weg. De meest geschikte lokale antibiotica zijn bij voorkeur niet-geabsorbeerde en breed spectrumantibiotica die vooral enterische grampositieve en gramnegatieve aeroben bestrijken, zoals kanamycine. Laatstgenoemde kolonisaties komen veel voor, maar inflammatoire infectie is zeldzaam en het gebruik van orale antibiotica bij vrouwen met AV wordt ontmoedigd (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

(Fluor)chinolonen worden soms aanbevolen voor de initiële behandeling van ernstige en/of gecompliceerde gevallen van aerobe vaginitis (d.w.z. voor de behandeling van acute symptomen in ernstige gevallen zoals door stafylokokken of maculaire streptokokken veroorzaakte vaginitis). Op basis van de werkzaamheidsgegevens, de huidige behandelingsrichtlijnen, bekende risico's in verband met het gebruik van (fluor)chinolonen waaronder invaliderende bijwerkingen was het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van (fluor)chinolonen bij vaginitis negatief is.

Meningitis

De indicatie meningitis is in de EU alleen goedgekeurd voor pefloxacin. (Fluor)chinolonen zijn niet uitgebreid onderzocht voor de behandeling van acute bacteriële meningitis en er zijn derhalve slechts schaarse gegevens beschikbaar over het gebruik van pefloxacin bij patiënten met meningitis, op basis waarvan de werkzaamheid niet kan worden vastgesteld.

Gezien de potentiële ontoereikende werking van pefloxacin tegen de pathogenen die verantwoordelijk zijn voor meningitis en de risico's in verband met de verkeerde behandeling van meningitis, wordt de algehele baten-risicoverhouding voor deze indicatie negatief geacht en moet deze derhalve worden geschrapt.

Infectie van de cerebrospinale vloeistof

Er zijn geen gegevens beschikbaar om de werkzaamheid in deze klinische setting vast te stellen. Verder acht het PRAC de term '*Infectie van de cerebrospinale vloeistof*' vanuit medisch perspectief onjuist. De baten-risicoverhouding is daarom negatief en de indicatie dient te worden geschrapt.

Endocarditis

De indicatie endocarditis is in de EU uitsluitend goedgekeurd voor pefloxacin. Infectieuze endocarditis is een ernstige en levensbedreigende ziekte die in verband wordt gebracht met een hoge mortaliteit. Typische micro-organismen die infectieuze endocarditis kunnen veroorzaken zijn onder andere *Viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, de HACEK-groep, *Staphylococcus aureus* of *enterococci*. Na beoordeling van de beschikbare gegevens, die vooral gebaseerd zijn op diermodellen (Giamarellou H et al. 1989), kan de werkzaamheid van pefloxacin niet worden vastgesteld.

Gezien de potentiële ontoereikende werking van pefloxacin tegen de pathogenen die verantwoordelijk zijn voor endocarditis en de risico's in verband met de verkeerde behandeling van endocarditis, wordt de baten-risicoverhouding voor deze indicatie negatief geacht.

Nosocomiale pneumonie

De geringe antimicrobiële werking van pefloxacin tegen *Pseudomonas aeruginosa* sluit het gebruik ervan uit bij nosocomiale pneumonie, waarbij *P. aeruginosa* een veelvoorkomend pathogeen is. Verder is de werking van ofloxacin tegen relevante pathogenen te beperkt om het gebruik ervan bij nosocomiale pneumonie te kunnen rechtvaardigen. Bij deze infecties moeten een gecompliceerd

verloop en hoge concentraties van de resistente pathogenen worden verwacht. De algehele baten-risicoverhouding voor deze indicatie wordt derhalve negatief geacht.

Uitwendige otitis

Acute otitis externa is cellulitis van de huid van de gehoorgang en de subdermis, met acute ontsteking en variabel oedeem. In het merendeel van de gevallen wordt otitis externa veroorzaakt door bacteriële infectie (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), maar andere verwekkers zoals schimmelinfecties of niet-infectieuze dermatologische processen moeten ook in overweging worden genomen. In het geval van bacteriële otitis externa zijn de belangrijkste oorzakelijke pathogenen *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus aureus*, die vaak voorkomen als polymicrobiële infectie (Dibb 1991; Clark et al. 1997). De werkzaamheid van topische antibacteriële behandeling werd bevestigd in klinische onderzoeken, maar het gebruik van systemische behandeling is twijfelachtig (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) en moet worden beperkt tot persistente otitis externa of lokale of systemische verspreiding van de infectie (Sander 2001). Vanwege het bovenstaande wordt de baten-risicoverhouding voor deze indicatie negatief geacht.

Categorie 4: herformulering van indicaties volgens de huidige medische kennis

Indicaties in deze categorie worden gewijzigd (zie bijlage III) aangezien:

- (1) ze te breed zijn en te veel medische entiteiten omvatten in termen van het wetenschappelijke bewijs dat beschikbaar is voor de baten-risicobeoordeling van (fluor)chinolonen, met het oog op het *richtsnoer voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 rev 2)* en met betrekking tot de hiervoor in categorie 1, 2 of 3 genoemde (sub)indicaties. Deze brede indicaties dienen derhalve te worden gewijzigd; of
- (2) de terminologie vanuit medisch perspectief onjuist is.

Tabel 4 – Indicaties van categorie 4 die te breed worden geacht

Opschrift van de indicaties
Infecties van de nieren, urinewegen en genitaliën
Urineweginfectie
Luchtweginfecties
Pneumonie
Keel-, neus- en oorinfecties
Infecties van de huid en de weke delen
Genitale infecties
Gynaecologische infecties

Tabel 5 – Indicaties van categorie 4 die dienen te worden geherformuleerd volgens de huidige medische kennis

Indicatie
Infectie van het spijsverteringsstelsel en de galwegen
Preventie van infectie tijdens chirurgische procedures
Profylaxe van systemische urineweginfecties

Bijzonderheden van de wijzigingen/herformulering van de hierboven in tabel 4 en 5 genoemde indicaties van categorie 4 zijn te vinden in bijlage III van het advies van het CHMP.

Naast de wijzigingen van de bovengenoemde indicaties deed het PRAC aanbevelingen voor andere wijzigingen in de productinformatie waaronder verdere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik met betrekking tot de langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen.

Het PRAC deed ook de aanbeveling tot schorsing van de volgende geneesmiddelen die chinolonen bevatten: nalidixinezuur, pipemidinezuur, cinoxacine en flumequine. De baten-risicoverhouding van vier stoffen (pipemidinezuur, nalidixinezuur, flumequine en cinoxacine) wordt negatief geacht. Vanwege de chemische structuur en het daaraan gerelateerde farmacodynamische en farmacokinetische profiel van deze stoffen (het zeer smalle antibacteriële werkingspectrum, hoge minimale remmende concentraties) is het voordeel ervan op basis van de huidige beschikbare gegevens beperkt. Ook wordt opgemerkt dat deze stoffen niet in klinische richtsnoeren worden genoemd en dat de plaats ervan in het therapeutisch armamentarium voor urineweginfecties / genitale infecties / maagdarminfecties niet langer gerechtvaardigd is. Gezien het beperkte voordeel en het algehele risico in verband met het gebruik van deze geneesmiddelen, waaronder het risico op langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen, is de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen negatief. Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder passend wetenschappelijk bewijs te overleggen om een positieve baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen aan te tonen. De vergunninghouder dient de doseringsaanbeveling te onderbouwen en passende PK/PD-gegevens ter ondersteuning van de indicatie te overwegen.

Er werd overeenstemming bereikt over de kernelementen van een informatieve brief en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor systemisch en geïnhaald gebruik die aan chinolonen en fluorchinolonen verwante stoffen bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft het geheel aan overgelegde gegevens voor geneesmiddelen die chinolonen en fluorchinolonen bevatten met betrekking tot langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen in aanmerking genomen. Deze gegevens omvatten ook de schriftelijke antwoorden van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de uitkomsten van overleg met de werkgroep infectieziekten. Daarnaast heeft het PRAC de standpunten van patiëntenorganisaties, patiënten, families en verzorgers en de standpunten van professionele zorgverleners in een openbare hoorzitting in overweging genomen. Het PRAC beoordeelde ook alle gegevens die, zowel vóór als na de openbare hoorzitting, door verschillende belanghebbenden werden overgelegd.

- Het PRAC concludeerde dat sommige van de ernstige bijwerkingen in verband met het gebruik van chinolonen en fluorchinolonen in zeer zeldzame gevallen langdurig, invaliderend en potentieel irreversibel kunnen zijn en dat deze risico's een klasse-effect zijn.
- Het PRAC concludeerde dat fluorchinolonen voor patiënten met een ernstige infectie die gevoelig is voor deze antibiotica, een belangrijke behandelingsoptie blijven ondanks het zeer zeldzame risico op langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen.
- Het PRAC concludeerde dat in geval van lichtere infecties andere behandelingsopties dienen te worden overwogen. Fluorchinolonen dienen daarom te worden gereserveerd als laatstelijnsbehandeling bij patiënten bij wie andere therapeutische opties niet effectief zijn of niet worden verdragen.
- Het PRAC concludeerde ook dat in het geval van lichte en/of zelfbeperkende infecties het voordeel van de behandeling met chinolonen en fluorchinolonen niet opweegt tegen het algehele risico in verband met het gebruik van deze geneesmiddelen, waaronder het ernstige risico op langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen.
- Het PRAC deed derhalve de aanbeveling tot schorsing van de volgende geneesmiddelen die chinolonen bevatten, nalidixinezuur, pipemidinezuur, cinoxacine en flumequine, aangezien voor geen van de indicaties een positieve baten-risicoverhouding gehandhaafd blijft. Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder passend wetenschappelijk bewijs te overleggen om een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen.
- Het PRAC deed ook aanbevelingen voor wijzigingen in de productinformatie waaronder de indicatie en verdere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik met betrekking tot de langdurige, invaliderende en potentieel irreversibele bijwerkingen.
- Er werd overeenstemming bereikt over de kernelementen van een informatieve brief en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

Gezien het bovenstaande heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de volgende geneesmiddelen die fluorchinolonen bevatten, pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin en rufloxacin, gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en extra risicobeperkende maatregelen worden genomen.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, prulifloxacin en rufloxacin aanbevolen.

Het PRAC concludeerde ook dat de baten-risicoverhouding van de volgende geneesmiddelen die chinolonen bevatten, nalidixinezuur, pipemidinezuur, cinoxacine en flumequine, niet gunstig meer is en moet worden geschorst. Om de schorsing ongedaan te maken deed het PRAC de aanbeveling dat de vergunninghouder passend wetenschappelijk bewijs overlegt om voor iedere indicatie een positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel aan te tonen.

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.