

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Fluorokinoloonid ja kinoloonid (edaspidi: (fluoro)kinoloonid) on sünteetilised antibakteriaalsed ained, mida on kliinilises praktikas kasutatud alates 1961. aastast. Selle klassi kõige varasemad toimeained (alates nalidikshapest) ei ole fluoreeritud, nende toimespekter gramnegatiivsetesse bakteritesse on kitsas ja need on kliinilises praktikas üldiselt asendatud uuemate antibiootikumidega. Viimati nimetatutel (alates norfloksatsiinist) on üha laiem toimespekter, nad on oma põhitsükli C-6 süsiniku juures fluoritud, mistõttu neid nimetataksegi fluorokinoloonideks. Need ained inhibeerivad bakterite DNA sünteesi, seondudes rakusiseste topoisomeraasi ensüümidega ja moodustades ravimi-ensüümi-DNA komplekse.

Käesolevas ravimiohutuse järelevalve esildismenetluses keskendutakse süsteemselt ja inhalatsiooni teel kasutatavate kinoloonide ning fluorokinoloonide teadaolevate pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete mõju hindamisele, nende kasulikkuse ja riski suhtele ning piisavate riski minimeerimise meetmete võtmise vajalikkusele.

Kuigi need kõrvaltoimed on juba ELis lisatud kinoloonide ja fluorokinoloonide ravimiteabesse, ei ole ELis nende teadaolevate kõrvaltoimete raskust ning püsivust veel süstemaatiliselt hinnatud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 16. oktoobril 2018 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki (fluoro)kinoloonide kohta esitatud andmeid pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoime osas. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjallike vastuseid ja nakkushaiguste töörühmaga peetud konsultatsioonide tulemusi. Lisaks võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee avalikul kuulamisel arvesse patsiendiorganisatsioonide, patsientide, perekondade ja hooldajate ning tervishoiutöötajate seisukohti. Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas nii enne kui ka pärast avalikku arutelu läbi kõik eri sidusrühmade esitatud andmed.

Turustamisjärgsete spontaansete ja kirjandusel põhinevate andmete hindamine koos sellise kättesaadava mittekliinilise ja kliinilise teabe hindamisega, mis oli seotud pikaajaliste, invaliidistavate ning potentsiaalselt püsivate kõrvaltoimete võimalike alusmehhanismidega, andis piisavalt tõendeid, et toetada põhjusliku seose esinemist (fluoro)kinoloonide ja potentsiaalselt invaliidistavate kõrvaltoimete vahel.

Hinnatud kõrvaltoimete tekkega seotud riskitegurid on endiselt peamisi määramatusi, mistõttu neid riskitegureid tuleb edasi uurida. Asjaomaseid sidusrühmi, sealhulgas akadeemilisi ringkondi ja müügiloa hoidjaid, kutsutakse üles korraldama lisauuringuid, mis kirjeldaksid täiendavalt invaliidistavaid kõrvaltoimeid. Teadusuuringutes tuleb keskenduda olemasolevatele lünkadele ja määramatustele teadmistes, sealhulgas (kuid mitte ainult) nende spetsiifiliste kõrvaltoimetega seotud riskiteguritele, kõrvaltoimete ravile, võimalike biomarkerite tuvastamisele, et ennustada nende kõrvaltoimete teket, ning alusmehhanismidele, mis võivad põhjustada asjaomaste reaktsioonide teket.

(Fluoro)kinoloonide kasutamine on ELis heaks kiidetud väga erinevate näidustuste puhul – üle saja eri detailsusastmega näidustuse. Käesoleva läbivaatuse jaoks on need näidustused rühmitatud pealkirja / üldterminite alla, võttes arvesse kõiki olemasolevaid andmeid, eelkõige pikaajaliste, invaliidistavate ja võimalikult pöördumatute kõrvaltoimete mõju nende näidustuste kasulikkuse ja riski suhtele.

- 1. kategooria: ohutusprobleemide äsja tuvastatud olemus ei muuda oluliselt olemasolevat kasulikkuse ja riski suhet ning näidustusi ei ole vaja muuta.
- 2. kategooria: äsja tuvastatud ohutusprobleem nõuab (fluoro)kinolooni kasutamise piiramist antud näidustuste puhul.
- 3. kategooria: äsja tuvastatud ohutusprobleem muudab kasulikkuse ja riski suhte negatiivseks ning need näidustused tuleb kustutada.
- 4. kategooria: olemasolevate tõendite valguses ja võttes arvesse mõnda eespool punktides 1, 2 või 3 nimetatud (alam)näidustust, võib näidustusi pidada liiga laialdasteks. Neid näidustusi muudetakse. Muud näidustused olid meditsiiniliste terminite osas valesti sõnastatud. Need eemaldatakse või asendatakse täpsete meditsiiniliste terminitega.

1. kategooria: näidustusi ei muudeta

1. kategooria näidustuste korral ollakse arvamusel, et äsja tuvastatud ohutusprobleem (pikaajalised, invaliidistavad ja võimalikult pöördumatud kõrvaltoimed) mõjutab vähe kõigi kinoloone/fluorokinoloone sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhet. Kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne ning selle täiendav muutus ei nõua näidustuse muutmist.

Tabel 1. 1. kategooria näidustused: näidustusi ei muudeta

Näidustuse nimetus
Tüsistunud kuseteede infektsioonid / püelonefriit
Prostatiit, epididümo-orhiit
Uretriit ja tservitsiit
Suguteedeinfektsioonid / günekoloogilised infektsioonid
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> põhjustatud kroonilised kopsuinfektsioonid tsüstilise fibroosiga täiskasvanud patsientidel
Bronhopulmonaalne infektsioon tsüstilise fibroosi või bronhiektasiate korral
Keskonnatekkene pneumoonia
Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud pneumoonia
Tuberkuloos
Krooniline sinusiit
Pahaloomuline väliskõrvapõletik
Krooniline mädane keskkõrvapõletik
Naha ja nahastruktuuride tüsistunud infektsioonid / naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid
Seedetrakti infektsioonid
Luu- ja liigeseinfektsioonid
Kõhuõõneinfektsioonid
<i>Neisseria meningitidis</i> e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika
Inhaleeritav Siberi katk (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi)
Infektsioon pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel

Kõnealuse 1. kategooria näidustuste puhul leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nende kasulikkus on suurem kui riskid, eelkõige pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoime tekke risk. Siinjuures võeti arvesse sihtmärgiks olevate haiguste raskusastet, nende võimalikke raskeid tüsistusi, sealhulgas pöördumatute anotoomiliste või funktsionaalsete kahjustuste ennetamist, (fluoro)kinolonide soodsat jaotumist kudedes ja (fluoro)kinolonide mikrobioloogilise spektriga kaetud haigustekitaja eripära.

Seepärast järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need näidustused tuleb säilitada.

Samas otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee pefloksatsiini kohta, et mõnda eespool tabelis 1 esitatud näidustustest tuleb järgmiselt piirata.

- Krooniline sinusiit

Rinosinusiit on haiguste rühm, mida iseloomustab nina ja ninakõrvalurgete limaskestast põletik. Peamised kroonilist sinusiiti põhjustavad patogeenid on: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, anaeroobid ja *Chlamydia* spp. Arvestades, et pneumokokid on pefloksatsiini suhtes vähetundlikud ja võttes arvesse võimalikke riske, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pefloksatsiini kasutamist kroonilise sinusiidi ägedate ägenemiste ravis tuleb piirata nende patsientidega, kelle puhul ei peeta asjakohaseks kasutada nende infektsioonide raviks muid antibakteriaalseid aineid (viimase valiku ravim).

- Kõhuõõneinfektsioonid

Arvestades nende infektsioonidega seotud patogeenide ebapiisavat hõlmatust, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et pefloksatsiini tuleb kasutada ainult patsientidel, kelle puhul ei peeta asjakohaseks kasutada nende infektsioonide raviks muid antibakteriaalseid aineid (viimase valiku ravim).

Veel otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee pefloksatsiini osas, et järgmised eespool tabelis 1 esitatud näidustustest tuleb eemaldada.

Pefloksatsiin

- Äge ja krooniline prostatiit, sh rasked vormid

Pefloksatsiini roll bakteriaalse prostatiidi ravis ei ole tõendatud. Ebatüüpiliste sugulisel teel levivate patogeenide puhul, nagu *Mycoplasma hominis* ja *Chlamydia trachomatis* või *Ureaplasma urealyticum*, on pefloksatsiini antimikroobne toime vähene (Gonzales ja Henwood 1989). Lisaks sellele tõendavad olemasolevad andmed pefloksatsiini vähest antimikroobset toimet *Pseudomonas*'e vastu (King ja Phillips 1986), samuti puuduvad pefloksatsiini kohta ajakohastatud tundlikkusandmed, sest antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST) ei ole määranud pefloksatsiini kliinilisi murdepunkte (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf). Seega ei ole praegu teada pefloksatsiini roll bakteriaalse prostatiidi käsitluses ega pefloksatsiini kasulikkus nende infektsioonide ravis. Seepärast arvatakse, et selle näidustuse korral on kasulikkuse ja riski suhe pefloksatsiini puhul negatiivne.

- Bronhopulmonaalsete infektsioonide ägenemised tsüstilise fibroosi korral

Tsüstilise fibroosiga patsientidel on peamine bronhopulmonaalsete infektsioonide põhjustav patogeen *Pseudomonas aeruginosa*. *Streptococcus*'e liikide tundlikkus pefloksatsiini suhtes on mõõdukas ning MIK90 väärtused jäävad vahemikku 3,1–32 mg/l (Gonzalez, J. P., Henwood, J.M. Pefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1989; 37(5): 628–68). Pefloksatsiini vähene antimikroobne toime näidustusespetsiifilise patogeeni suhtes välistab selle kasutamise kõnealuse näidustuse korral, sest esineb suur ebapiisava hõlmatuse ja resistentsuse tekke risk. Praegu ei saa pefloksatsiini rolli selle näidustuse korral lugeda tõendatuks. Seepärast peetakse kõnealuse näidustuse kasulikkuse ja riski suhet pefloksatsiini puhul negatiivseks.

- Äge tüsistumata püelonefriit

Püelonefriidiga seotud patogeenid hõlmavad peamiselt *E. coli*'t (75–95%) ja muid *Enterobacteriaceae* liike, nt *P. mirabilis* ja *K. pneumoniae*, ning stafülokokke. Pefloksatsiini antimikroobse toime kohta ei ole ajakohastatud andmed kättesaadavad (nt seoses enterobakterite ja muude gramnegatiivsete bakterite resistentsuse praeguse levimusega), sest EUCAST ei ole kliinilisi murdepunkte määratlenud.

Pefloksatsiini antimikroobne toime oluliste bakteritüvede vastu on selle näidustuse korral vähene (Hoogkamp-Korstanje 1997). Lisaks eritub pefloksatsiin kuseteede kaudu vähesel määral (34% manustatud pefloksatsiini annusest, sealhulgas selle aktiivne metaboliit norfloksatsiin) (Naber 2001). Seetõttu on pefloksatsiini kasutamise kasulikkuse ja riski suhe selle näidustuse korral negatiivne.

- Pahaloomuline väliskõrvapõletik

Pahaloomuline väliskõrvapõletik (MOE), mida nimetatakse ka nekrotiseerivaks väliskõrvapõletikuks, on raske invasiivne bakteriaalne infektsioon, mis hõlmab väliskuulmekäiku ja koljupõhja. Pääaegu 95% kirjanduses esitatud MOE juhtumitest on seotud *Pseudomonas aeruginosa*'ga (Bovo jt 2012). Tuleb märkida, et pefloksatsiini antimikroobne toime *P. aeruginosa* suhtes on vähene, mistõttu kasulikkus on väga piiratud. Seepärast on pefloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe selle näidustuse korral negatiivne.

2. kategooria: näidustused, mida tuleb piirata

2. kategooriasse kuuluvate näidustuste puhul peetakse riski ja kasulikkuse suhet mõjutatuks eespool nimetatud ohutusprobleemist, võttes arvesse (fluoro)kinoloonide kasulikkust asjaomaste haiguste korral ning vähest raskusastet mõne sellise seisundi korral, mistõttu tuleb asjaomaste näidustustel kasutamist piirata.

Tabel 2. 2. kategooria näidustused

Näidustuse nimetus
Tüsistumata tsüstiit <ul style="list-style-type: none"> • Äge tüsistumata tsüstiit • Äge tsüstiit naistel • Lihtne äge tüsistumata tsüstiit menopausijärgses eas täiskasvanud naistel • Korduv tsüstiit naistel • Äge tüsistumata alumiste kuseteede infektsioon (tüsistumata tsüstiit)
Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sealhulgas kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine <ul style="list-style-type: none"> • Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse, sealhulgas kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine • Kroonilise bronhiidi akuutne ägenemine • Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine
Äge bakteriaalne sinusiit <ul style="list-style-type: none"> • Äge sinusiit • Äge bakteriaalne sinusiit

Äge keskkõrvapõletik

Nende näidustuste puhul tuleb (fluoro)kinoloone kasutada ainult siis, kui kõnealuste infektsioonide raviks tavaliselt soovitatud muude antibakteriaalsete ainete kasutamist ei peeta asjakohaseks.

Piirangusooitus kasutada viimase valiku ravimina põhineb järgmisel.

Tüsistumata tsüstiit

Kättesaadavate teaduslike andmete läbivaatamise põhjal on sageli kirjeldatud tüsistumata tsüstiidi juhtude iseeneslikku paranemist. Gágyori jt hiljutine uuring (2015) tõendas, et kaks kolmandikku naistest, kellel oli tüsistumata kuseteede infektsioon, mida raviti ibuprofeeniga, paranes ilma antibiootikumideta. Leiti, et mitteantibiootikumide rühmas puudus sagedamini sümptomite leevenemine ja tüsistuste tekkerisk (konkreetsetel püelonefriit) oli suurem. Läbivaadatud Euroopa juhistes ei käsitleta kuseteede infektsioonide mitteantibakteriaalse ravi võimalust. (Fluoro)kinoloone asjakohatu kasutamine on seotud kiiresti suureneva bakterite resistentsusega nimetatud toimeainete suhtes (*Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007*).

Tüsistumata tsüstiiti ei peeta raskeks ega eluohtlikuks näidusteks, mille puhul (fluoro)kinoloone võimalik risk on suurem kui esimese valiku ravi kasulikkus. Seepärast on kasulikkuse ja riski suhe tüsistumata tsüstiidi näidustuse korral muutunud ning (fluoro)kinoloone tuleb kasutada ainult patsientidel, kellel ei ole muid ravivõimalusi.

Kroonilise bronhiidi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) akuutne ägenemine

Võttes arvesse efektiivsusandmeid, resistentsuse tekkeriski ja (fluoro)kinoloone riskiprofiili ning äsja tuvastatud pikaajaliste, invaliidistavate või potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete esinemise riski, võib järeldada, et kasulikkuse ja riski suhe püsib muutumatuna üksnes kroonilise bronhiidi akuutse ägenemise ja KOKi raskete episoodide korral või kui muud ravivõimalused ei ole efektiivsed või talutavad. Alternatiivsete ravivõimaluste olemasolul ei ole (fluoro)kinoloone kasutamine kergete kuni mõõdukate episoodide korral põhjendatud.

Üldkokkuvõttes on kasulikkuse ja riski suhe kroonilise bronhiidi ning KOKi akuutse ägenemise korral positiivne ainult patsientidel, kellel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused.

Äge bakteriaalne rinosiniit

Äge bakteriaalne rinosiniit on ei ole tavaliselt raske infektsioon: sellel on kõrge spontaanse paranemise määr (90%). Ligikaudu 80% kliinilises praktikas esinevatest rinosiniidi juhtudest on viiruslikku päritolu ja vaid tühi osa nendest juhtudest (st 0,5–2%) muutub aja jooksul bakteriaalseks infektsiooniks (*Gwaltney 1996*).

Arvestades ravi edukuse kõrget määra platseeboga ravitud patsientidel ja sinusiidi kerget raskusastet enamikul juhtudel, tuleb hoolikalt kaaluda antibiootikumide kasulikkust võrreldes kõrvaltoimete tekke ning resistentsuse selekteerimise riskiga.

Arvestades (fluoro)kinoloone kasutamise seotud riske, sealhulgas pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt püsivate tõsiste kõrvaltoimete riski, tuleb (fluoro)kinoloone seega kasutada üksnes juhul, kui ei peeta asjakohaseks kasutada antibakteriaalseid aineid, mida tavaliselt soovitatakse ägeda bakteriaalse rinosiniidi infektsiooni esialgseks raviks.

Äge keskkõrvapõletik

Ägedat keskkõrvapõletikku võib pidada mitmeteguriliseks ja polümikroobseks haiguseks, mis tekib tavaliselt ülemiste hingamisteede viirusinfektsiooni tüsistusena (Marom jt 2012). Äge keskkõrvapõletik on üks kõige sagedamaid lastehaigusi, mille spontaanse paranemise määr on üle 80%, seepärast võib seda pidada mitte kuigi raskeks ja enamikul juhtudel iseparanevaks infektsiooniks. Ravi (fluoro)kinoloonidega võib olla kasulik patsientidel, kellel on korduv ja/või ravile allumatu äge keskkõrvapõletik, mida põhjustavad multiresistentsed haigustekitajad, mille puhul on tõenäoline, et muud tavapärased antibiootikumid ei ole efektiivsed.

Arvestades (fluoro)kinoloonide kasutamisega seotud riske, sealhulgas pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt püsivate tõsiste kõrvaltoimete riski, on seega üldine kasulikkuse ja riski suhe ägeda keskkõrvapõletiku näidustusel muutunud ning (fluoro)kinolooni tuleb kasutada üksnes patsientidel, kellel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused.

3. kategooria: näidustuste kustutamine

3. kategooriasse kuuluvate näidustuste kasulikkuse ja riski suhet peetakse negatiivseks, võttes arvesse eespool nimetatud ohutusprobleemi ja arvestades (fluoro)kinoloonide vähest kasulikkust asjaomaste haiguste korral.

Tabel 3. 3. kategooria näidustused

Näidustuse nimetus
Farüngiit-tonsilliit <ul style="list-style-type: none">• Farüngiit• Tonsilliit
Larüngiit
Äge bronhiit
Reisijate kõhulahtisuse profülaktika <ul style="list-style-type: none">• Infektsioosse gastroenteriidi (reisijate kõhulahtisuse) profülaktika• Reisijate kõhulahtisuse ennetamine
Kroonilise kolesteatomatoosse otiidi ja luukoosse levinud kroonilise otiidi preoperatiivne ettevalmistus
Septitseemia
Seedetrakti selektiivne dekontamineerimine pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel
Ägenemiste vältimine korduvate kuseteede infektsioonidega naistel <ul style="list-style-type: none">• Sagedate, korduvate kuseteede infektsioonide profülaktika• Korduvate kuseteede infektsioonide pikaajaline profülaktika• Sageli korduvate kuseteede infektsioonide profülaktika• Süsteemsete kuseteede infektsioonide ennetamine• Süsteemsete kuseteede infektsioonide profülaktika

Näidustuse nimetus
Infektsiooni ennetamine kirurgiliste protseduuride korral <ul style="list-style-type: none"> • Profülaktika pärast urogenitaalsüsteemi operatsioone või interventsioone <ul style="list-style-type: none"> ○ Profülaktika pärast urogenitaalsüsteemi operatsioone või interventsioone ○ Korduvate kuseteede infektsioonide profülaktika pärast transuretraalset operatsiooni või transrektaalset biopsiat
Tupeinfektsioonid
Meningiit
Tserebrospinaalvedeliku infektsioon
Endokardiit
Haiglatekkene pneumoonia
Väliskõrvapõletik

Nende näidustuste puhul põhineb soovitus kustutada näidustus järgmisel.

Farüngiit-tonsilliit

Kättesaadavate andmete põhjal on ligikaudu 90% farüngiidi juhtudest ja 70% tonsilliidi juhtudest täiskasvanutel ning lastel viirusliku etioloogiaga (Zoorob jt 2012). Seoses bakterite põhjustatud farüngiidiga on kõige levinum ägedat bakteriaalset farüngiiti põhjustav patogeen *Streptococcus pyogenes*.

(Fluoro)kinoloonid ei kata piisavalt patogeenide spektrit, mida tavaliselt tuvastatakse farüngiidi ja/või tonsilliidiga patsientidel. Lisaks tuleb arvesse võtta järjest suurenevat resistentsust (fluoro)kinoloonide suhtes ja asjaolu, et need ravimid võivad selle enamasti mitte raske haiguse korral põhjustada invaliidistavaid kõrvaltoimeid. Seepärast on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe bakteriaalse etioloogiaga farüngiidi ja/või tonsilliidi ravis negatiivne.

Larüngiit

Infektsioosne larüngiit on enamasti iseparanev viirushaigus (mille põhjustajad on paragripiviirus, rinoviirus, gripiviirus ja adenoviirus), mis ei allu ravile antibiootikumidega (Higgins 1974). Võttes arvesse larüngiidi peamiselt viiruslikku etioloogiat, selle enamasti iseparanevat loomust, sagedamate haigust põhjustavate mikroorganismide üha suurenevat resistentsust (fluoro)kinoloonide suhtes ning pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete esinemise riski, on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe larüngiidi ravis negatiivne.

Äge bronhiit

Üldiselt on enamik bronhiinfektsioone viirusliku etioloogiaga. Kuni 45%-l ägeda bronhiidiga patsientidest isoleeriti rögaproovidest *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catharraris* (MacFarares jt 1993), kuid nende tegelikku rolli on raske kindlaks teha suuõõne ja neelu potentsiaalse koloniseerimise tõttu tervetel inimestel (Laurenzi jt 1961, Smith ja Lockwood 1986).

Praeguste tõendite järgi ja kooskõlas Euroopa juhistega (Woodhead jt 2005, 2011) on muidu tervetel ägeda bronhiidiga inimestel antibiootikumide kasutamise kasulikkus tagasihoidlik.

Võttes arvesse ägeda bronhiidi sagedat viiruslikku etioloogiat, selle enamasti iseparanevat loomust, sagedamate haigust põhjustavate mikroorganismide üha suurenevat resistentsust (fluoro)kinoloonide suhtes ning invaliidistavate kõrvaltoimete esinemise riski, on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe ägeda bronhiidi ravis negatiivne.

Reisijate kõhulahtisuse profülaktika

Enamik reisijate kõhulahtisuse juhtudest paranevad 3–5 päeva vältel iseenesest. Enamiku reisijate puhul ei ole profülaktiline antibiootikumide kasutamine soovitatav (CDC 2017, Hill jt 2006, Public Health Agency of Canada 2015, Riddle jt 2016). Kättesaadavate juhiste ja seisukohavõttude hindamise põhjal peaks reisijate kõhulahtisuse profülaktika piirduma üksnes suure riskiga reisijatega, kelle reisid on lühiajalised.

Tuginedes patogeensete mikroorganismide üha suurenevale resistentsusele (fluoro)kinoloonide suhtes, seosele (fluoro)kinoloonide ja *C. difficile* põhjustatud kõhulahtisuse vahel, muudele hästi teadaolevatele riskidele peale harvaesinevate, ent püsivate ja invaliidistavate kõrvaltoimete riski, on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe reisijate kõhulahtisuse profülaktikas negatiivne.

Kroonilise kolesteatomatoosse otiidi ja luukoosse levinud kroonilise otiidi preoperatiivne ettevalmistus

Puhaste kontamineeritud kõrvaoperatsioonide puhul ei ole üldiselt piisavalt põhjendatud süsteemsete antibiootikumide profülaktika kasulikkus ega ole tõestatud selle suurem kasulikkus võrreldes toopiliste antibiootikumidega. Alati tuleb arvesse võtta (fluoro)kinoloonide kasutamisega seotud probleeme kirurgilises profülaktikas, sealhulgas resistentsete patogeenide teke ja levimine ning (fluoro)kinoloonidest põhjustatud kõrvaltoimete esinemine, sealhulgas potentsiaalselt invaliidistavate kõrvaltoimete risk. Eespool märgitud arvesse võttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe on preoperatiivse ettevalmistuse korral kroonilise kolesteatomatoosse otiidi ja luukoosse levinud kroonilise otiidipuhul negatiivne.

Septitseemia

Septitseemia on raske ja eluohtlik haigus, mis on seotud suure suremusega. Üldiselt on septitseemia mittespetsiifiline ja enamasti esmase infektsiooni suhtes sekundaarne seisund (tagajärg). Ravi peab olema suunatud esmasele infektsioonile, võttes arvesse ravimi farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi omadusi ja infektsioonikohta. Seepärast ei ole septitseemia asjaomase juhise (CPMP/EWP/558/95 rev 2) järgi eraldiseisva näidustusena vastuvõetav. Seega tuleb septitseemia näidustus kustutada.

Nagu juba märgitud, on (fluoro)kinoloonide kasutamise riski ja kasulikkuse suhe septitseemia korral negatiivne ning see näidustus tuleb kustutada.

Seedetrakti selektiivne dekontamineerimine pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel

Näidustuse „seedetrakti selektiivne dekontamineerimine pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel“ korral on (fluoro)kinoloonide kasutamise kaulikkus väga väike. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei leidnud ühtegi kindlat tõendit (fluoro)kinoloonide efektiivsuse kohta sellel näidustusel. Arvestades teaduslike tõendite puudumist efektiivsuse kohta ja IDWP vastava soovitusel puudumist, on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe näidustuse „seedetrakti selektiivne dekontamineerimine pärsitud immuunsüsteemiga patsientidel“ korral negatiivne.

Ägenemiste vältimine korduvate kuseteede infektsioonidega naistel

Korduvad kuseteede infektsioonid on noortel tervetel naistel sagedad, ka juhul, kui neil on anatoomiliselt ja füsioloogiliselt normaalsed kuseteed (Hooton 2001).

Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (European Association of Urology) juhiste (Bonkat jt 2017) kohaselt hõlmab tüsistumata korduvate kuseteede infektsioonide vältimine nõustamist ja käitumise muutmist. Mikroobivastast profülaktikat saab kasutada üksnes pärast seda, kui on proovitud nõustamist ja käitumise muutmist ning kui mitteantimikroobsed meetmed on osutunud ebaefektiivseks. Võttes arvesse pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete riski, on (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe näidustuse „ägenemiste vältimine korduvate kuseteede infektsioonidega naistel“ korral negatiivne.

Infektsiooni ennetamine kirurgiliste protseduuride korral

Laia toimespektriga antibiootikume ei tohi kasutada periprotseduraalse profülaktika eesmärgil või kui, siis üksnes ettevaatlikult väga valitud juhtudel (Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni uroloogiliste infektsioonide ravi juhised 2015). Periprotseduraalseks profülaktikaks kasutatav ravim ei tohiks ideaaljuhul olla sama, mida võib vaja minna infektsioonide raviks. Peale selle on pefloksatsiinil samasugune resistentsuse muster nagu teistel kinoloonidel, mistõttu ei sobi pefloksatsiin kasutamiseks periprotseduraalses profülaktikas. Võttes arvesse sagedat resistentsust pefloksatsiini suhtes, võimalikku ristresistentsuse teket muude kinoloonide suhtes ning äsja kindlakstehtud pikaajaliste ja potentsiaalselt invaliidistavate kõrvaltoimete riski, on pefloksatsiini kasutamisega seotud risk suurem kui sellest saadav kasu. Seetõttu kaaluvad riskid sellel näidustusel üles kasulikkuse, mistõttu tuleb näidustus kustutada.

Tupeinfektsioonid

B-rühma streptokokid, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ja *Enterococcus faecalis* on mikroorganismid, mis on kõige sagedamini seotud aeroobse vaginiidiga (Rampersaud jt 2012). Aeroobne vaginiit vajab ravi, mis põhineb mikrooskoopiauuringu leidudel ning parima tulemuse annab kombineeritud lokaalne antibiootikumravi (infektsioonikomponent), ravi steroididega (põletikukomponent) ja/või östrogeenidega (atroofiakomponent). Kui mikroskoopilisel uuringul või mikroobikülvis leitakse *Candida*, tuleb kõigepealt proovida ravi seenevastaste ravimitega ja veenduda, kas muud ravi on veel vaja. Tupe loputamine povidoon-joodiga võib sümptomeid kiiresti leevendada, kuid ei taga pikaajalist vabanemist bakteritest. Kõige sobivamad paiksed antibiootikumid on laia toimespektriga ja tupest mitteimenduvad antibiootikumid, eelkõige sellised, mis toimivad soole grampositiivsetesse ja gramnegatiivsetesse aeroobidesse, nt kanamütsiin. Viimati nimetatud bakterite koloniseerumine tupes on sage, kuid põletikulist infektsiooni esineb harva, mistõttu ei soovitata naistel kasutada aeroobse vaginiidi raviks suukaudseid antibiootikume (Donders jt 2015, Wang jt 2016).

Raskete ja/või tüsistunud aeroobse vaginiidi juhtude esmaseks raviks on mõnikord soovitatud kasutada (fluoro)kinoloone (et saada ägedad sümptomid rasketel juhtudel kontrolli alla, näiteks stafülokokiilise vaginiidi või makulaarse streptokokilise vaginiidi puhul). Efektiivsusandmete, kehtivate ravijuhiste ja (fluoro)kinoloonide kasutamisega seonduvate teadaolevate riskide, sealhulgas invaliidistavate kõrvaltoimete alusel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski suhe on vaginiidi korral negatiivne.

Meningiit

ELis on meningiidi näidustusel lubatud kasutada üksnes pefloksatsiini. (Fluoro)kinoloone ei ole ägeda bakteriaalse meningiidi raviks põhjalikult uuritud ja seetõttu on pefloksatsiini kasutamise kohta meningiidiga patsientidel vähe kättesaadavaid andmeid, mis ei võimalda efektiivsust määrata.

Võttes arvesse, et pefloksatsiin ei hõlma piisavalt meningiiti põhjustavaid patogeene ega meningiidi ebaõige raviga seotud riske, on üldine kasulikkuse ja riski suhe kselle näidustuse korral negatiivne ning seetõttu tuleb see näidustus kustutada.

Tserebrospinaalvedeliku infektsioon

Puuduvad andmed, mis tõendaksid efektiivsust selles kliinilises olukorras. Lisaks peab ravimiohutuse riskihindamise komitee terminit „*tsebrospinaalvedeliku infektsioon*“ meditsiinilisest vaatenurgast ebaõigeks. Kasulikkuse ja riski suhe on seetõttu negatiivne ning näidustus tuleb kustutada.

Endokardiit

ELis on endokardiidi näidustusel lubatud kasutada üksnes pefloksatsiini. Infektsioosne endokardiit on raske ja eluohtlik haigus, mis on seotud suure suremusega. Tüüpilised mikroorganismid, mis põhjustavad infektsiooset endokardiiti, on *Viridans*'i streptokokid, *Streptococcus bovis*, HACEKi rühm, *Staphylococcus aureus* või enterokokid. Pärast kättesaadavate andmete läbivaatamist, mis põhinesid peamiselt loomamudelitel (Giamellou, H. jt 1989), ei olnud võimalik pefloksatsiini efektiivsust kindlaks teha.

Võttes arvesse, et pefloksatsiin ei hõlma piisavalt endokardiiti põhjustavaid patogeene ega endokardiidi ebakohase raviga seotud riske, on kasulikkuse ja riski suhe kõnealuse näidustuse korral negatiivne.

Haiglatekkene pneumoonia

Pefloksatsiini vähene antimikroobne toime *Pseudomonas aeruginosa* vastu välistab selle kasutamise haiglatekkese pneumoonia ravis, mille puhul *P. aeruginosa* on sage patogeen. Lisaks sellele on ofloksatsiini toime asjaomaste patogeene vastu liiga vähene, et õigustada kasutamist haiglatekkese pneumoonia raviks. Nende infektsioonide korral on samuti põhjust eeldada haiguse tüsistunud kulgu ja resistentsete patogeene suurt osakaalu. Selle näidustuse üldine kasulikkuse ja riski suhe on seega negatiivne.

Väliskõrvapõletik

Äge väliskõrvapõletik kujutab endast kõrvakanali naha ja nahaaluskoe tselluliiti, millega kaasneb äge põletik ja varieeruva ulatusega turse. Enamikul juhtudel on väliskõrvapõletik põhjustatud bakteriaalsest infektsioonist (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), samas võib selle põhjuseks olla ka seeninfektsioon või mitteinfektsioosne dermatoloogiline protsess. Bakteriaalse väliskõrvapõletiku korral on sagedamad haigust põhjustavad patogeened *Pseudomonas aeruginosa* ja *Staphylococcus aureus*, sageli esineb ka polümikroobne infektsioon (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Kuigi paiksete antibakteriaalsete ravimite efektiivsus on leidnud tõendatud kliinilistes uuringutes, on süsteemse ravi kasutamine küsitav (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) ja seda tuleb rakendada üksnes väliskõrvaõõne püsiva põletiku või infektsiooni paikse või süsteemse levimise korral (Sander 2001). Arvestades eespool märgitud, on selle näidustuse kasulikkuse ja riski suhe negatiivne.

4. kategooria: näidustuste ümbersõnastamine olemasolevate meditsiinialaste teadmiste kohaselt

Selle kategooria näidustusi muudetakse (vt III lisa), sest need on kas

- (1) (fluoro)kinoloonide kasulikkuse ja riski hindamise teaduslike tõendite osas liiga laiad ning hõlmavad liiga palju meditsiinilisi diagnoosiüksusi, võttes arvesse bakteriaalsete infektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamise juhiseid (CPMP/EWP/558/95 rev 2) ning 1., 2. või 3. kategoorias nimetatud (ala)näidustusi. Seetõttu tuleb neid liiga laiu näidustusi muuta;
- (2) või meditsiinilisest vaatepunktist terminoloogiliselt ebaõiged.

Tabel 4. 4. kategooria näidustused, mida peetakse liiga laiadeks

Näidustuse nimetus
Neeru-, kuseteede ja suguelundite infektsioonid
Kuseteede infektsioon
Hingamisteede infektsioonid
Pneumoonia
Kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonid
Naha ja pehmete kudede infektsioonid
Suguteedeinfektsioonid
Günekoloogilised infektsioonid

Tabel 5. 4. kategooria näidustused, mis sõnastatakse ümber vastavalt täpsetele meditsiiniterminitele

Näidustus
Seedetrakti ja sapiteede infektsioon
Infektsiooni ennetamine kirurgiliste protseduuride korral
Süsteemsete kuseteede infektsioonide profülaktika
Süsteemsete kuseteede infektsioonide ennetamine

Üksikasjad eespool tabelites 4 ja 5 nimetatud 4. kategooria näidustuste muutmise/ümbersõnastamise kohta on esitatud inimravimite komitee arvamuse III lisas.

Lisaks eespool nimetatud näidustuste muudatustele soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha ravimiteabesse muid muudatusi, sealhulgas lisada täiendavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid, mis on seotud ravimi pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete ilmumisega.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ka peatada järgmiste kinoloonide müügiload (nalidikshape, pipemiidhape, tsinoksatsiin ja flumekviin). Nelja toimeaine (pipemiidhape, nalidikshape, flumekviin ja tsinoksatsiin) kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne. Tingituna oma keemilisest struktuurist ning sellega seotud farmakodünaamilisest ja farmakokineetilisest profiilist (antibakteriaalsete toime väga kitsas vahemik, suur minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) on nende kasulikkus olemasolevate andmete põhjal vähene. Samuti märgitakse, et neid toimeaineid ei ole nimetatud üheski kliinilises juhendis ja nende koht kuseteede/suguelundite/seedetrakti infektsioonide raviarsenalis ei ole enam õigustatud. Võttes arvesse vähest kasu ja arvestades nende ravimite kasutamisega seotud üldist riski, sealhulgas pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute reaktsioonide riski, on nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe negatiivne. Müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja esitama asjakohased teaduslikud tõendid, et tõendada nende ravimite kasulikkuse ja riski positiivset suhet. Müügiloa hoidjad peavad põhjendama annustamissoovitust ja võtma näidustuse tõendamiseks arvesse asjakohaseid farmakokineetika/farmakodünaamika andmeid.

Riskihindamise komitee leppis kokku tervishoiutöötajate teatise põhipunktid ja levitamise ajakava.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus põhjused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis tulenes ravimiohutuse järelevalve andmetest süsteemselt ja inhalatsiooni teel kasutatavate kinoloonide ja fluorokinoloonide kohta;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki kinoloonide ja fluorokinoloonide kohta esitatud andmeid pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete esinemise osas. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid ja nakkushaiguste töörühmaga peetud konsultatsioonide tulemusi. Lisaks võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee avalikul kuulamisel arvesse patsiendiorganisatsioonide, patsientide, perekondade ja hooldajate ning tervishoiutöötajate seisukohti. Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas nii enne kui ka pärast avalikku arutelu läbi kõik eri sidusrühmade esitatud andmed.
- ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et mõned kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seotud rasked kõrvaltoimed võivad väga harva olla pikaajalised, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatud ning et need riskid on omased kogu antud ravimiklassile;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et raske infektsiooniga patsientidel on fluorokinoloonid vaatamata pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete väga harvaesinevale riskile endiselt oluline ravivõimalus;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kergemate infektsioonide korral tuleb kaaluda muid ravivõimalusi. Seetõttu tuleks fluorokinolooni kasutada viimase valiku ravimitena patsientidel, kellel muud ravivõimalused ei ole efektiivsed või mida ei taluta;
- samuti jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et kergete ja/või iseparanevate infektsioonide korral ei kaalu kinoloonide ja fluorokinoloonide kasulikkus üles nende ravimite kasutamisega seotud üldist riski, sealhulgas pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimete tõsist riski;
- seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee peatada kinoloonide nalidikshappe, pipemiidhappe, tsinoksatsiini ja flumekviini müügiloa, sest nende puhul ei ole mitte ühtegi näidustust, millel oleks positiivne kasulikkuse ja riski suhe. Müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja esitama asjakohased teaduslikud tõendid, et tõendada ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet;
- samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimiteavet, sealhulgas näidustusi ning ka hoiatusi ja ettevaatusabinõusid teabega, mis on seotud ravimi pikaajaliste, invaliidistavate ja potentsiaalselt pöördumatute kõrvaltoimetega;
- Riskihindamise komitee leppis kokku tervishoiutöötajate teatise põhipunktid ja levitamise ajakava.

Eespool toodut silmas pidades järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et fluorokinoloonide pefloksatsiini, lomefloksatsiini, tsiprofloksatsiini, levofloksatsiini, ofloksatsiini, moksifloksatsiini, norfloksatsiini, prulifloksatsiini ning rufloksatsiini kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud muudatused ja võetakse kasutusele muud riski vähendamise meetmed.

Seetõttu soovib komitee muuta toimeainete pefloksatsiini, lomefloksatsiini, tsiprofloksatsiini, levofloksatsiini, ofloksatsiini, moksifloksatsiini, norfloksatsiini, prulifloksatsiini ja rufloksatsiini müügilubade tingimusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas samuti, et kinoloonide nalidikshappe, pipemiidhappe, tsinoksatsiini ja flumekviini kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam soodne ning nende müügiloa tuleb peatada. Müügilubade peatamise lõpetamiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et müügiloa hoidja esitaks asjakohased teaduslikud tõendid tõendamaks ravimi kasulikkuse ja riski positiivset suhet mis tahes näidustusel.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi põhjustega.