Quelle: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf>

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● Großbritannien

Eine Agentur der Europäischen Union

Telefon +44 (0)20 3660 6000 Fax +44 (0)20 3660 5555

Senden Sie eine Frage über unsere Website [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

Europäische Arzneimittelagentur, 2019. Die Vervielfältigung ist unter Angabe der Quelle gestattet.

16. Oktober 2018 EMA/818158/2018

**Ausschuss für die Risikobewertung der Pharmakovigilanz (PRAC)**

Bewertungsbericht

Verweisung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten

Chinolon und Fluorchinolon-Arzneimittel für die systemische Anwendung und Inhalation

INNs: Nalidixinsäure, Piperidinsäure, Cinoxacin, Enoxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin, Flumequine

Verfahrensnummer(n):

EMEA/H/A-31/1452

Quinsair EMEA/H/A-31/1452/C/002789/0010

Hinweis:

Bewertungsbericht, wie er vom PRAC angenommen und vom CHMP berücksichtigt wurde, wobei alle Informationen vertraulicher Art gelöscht wurden.

Bewertungsbericht EMA/818158/2018 Seite 2/80

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.............................................................................................................................................................................. 2

1. Informationen über das Verfahren.............................................................................................................................................................. 3

2. Wissenschaftliche Diskussion..................................................................................................................................................................... 3

2.1. Einführung.......................................................................................................................................................................... 3

2.2. Nichtklinische Aspekte....................................................................................................................................................................... 4

2.3. Klinische Daten.......................................................................................................................................................................... 8

2.4. Daten zur Sicherheit.......................................................................................................................................................................... 8

3. Expertenkonsultation und Beiträge der Interessengruppen ........................................................................................................................................ 21

4. Nutzen-Risiko-Bewertung .................................................................................................................................................................. 23

Kategorie 1: Keine Änderung der Angaben ........................................................................................................................................................ 24

Kategorie 2 .......................................................................................................................................................................... 35

Kategorie 3: Streichung von Angaben................................................................................................................................................ 39

Kategorie 4: Neufassung der Indikationen nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse..................................................................................................................................... 45

Ciprofloxacin ................................................................................................................................................................................... 46

Lomefloxacin.................................................................................................................................................................................... 50

Pefloxacin ....................................................................................................................................................................................... 52

5. Risikomanagement................................................................................................................................................................................ 56

5.1. Pharmakovigilanz-Aktivität ................................................................................................................................................................... 56

5.1.1. Nicht-interventionelle Studien........................................................................................................................................................ 56

5.2. Aktivitäten zur Risikominimierung .......................................................................................................................................................................... 57

5.2.1. Änderungen der Produktinformationen ........................................................................................................................................................... 57

5.2.2. Direkte Kommunikation der Gesundheitsberufe / Kommunikationsplan ....................................................................................................................................... 57

6. Bedingung für das Anheben der Aufhängung ................................................................................................................................................ 57

7. Gründe für die Empfehlung ........................................................................................................................................................... 58

Referenzen............................................................................................................................................................................ 60

Bewertungsbericht

EMA/818158/2018 Seite 3/80

**1. Informationen zum Verfahren**

Im Jahr 2016 schloss die FDA eine Überprüfung der deaktivierenden und potenziell dauerhaften schwerwiegenden Nebenwirkungen von systemisch applizierten Fluorchinolonen ab, die zusammen auftreten können und das periphere und zentrale Nervensystem sowie Sehnen, Muskeln und Gelenke betreffen können. Basierend auf dieser Überprüfung empfahl die FDA im Mai 2016, dass "schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit fluorchinolonhaltigen antibakteriellen Medikamenten im Allgemeinen den Nutzen für Patienten mit akuter Sinusitis, akuter Bronchitis und unkomplizierten Harnwegsinfektionen, die andere Behandlungsmöglichkeiten haben, überwiegen. Für Patienten mit diesen Erkrankungen sollten Fluorchinolone für diejenigen reserviert sein, die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten haben."

Die Sicherheitsüberprüfung konzentrierte sich auf Fälle, in denen Behinderungssymptome beschrieben wurden, die als "Fluorchinolon-assoziierte Behinderung" (FQAD) bezeichnet werden und bei denen Nebenwirkungen von zwei oder mehr der folgenden Körpersysteme gemeldet werden müssen: Muskuloskelettal, Sinne (Sehen, Hören, etc.), Neuropsychiatrie, Haut, Peripheres Nervensystem und Herz-Kreislauf; und musste 30 Tage oder länger dauern, nachdem das Fluorochinolon gestoppt wurde.

Daten aus der nationalen Datenbank für Nebenwirkungen haben auch eine Reihe solcher potenziellen Fälle ergeben, in denen schwerwiegende Nebenwirkungen 30 Tage oder länger nach Beendigung des Fluorchinolons andauerten. Darüber hinaus beschreiben Publikationen der vergangenen Jahre solche langfristigen Nebenwirkungen.

Eine Überprüfung der lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen von systemischen Fluorchinolonen, die in der Regel mehr als ein Körpersystem betreffen, wurde für diese Arzneimittel noch nicht systematisch im Rahmen früherer EU-Regelungsverfahren bewertet. Während diese Nebenwirkungen in den Produktinformationen der meisten zugelassenen Arzneimittel in der EU enthalten sind, werden die Schwere und die potenzielle Beständigkeit der Wirkungen bei der Kennzeichnung von Chinolonen und Fluorchinolonen, die in der EU zugelassen sind, derzeit nicht vollständig berücksichtigt und bedürfen einer weiteren Bewertung auf der Grundlage aller verfügbaren Daten. In Anbetracht der Art der Behinderung und der potenziell dauerhaften schwerwiegenden Nebenwirkungen würde eine solche Überprüfung auch eine Bewertung der Auswirkungen dieses Sicherheitsbedenken auf das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis von Chinolonen und Fluorchinolonen für die systemische und inhalative Verwendung sowie die Notwendigkeit angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung ermöglichen.

Die zuständige nationale Behörde hat daher am 1. Februar 2017 eine Verweisung nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aus Pharmakovigilanzdaten ausgelöst und den PRAC aufgefordert, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf die Nutzen-Risiko-Bilanz von Chinolon- und Fluorchinolon-haltigen Arzneimitteln für die systemische und inhalative Anwendung zu bewerten und eine Empfehlung abzugeben, ob die entsprechenden Zulassungen beibehalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

**2. Wissenschaftliche Diskussion**

2.1. Einführung

Fluorchinolone und Chinolone (im Folgenden '(Fluor)chinolone') sind eine Klasse von synthetischen antibakteriellen Mitteln, die seit 1961 in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Die frühesten Substanzen dieser Klasse (beginnend mit Nalidixinsäure) sind nicht fluoriert, besitzen nur ein enges Wirkungsspektrum gegen gramnegative Bakterien und wurden in der klinischen Praxis generell durch neuere Antibiotika ersetzt. Die späteren (beginnend mit Norfloxazin) besitzen ein immer breiteres Wirkspektrum; sie werden an C-6-Kohlenstoff ihrer Basisringstruktur, also sogenannter

Fluorochinolone. Diese Substanzen hemmen die Synthese bakterieller DNA durch Bindung an intrazelluläre Topoisomerase-Enzyme und Bildung von Wirkstoff-Enzym-DNA-Komplexen.

Fluorchinolone wurden mehreren EU-Überweisungsverfahren unterzogen. Nach der Überprüfung auf EU-Ebene wurden die Indikationen für Ciprofloxacin (2008), Moxifloxacin (2007-2009) und Levofloxacin (2012) eingeschränkt.

Dieses Verweisungsverfahren zur Pharmakovigilanz konzentriert sich auf die Überprüfung der Auswirkungen von lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen (ADRs) auf das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht von Chinolonen und Fluorchinolonen für die systemische und inhalative Anwendung.

Während diese ADRs in den EU-Produktinformationen zu Chinolonen und Fluorchinolonen enthalten sind, wurde der Schweregrad und die Persistenz dieser bekannten ADRs in der EU noch nicht systematisch bewertet.

In dieser EU-Überprüfung wurden die Schwere und das Fortbestehen dieser langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs bewertet und die Auswirkungen dieser Sicherheitsbedenken auf das Gesamtnutzen-Risiko-Gleichgewicht von Chinolonen und Fluorchinolonen für die systemische Verwendung und Inhalation sowie die Notwendigkeit angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung bewertet.

2.2. Nichtklinische Aspekte

Die Überprüfung der verfügbaren nichtklinischen Daten soll den potenziellen kausalen Zusammenhang zwischen der Verwendung dieser Substanzen und den lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs bewerten, die sich aus der Sicherheitsbewertung des PRAC ergeben haben, d.h. Sehnenerkrankungen, Neurotoxizität, Neuropathie, Phototoxizität und Vaskulitis. Bei der Überprüfung werden auch die von den MAHs während des Verfahrens übermittelten Daten berücksichtigt.

Die Mehrheit der wissenschaftlichen Publikationen konzentrierte sich auf Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin, die die Fluorchinolone sind, die überwiegend in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Ausgehend von den verfügbaren Informationen kam der PRAC zu dem Schluss, dass die potenziellen Mechanismen der oben genannten Störungen für alle (Fluor)chinolone relevant wären (Klasseneffekt).

Sehnenerkrankungen

Die folgenden Mechanismen können einen kausalen Zusammenhang zwischen (Fluor)chinolonen und Sehnenerkrankungen unterstützen:

- Oxidativer Stress (ROS-Überproduktion)

Sehnenerkrankungen während der Behandlung mit Chinolonen sollen hauptsächlich durch oxidativen Stress vermittelt werden (Lowes et al. 2009). Viele nicht-klinische Studien zeigten einen chinoloninduzierten Anstieg der ROS, der zu Zellschäden führte. Die Überproduktion und Akkumulation von ROS führt zu mitochondrialen DNA-Schäden, die die Apoptose auslösen, indem sie Caspase aktivierende Proteine in das Zytosol freisetzen, was zu einer Beeinträchtigung des Sehnengewebes führt. ROS haben auch direkte zytotoxische Effekte auf die Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM), so dass sie Aminosäuren im Kollagen oxidieren, die Proteinzusammensetzung verändern und MMPs verbessern können, was wiederum die Toxizität synergistisch erhöhen kann. MMPs haben degradierende Eigenschaften, die für die Homöostase und die Reaktion auf Verletzungen von Sehnengewebe wichtig sind (Pouzaud et al. 2004). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass gealterte Sehnen einen niedrigen Stoffwechsel haben und die ROS-Scavenger-Systeme erschöpft sind, was die Heilung behindert (Kaleagasioglu und Olcay, 2012).

Die direkten zytotoxischen Effekte der ROS-Überproduktion auf ECM-Komponenten und Zielzellen sowie die indirekten zytotoxischen Effekte, die durch die Verbesserung von MMPs und mitochondrialer Dysfunktion vermittelt werden, wurden so postuliert, dass sie in Synergie als ursächliche Faktoren in quinolonbezogenen ADRs wirken.

Mitochondriale Schäden

Mitochondriale Schäden während der Chinolonbehandlung können an Sehnen-, Knorpel- und Knochenerkrankungen beteiligt sein (Stahlmann et al. 2013, Lowes et al. 2009, Barnhill et al. 2012). (Fluoro)chinolone hemmen Aktivitäten von mitochondrialen Elektronentransportkettenkomplexen, die zur Hemmung der mitochondrialen Atmung und zur Reduktion der ATP-Produktion führen (Song et al. 2016). Da die Mitochondrien das Hauptziel von oxidativem Stress sind, kann eine durch Chinolon induzierte ROS-Überproduktion weiterhin zu einer oxidativen Schädigung der mtDNA in Säugerzellen führen (Kalghatgi et al. 2013). Mitochondrien beteiligen sich auch an der Apoptose, indem sie Cytochrom c freisetzen, das den Signalweg beginnt, der zur Aktivierung von Caspasen führt, was zu Apoptose und Läsionen der betroffenen Gewebe führt (Kaleagasioglu und Olcay, 2012).

- Hemmung der Tenozytenproliferation

In vitro-Studien berichteten, dass Ciprofloxacin die Hemmung der Zellproliferation (Williams et al. 2000) und den Stillstand des G2/M-Zellzyklus in Sehnenzellen vermittelt. Darüber hinaus wurde auch ein mitotischer Arrest mit falsch ausgerichteten Chromosomen berichtet (Tsai et al. 2009a).

Hemmung der Tenozytenmigration

Ciprofloxacin hemmt auch die Tenozytenmigration in einem Prozess, der wahrscheinlich durch die Hemmung der Phosphorylierung der fokalen Adhäsionskinase vermittelt wird (Tsai et al. 2009a). In diesem Zusammenhang wurde vorgeschlagen, dass Chinolone auch Heilungsprozesse durch beide Mechanismen, d.h. die Hemmung der Tenozytenproliferation und die Migration zum Ort der Verletzung, beeinträchtigen (Kaleagasioglu und Olcay. 2012).

- Verbesserte Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)

Im Allgemeinen sind MMPs Enzyme mit degradierenden Eigenschaften, die für die Homöostase und die Reaktion auf Verletzungen des Sehnengewebes wichtig sind. Es wurde nachgewiesen, dass diese Gruppe von Enzymen am Umbau der Sehne beteiligt ist. Mit Hilfe von in vitro Zellkulturen haben die Forscher den Mechanismus aufgezeigt, durch den Chinolone die MMP-Expression (z.B. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13) im Sehnengewebe selektiv verstärken können, was zu einem ECM-Abbau und Verlust der Sehnenhomöostase führen kann (Lewis et al. 2014, Corps et al. 2003, Tsai et al. 2011) und möglicherweise die Sehne anfälliger für Risse macht. Tierversuche fanden auch heraus, dass (Fluor)Chinolone den Kollagenstoffwechsel vom Typ I beeinflussen, was zu einem Kollagenabbau durch erhöhte enzymatische Aktivität von MMPs in Sehnenzellen auf mRNA- und Proteinebene führt (Tsai et al. 2011).

Induzierte Apoptose

Es konnte gezeigt werden, dass auch das Niveau von Apoptosemarkern wie aktiviertem Caspase-3 nach therapeutischen Dosen von Fluorchinolonen (Ciprofloxacin und Levofloxacin) konzentrations- und zeitabhängig zunahm. Die Apoptose wurde bereits bei der niedrigsten Levofloxacinkonzentration beobachtet. Apoptotische Veränderungen wurden weiterhin elektronenmikroskopisch bestätigt und beide Fluorchinolone verursachten typische Veränderungen wie kondensiertes Material im Kern, geschwollene Zellorganellen, apoptotische Körper und Blasenbildung an den Zellmembranen (Sendzik et al. 2005). Apoptose-Marker wurden beispielsweise bei Kaninchenmeniskus (Wang et al. 2014), Rattenanulusfibrosuszellen (Bai et al. 2014), menschlichen Sehnenzellen oder Blasenkrebszellen erhöht (Aranha et al. 2002). Diese Nebenwirkungen können zu einem ECM-Abbau und einer Läsion des beeinträchtigten Gewebes führen.

Ein weiterer Mechanismus, der zur Apoptose führt, könnte der durch (Fluor)chinolone induzierte oxidative Stress sein, d.h. die Überproduktion von ROS und die damit verbundenen mitochondrialen Dysfunktionen (Kaleagasioglu und Olcay 2012).

- Chelation von Metallionen durch Chinolone

Parallelen könnten in den Mechanismen der Chondrotoxizität und Tendotoxizität von (Fluor-)Chinolonen bestehen, da es ausgeprägte Ähnlichkeiten von Sehne und Knorpel gibt. Beide zeichnen sich durch eine geringe Vaskularisierung und ähnliche Matrixkomponenten, Transmembranen (z.B. beta (1)-Integrin-Rezeptoren) und intrazelluläre Signalproteine aus. Die mögliche Erklärung für diese toxischen Effekte im Zusammenhang mit der Chinolontherapie könnten die chelatbildenden Eigenschaften von (Fluor-)Chinolonen gegen Metallionen sein (Khaliq et al. 2005, Stahlmann et al. 1995, Goldie et al. 2016). So könnten (Fluor)chinolone an der Tendinopathie beteiligt sein, da diese Medikamente mit Magnesium interagieren können, das als Regulator der Integrität der ECM gilt. Die Chelation dieses Ions könnte dann zu einem Defizit dieses wichtigen Elements führen. Zusätzlich können epigenetische Veränderungen, die durch Eisenchelation und die Unterdrückung der Transkription von Prolyl-4-Hydroxylase (P4HA1) und Lysylhydroxylase (LH1) sowie die Hemmung der Dioxygenase (HIF -1α) mRNA-Übersetzung vermittelt werden, zu einer Toxizität der Sehne führen. (Fluoro)chinolone haben sich als leistungsfähige Eisenchelatbildner erwiesen, die mindestens so stark sind wie das Eisenchelatbildner-Deferoxamin, das klinisch zur Behandlung von Eisenüberdosierung, Hämochromatose und Aluminiumtoxizität eingesetzt wird. Die Eisenchelation durch (Fluor)Chinolone (u.a. durch Ciprofloxacin) führte zu einer DNA- und Histon-Hypermethylierung sowie zur Suppression der Kollagen-Prolyl-Hydroxierung durch Hemmung von Jumonji-Domänen-Histondemethylasen (JMHD), TETDNA-Demethylasen und Kollagen-Prolyl-4-Hydroxylasen (z.B. Badal et al 2015).

Ischämie und Beitrag der schlechten Vaskularisation im Sehnengewebe

Es wurde angenommen, dass ein Sehnenbruch auch aufgrund einer Gefäßischämie auftreten kann.

Neurotoxizität

Das Potenzial von (Fluor)chinolonen zur Induktion psychotischer Störungen und Neurotoxizität wurde in mehreren in vivo-Studien nachgewiesen, die neurologische Veränderungen als mögliche Ursache beschreiben. Mögliche Mechanismen hinter diesen Effekten scheinen ein erhöhter oxidativer Stress sowie ein veränderter Neurotransmitterspiegel im Gehirn zu sein.

Einige der neurotoxischen Wirkungen von (Fluor)chinolonen können auf ihre Bindung an GABA-Rezeptoren im Gehirn zurückzuführen sein. Die konsequente Stimulation des ZNS wird also durch (Fluor)chinolone verursacht, die eine normale Bindung von GABA an ihre Rezeptoren verhindern, zusammen mit einem verminderten Serotoninspiegel im Gehirn und der Aktivierung von Erregungswegen über NMDA und Adenosinrezeptoren im Gehirn (Mandell et al. 2002, Kandasamy et al. 2012). Diese Veränderungen im Neurotransmitterspiegel können zu psychiatrischen Störungen wie Angst, Depressionen, Schlaflosigkeit, Psychose, Krämpfen usw. führen (Ilgin et al. 2015, Kaur et al. 2016, Abdel-Zaher et al. 2012).

(Fluoro)chinolones-bezogene psychiatrische Störungen wurden auch mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht, der durch eine signifikante Erhöhung des oxidativen Status im Gehirn der betroffenen Tiere nachgewiesen wurde (Kalghatgi et al. 2013, Duewelhenke et al. 2007). Erhöhte oxidative Stressmarker wie MDA, NO sowie ein verminderter intrazellulärer GSH-Spiegel und GSH-Peroxidase-Aktivität im tierischen Gehirn (Abdel-Zaher et al. 2012) haben dazu geführt.

wurden als (fluor)chinolonbedingte neurotoxische Effekte beobachtet, die auf einen erhöhten oxidativen Stress und ein geschwächtes antioxidatives Abwehrsystem hinweisen, was möglicherweise zu psychiatrischen Störungen führen kann.

Ein weiterer möglicher Mechanismus von (Fluor)chinoloninduzierten neurotoxischen Effekten könnte in einem signifikant höheren Apoptoserisiko im Hirnrindegewebe liegen, wie kürzlich beobachtet (Ilgin et al. 2015). Es wurde auch erwähnt, dass Neuronen im Allgemeinen eine erhöhte Anfälligkeit für mitochondriale Dysfunktion haben, da sie stark vom Energiestoffwechsel abhängig sind, einschließlich der ATP-Versorgung aus den Mitochondrien und der erhöhten Nachfrage nach Sauerstoff (Pareyson et al. 2013, Cogliati et al. 2016). Mitochondriale Dysfunktion kann daher zu einer Überproduktion von ROS führen, und diese freien Radikale können weiterhin zu mitochondrialen Schäden beitragen, die zu vielen neuropsychiatrischen Störungen führen.

Neuropathien

(Fluor)chinolonbedingte Beeinträchtigungen sind mit mitochondrialen Erkrankungen verbunden (Kalghatgi et al. 2013, Duewelhenke et al. 2007). Neuronen haben aufgrund ihres metabolischen Bedarfs eine erhöhte Anfälligkeit für mitochondriale Dysfunktion (Pareyson et al. 2013, Cogliati et al. 2016). So können mitochondriale Erkrankungen wie mitochondriale Dysfunktion, Defekte in mitochondrialen Atmungskettenkomplexen, Anomalien in der mtDNA-Replikation und -Pflege zu peripheren Neuropathien führen (Pareyson et al. 2013).

Die sensorische Neuropathie als isolierte Manifestation oder im Rahmen einer neurologischen Störung ist eine weitere mögliche Darstellung von Mitochondrienerkrankungen.

Phototoxizität

Phototoxische Reaktionen im Zusammenhang mit (Fluor)chinolonen gelten als Klasseneffekt. Es wurde gezeigt, dass die Photoaktivierung von (Fluor)chinolonen unter UVA-Licht zur Bildung und Akkumulation von intrazellulärer ROS führen kann, die die zellulären Lipidmembranen beeinflusst und zu Entzündungen führt (Domagala 1994). Andere mögliche Mechanismen, die jedoch immer noch eng mit der Überproduktion von ROS verbunden sind, könnten in der Störung der mitochondrialen Funktionen liegen, die zu Apoptose führen (Kaleagasioglu und Olcay 2012, Rawi et al. 2011).

Vaskulitis

Eine mögliche Erklärung für die (fluor)chinoloninduzierte Vaskulitis könnte mit der Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktion mit Ablagerung von Immunkomplexen und der daraus resultierenden Schädigung der Blutgefäße durch Neutrophile zusammenhängen (van Rossum et al. 2006). Diese Art der verzögerten Immunreaktion scheint durch IgG-vermittelte zytotoxische Mechanismen ausgelöst zu werden und ist mit T-Zellen verbunden. Die Beobachtung von T-Zellinfiltraten bei medikamentösen allergischen Reaktionen, die Haut, Leber und Nieren betreffen, sowie medikamentspezifische Reaktionen, die in vitro oder durch Hauttests gefunden werden, legen nahe, dass eine zellvermittelte Pathogenese vorliegt (Schmid et al. 2006). Andere vorgeschlagene pathophysiologische Mechanismen der (fluor)chinoloninduzierten Vaskulitis sind nicht immunvermittelte Reaktionen (Tsai und Yang 2011) einschließlich oxidativem Stress.

Schlussfolgerung zu nichtklinischen Aspekten

Mögliche Mechanismen der Toxizität, die den oben beschriebenen Symptomen zugrunde liegen, wurden in einer Reihe von nicht-klinischen Studien als multifaktoriell identifiziert. Unter diesen Mechanismen wurden oxidativer Stress und mitochondriale Toxizität in den meisten Studien und MAHs' Reaktionen beschrieben. Jedoch können auch andere mögliche Mechanismen, wie die Hemmung der Zellproliferation und -migration, eine reduzierte extrazelluläre Matrix, eine erhöhte MMP-Expression, Apoptose, Ischämie und chelatbildende Eigenschaften von (Fluor)chinolonen beteiligt sein.

2.3. Klinische Daten

Generell wird der Therapieplatz von (Fluor-)Chinolonen durch internationale Richtlinien und Positionspapiere bestimmt. Weitere Informationen über die therapeutische Stellung der Chinolone und Fluorchinolone wurden von der Arbeitsgruppe EMA Infektionskrankheiten eingeholt (siehe Abschnitt über die Konsultation der Expertengruppe). Aufgrund der hohen Anzahl unterschiedlich formulierter Indikationen in den europäischen SmPCs und der damit verbundenen Problematik von Indikationen, die heute als zu breit oder nach den aktuellen medizinischen Fachbegriffen nicht ausreichend definiert gelten würden, wurden bei der Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses aller bestehenden Indikationen wichtige Wirksamkeitsdaten berücksichtigt.

2.4. Daten zur Sicherheit

Informationen über die Sicherheit von (Fluor)chinolonen wurden aus verschiedenen Quellen gewonnen:

EudraVigilanzdaten

Post-Marketing-Fallberichte, die in der Literatur identifiziert wurden.

Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Deaktivierung von Nebenwirkungen bei Chinolonen

Dünne Analyse

EudraVigilanzdaten

In der EudraVigilance-Datenbank wurde eine Suche durchgeführt, um relevante ICRS zu identifizieren und deren qualitative Überprüfung durchzuführen. Es wurden die folgenden Suchkriterien verwendet:

Schwere Fälle, in denen eines oder mehrere der 14 (Fluor)chinolone von 1995 bis 2016 in der Europäischen Union ein Verdachtsstoff mit folgenden Merkmalen waren:1

1) Schwerwiegende Deaktivierung ODER

2) Reaktionsergebnis Gelöst mit Folgen ODER

3) Dauer mindestens einer Nebenwirkung > oder =30 Tage

Die Anzahl der von jedem der drei Filter zurückgegebenen ICSRs ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 - Anzahl der von EudraVigilance-Filtern zurückgegebenen ICSRs Filter Anzahl der ICSRs

Ernsthaftigkeit - Deaktivierung 1562

Schwer - Gelöst mit Folgeerkrankungen 593

Schwer - ADR-Dauer >=30 Tage 165

Zwischensumme 2320

Anzahl der Duplikate 179 Gesamt 2141

Diese EudraVigilance-Abfrage lieferte insgesamt 2141 Fallberichte.

(2 Only EU cases were obtained; non-EU EEA cases are not included in the analysis)

Diese Berichte wurden dann nach der folgenden Methode manuell kodiert:

1) Der Verdacht auf Chinolon(e) wurde(n) markiert.

2) Es wurden konfuse Faktoren identifiziert (Medikamente, Grunderkrankungen, andere).

2 Es wurden nur EU-Fälle ermittelt; Nicht-EU-Fälle des EWR werden nicht in die Analyse einbezogen.

Bewertungsbericht EMA/818158/2018 Seite 9/80

3) Systemorganklasse(n) der relevanten ADRs wurde/sind identifiziert.

4) Definition der Behinderung: ein unerwünschtes Ereignis führte zu einer erheblichen Störung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen, d.h. das unerwünschte Ereignis führte zu einer signifikanten, anhaltenden oder dauerhaften Veränderung, Beeinträchtigung, Beschädigung oder Störung der Körperfunktion/Struktur, der körperlichen Aktivitäten und/oder der Lebensqualität3 des Patienten; wenn ein Fallbericht ausdrücklich solche Informationen (in der Geschichte oder Liste der ADRs) enthielt und die Dauer des ADR(s) > oder =30 Tage betrug, wurde der Fall als "mit Behinderung" eingestuft.

5) Wenn die Informationen über die Invalidität im Fallbericht nicht explizit erwähnt wurden, aber mindestens ein ADR > oder =30 Tage dauerte, wurde der Fall als "potenziell behindernd" eingestuft.

Die Ergebnisse der EudraVigilance-Suche sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Gesamtergebnisse der qualitativen Überprüfung Art der IKSR Nicht verwechselt Verfälschte Verfälschte Summe

Fälle mit Invalidität 286

107

393

Fälle, die zu einer Invalidität führen können

183

88

271

Fälle, die nicht zu einer Invalidität führen oder nicht zu einer Invalidität führen können oder in denen es an Informationen fehlt, die bewertet werden sollen.

1477 Gesamt 469 195 2141

Anzahl und Anteile der vermuteten (Fluor)chinolone sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 - Beteiligte Einzelsubstanz (Fälle mit Invalidität)

Substanz Nicht verwechselte Fälle Verwechselte Fälle ICSR % ICSR % ICSR % Nalidixinsäure

0

0

0

0 Pipemidsäure

0

0

0

0 Cinoxacin

0

0

0

0 Flumequine

0

0

0

0 Norfloxacin 16 6 8 8 8 Enoxacin

1

0

0

0 Pefloxacin

2

1

1

1 Ofloxacin 27 10 4 4 4 Ciprofloxacin 79 28 35 33 Rufloxacin

0

0

0

0 Lomefloxacin

4

1

0

0 Levofloxacin 125 44 44 44 42 42 Prulifloxacin

2

1

1

1 Moxifloxacin 25 9 12 11 Gesamt 281 100 105 100 100

3 <https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>

In den nachfolgenden Statistiken werden nur die Fälle "mit Invalidität" ohne Störfaktoren berücksichtigt (n=286).

Tabelle 4 - Geschlecht (Fälle, die zu einer Behinderung führen, nicht verwechselt) Männer Männer Frauen Frauen Insgesamt

ICSR

158

127

285

Prozentsatz

55,4

44,6

100

Hinweis: Geschlecht unbekannt in 1 Fall

Tabelle 5 - ICSR-Schweregradkriterien (Fälle, die zu einer Behinderung führen, die nicht konfundiert ist) Todesleben, das die Hospitalisierung bedroht, die die angeborene Anomalie behindert Andere

ICSR

1

2

44

255

0

73

Hinweis 1: Die Prozentsätze wurden nicht berechnet, da oft mehrere Kriterien gleichzeitig angekreuzt werden. Außerdem war das Deaktivierungskriterium einer der Filter der Suche, der die Verteilung offensichtlich verzerrt.

Anmerkung 2: Aus der Tabelle geht hervor, dass die EV-Filter "Schwerwiegende Fälle mit Folgen" und "Schwerwiegende Fälle mit ADR-Dauer > oder =30 Tage" neben der Schwerbehinderung nur 31 Fälle aufwiesen.

Tabelle 6 - Anzahl der betroffenen SOCs (Fälle, die zu einer Invalidität führen, nicht verwechselt) 1 SOC 2 SOCs 3 SOCs 4 SOCs >=5 SOCs Insgesamt

ICSR

181

42

20

25

18

286

Tabelle 7 - Art der betroffenen SOC(s) (Fälle, die zu einer Invalidität führen, nicht verwechselt) Systemorganklasse Fälle SOC-Anteil in %.

Blut und Lymphe

2

0

Immunsystem

5

1

Stoffwechsel und Ernährung

2

0 Psychiatrische Störungen 25 5 Nervensystem 76 15 Augenerkrankungen 25 5 5

Ohr und Labyrinth

10

2

Herzkrankheiten

11

2

Gefäßerkrankungen

12

2

Atmungsaktiv

9

2

Gastrointestinal

18

3

Hepatobiliär

3

1

Haut und subkutane

13

3 Muskuloskelett 239 46 46

Nieren und Harnwege

3

1

Reproduktionssystem

2

0 Allgemeine Störungen 55 11 11

Untersuchungen

3

1

Verletzung, Vergiftung, Vergiftung

3

1

Soziale Umstände

3

1 Gesamt 519 100

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Analyse von PT MedDRA-Begriffen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Gruppe von 286 Fällen, die zu einer nicht verwechselbaren Behinderung führen. Nur PTs, die mehr als einmal gemeldet wurden, wurden weiter analysiert.

Tabelle 8 - Am häufigsten berichtete PTs als ADRs PT Anzahl Tendonitis 104

Sehnenruptur

69 Sehnenschmerzen 60

Arthralgie

56 Sehnenstörung 43

Schmerzen in der Extremität

40 Myalgie 38

Schmerzen

32 Gangstörung 26

Parästhesie

23 Ageusia 16 Ageusia 16

Anosmie

16 Muskelschwäche 16

Hypoästhesie

15 Brenngefühl 14

Muskelkrämpfe

14 Depression 13

Sehbehinderung

13 Sehnenbeschwerden 12

Tinnitus

12 Dysgeusie 11

Schwindelgefühl

10 Ermüdung 10

Übelkeit

10 Ödem peripher 10

Schlafstörung

10

Bewertungsbericht EMA/818158/2018 Seite 12/80

Abbildung 1 - Anzahl der eingehenden ICSRs pro Jahr (mit dem Ergebnis, dass die Behinderung nicht verfälscht wird)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gezielte Suche in der EudraVigilance-Datenbank 2.320 (Fluor)chinonolbezogene Fälle von Interesse (einschließlich 179 Duplikate) ergab, von denen 393 Fälle zu einer Behinderung führten (286 wurden nicht verwechselt und 107 wurden durch andere Faktoren verfälscht). Eine detaillierte qualitative Analyse der 286 nicht verwechselten Fälle ergab die folgenden Merkmale der gemeldeten Fälle und ADRs:

- Levofloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin und Norfloxacin waren die am häufigsten beteiligten Substanzen.

- Männer waren etwas stärker betroffen als Frauen (55:45).

- Im Alter von 30 bis 89 Jahren war die Fallverteilung etwa gleichmäßig.

- In etwa einem Drittel der Fälle war das (Fluor)chinolon für eine leichte oder potenziell leichte Krankheit indiziert.

- Am häufigsten wurden ADRs von SOCs aus dem Bewegungsapparat (46 %), Störungen des Nervensystems (15 %) und allgemeinen Störungen (11 %) berichtet. Eine alternative Klassifizierung der ADRs ergab folgende Anteile: Tendinopathie 24 %, Schmerz 18 %, Störungen des Nervensystems 12 %, Muskel- (und Knochen-) Störungen 11 %, Sinnesstörungen 10 %, allgemeine Störungen 9 %, Arthropathie 8 % und psychiatrische Störungen 7 %.

- Ein SOC war in 63 % der Fälle betroffen, zwei SOCs in 15 % der Fälle und drei oder mehr SOCs in 22 % der Fälle.

Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von ADR und Exposition

Die Melderate (Anteil der Fälle, die an der Summe der tatsächlichen Fälle gemeldet werden) der "Fälle mit Invalidität" ist unbekannt. Dank der Expositionsdaten kann jedoch die jährliche Anzahl der ICSRs mit dem Verbrauch von (Fluor)Chinolon in Verbindung gebracht werden, um eine bessere Vorstellung vom Ausmaß des Problems zu erhalten. Die Berechnung ist in Tabelle 26 für 2014 und in Tabelle 27 für die letzten fünf Jahre (2012-2016) anhand hochgerechneter Daten (konstanter Verbrauch basierend auf dem Jahr 2014) dargestellt. Die Rate der eingehenden ICSRs (resultierend aus der

in Invalidität nicht verwechselt) pro Verbrauchseinheit (1 Million DDDs) wird anhand von zwei unabhängigen Datenquellen berechnet: (1) den JIACRA-Bericht und (2) die NUI-Expositionsdaten für eine Gruppe von EU-Ländern, die etwa zwei Drittel der EU-Bevölkerung ausmachen.

Tabelle 9 - Anzahl der gemeldeten Fälle (mit der Folge, dass Invalidität nicht verwechselt wird) und Exposition im Jahr 2014 In Ländern mit NUI-Expositionsdaten In der EU

Anzahl der Fälle

26

37

Exposure in Millionen von DDDs von NUI

238

-

Exposure in Millionen von DDDs von JIACRA

-

342

Anzahl der gemeldeten Fälle pro 1 Million DDDs

0,109

0,108

Hinweis: Empfangsdatum des Fallberichts, der zur Bestimmung des Jahres verwendet wird.

NUI-Expositionsdaten von BE, BG, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, IT, LT, LV, NL, PT, SE, SI, SK.

Tabelle 10 - Anzahl der gemeldeten Fälle (mit der Folge, dass eine Behinderung nicht verwechselt wird) und Exposition 2012-2016 (5 Jahre) In Ländern mit NUI-Expositionsdaten In der EU

Anzahl der Fälle

120

152

Exposure in Millionen von DDDs von NUI

1188

-

Exposure in Millionen von DDDs von JIACRA

-

1710

Anzahl der gemeldeten Fälle pro 1 Million DDDs

0,101

0,089

Annahme: Exposure für 2012-2016 erhalten durch Multiplikation der 2014er Exposure mit 5

Hinweis: Empfangsdatum des Fallberichts, der zur Bestimmung des Jahres verwendet wird.

NUI-Expositionsdaten von BE, BG, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, IT, LT, LV, NL, PT, SE, SI, SK.

Alle vier Berechnungen deuten darauf hin, dass die Rate der eingehenden ICSRs (was zu einer nicht verwechselten Invalidität führt) etwa 1 pro 10 Millionen DDDs beträgt.

Post-Marketing-Fallberichte, die in der Literatur identifiziert wurden.

Eine Reihe von veröffentlichten Fallberichten, die für das Thema der langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs im Zusammenhang mit der Verwendung von Chinolonen relevant sind, wurden sowohl aus dem EU- als auch aus dem Nicht-EU-Raum identifiziert.

Der Detaillierungsgrad dieser veröffentlichten Fallberichte ist meist höher als bei den direkt an EudraVigilance gemeldeten Fällen. In Bezug auf Tendinopathien, einschließlich Fallreihen, gab es Hunderte von veröffentlichten Fällen mit zeitlicher Verzögerung zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten von Symptomen zwischen 2 Stunden und mehreren Monaten und den Dauer der Behinderung zwischen Tagen und mehr als einem Jahr. Im Bereich der peripheren Neuropathie, einschließlich der Fallreihen, wurden Dutzende von Fällen mit dem Thema Dauer der Invalidität, die von Tagen bis zu Jahren reicht. Mehrere Fälle von langfristigen schwerwiegenden Nebenwirkungen von (Fluor)chinolonen wurden auch von Ärzten veröffentlicht, die in den Bereichen Psychiatrie, Ophthalmologie, Dermatologie und anderen Fachgebieten arbeiten. Mindestens vier Fälle von Patienten mit ADRs, die mehrere Organsysteme gleichzeitig betreffen, wurden ebenfalls veröffentlicht. Die Merkmale einer großen Mehrheit dieser veröffentlichten Fälle zeigen ein Muster, das zu den Beschreibungen der unveröffentlichten Fälle passt, die EudraVigilance direkt aus dem EU-Gebiet gemeldet wurden.

Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zur Deaktivierung von Nebenwirkungen bei Chinolonen

Eine Zusammenfassung der Daten über die Deaktivierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Chinolonen, die aus Daten der wissenschaftlichen Literatur gewonnen wurden, ist nachstehend aufgeführt.

Muskel-Skelett-Erkrankungen

Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen der Behandlung von (Fluor)Chinolonen und Muskel-Skelett-Erkrankungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Knorpelschäden, Arthralgie, Muskelschmerzen, etc. aufgezeigt. Die Tendinopathie wurde als eine ungewöhnliche, aber möglicherweise unwirksame Nebenwirkung von Chinolonen anerkannt. (Fluor)chinolone können leicht in Gewebe eindringen; myotendinöse Verbindungen können daher Tenozyten zu erhöhter Medikamentenbelastung prädisponieren. Die Chinolonkonzentrationen im Gewebe übersteigen oft die im Plasma (Horn et al. 2016).

Die möglichen Mechanismen von (Fluor)Chinolonen induzierten Muskel-Skelett-Erkrankungen sind multifaktoriell, hauptsächlich durch mitochondriale Schäden und oxidativen Stress, aber auch andere Mechanismen wie Hemmung der Zellproliferation und -migration, reduzierte extrazelluläre Matrix, erhöhte MMP-Expression, Apoptose, Ischämie und chelatbildende Eigenschaften von Chinolonen, könnten beteiligt sein (siehe nicht-klinischer Abschnitt).

Ein typisches Merkmal der (fluor)chinoloninduzierten Tendinopathie ist das breite Spektrum des Auftretens der Symptome, teilweise sehr verzögert. Tatsächlich lag der Zeitrahmen des Auftretens der Symptome zwischen 2 Stunden nach der ersten Dosis und 6 Monaten nach dem Behandlungsabbruch (Khaliq und Zhanel 2003). Es gab auch einen Bericht über Sehnenerkrankungen, die 18 Monate nach der Exposition von (Fluor-)Chinolonen auftreten (van der Linden et al. 2001). Es wurde festgestellt, dass (Fluor)chinolone eine verzögerte mitochondriale Toxizität und Zytotoxizität induzieren, was einen Nachweis für das gemeldete Auftreten von verzögerten (Fluor)chinolonen AEs liefert. Mitochondriale Verletzungen können oxidativen Stress auslösen, da Mitochondrien sowohl die führende Quelle als auch das Ziel intrazellulärer freier Radikale sind. Oxidativer Stress kann wiederum zu mehr mitochondrialen Schäden führen. Dies kann einen Zyklus von oxidativem Stress und mitochondrialer Verletzung verursachen, der selbsttragend oder progressiv sein kann, was zur Entstehung neuer Symptome führen kann, wenn die Schwellenwerte für die klinische Erkennung erreicht sind (Wefers et al. 2009, Golomb et al. 2015 Kaleagasioglu und Olcay 2012).

Adikwu et al. (2012) führten eine umfassende Umfrage und Überprüfung der Literatur über die berichtete Ciprofloxacin-induzierte Chondrotoxizität und Tendinopathie bei Mensch und Tier durch. Es wurde beobachtet, dass Ciprofloxacin ein potenzieller Induktor für Chrondrotoxizität und Tendinopathie ist, der durch Coadministration mit Kortikosteroiden potenziert werden könnte. Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass der Verlauf einer (fluor)chinoloninduzierten Sehnenverletzung verlängert werden könnte und die Manifestation von Sehnenerkrankungen über mehrere Wochen oder Monate anhalten könnte. Der Rehabilitationsprozess erfordert einen weniger aggressiven Ansatz als andere Arten von Tendinopathien und das Ergebnis kann bei einigen Patienten zu einer dauerhaften Invalidität führen (Bidell and Lodise 2016, Stahlmann et al 2010, Lewis et al 2014, Baombe 2016). Die Überprüfung von 98 Fallberichten über Sehnenverletzungen im Zusammenhang mit der Verwendung von (Fluor)Chinolon zeigte, dass die Zeit für die Genesung zwischen 2 und 600 Tagen lag, durchschnittlich: 38,5 Tage. Mehrere Berichte beschrieben die Genesung als "verlängert" und bei 10% der Patienten wurden Folgen berichtet (Khaliq und Zhanel 2003).

Arabyat et al. (2015) überprüften Berichte im Berichtssystem der Food and Drug Administration für unerwünschte Ereignisse bei fluorochinolonassoziierten Sehnenrupturen. Von den 2495 FAERS-Berichten über Sehnenrupturen im Zusammenhang mit den derzeit zugelassenen Fluorchinolonen wurden 1555 mit Levofloxacin, 606 mit Ciprofloxacin, 230 mit Moxifloxacin, 70 Berichte mit Ofloxacin und 30 mit Norffloxacin sowie 4 mit Gemifloxacin assoziiert. Fast alle Fälle wurden als schwerwiegend eingestuft, und die am häufigsten berichteten Ergebnisse waren Krankenhausaufenthalte (35,6%) und Behinderungen (20,8%). Zusammenfassend alle FQ, wenn die Indikation bekannt war, traten die meisten Fälle mit der Indikation Infektion der Atemwege, dort vor allem in der Indikation Sinusitis gefolgt von anderen Infektionen einschließlich Blasenentzündung, Divertikulitis, Epididymitis, Prostatitis und unspezifizierten bakteriellen Infektionen.

Der Abbruch der Behandlung unmittelbar nach Beginn der ersten Symptome der (Fluor-)Chinolontherapie gewährleistet keine Erhaltung der Sehnenintegrität, da die Sehne reißen oder symptomatische Monate nach Beendigung der Behandlung werden kann (Lewis et al 2014). Im Falle eines Sehnenrisses wird eine Immobilisierung von 6 Wochen bis 6 Monaten empfohlen (Tsai und Yang 2011).

Einige Autoren schlagen vor, dass Myalgie die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von (Fluor)chinolonen sein könnte (O-Lee et al. 2005). Sie manifestieren sich in der Regel eine Woche nach Beginn der (Fluor-)Chinolontherapie typischerweise als diffuser Schmerz mit oder ohne Schwäche und lösen sich oft innerhalb von 1 bis 4 Wochen nach Absetzen des Medikaments, Symptome, die länger als bis zu 6 Monate andauerten, wurden ebenfalls berichtet.

Obwohl das Auftreten eines Sehnenrisses selten ist, sollte dieses Risiko bei der Risiko-Nutzen-Bewertung berücksichtigt werden, insbesondere wenn die Indikation für den Einsatz die Behandlung oder Prophylaxe einer unkomplizierten Infektion ist.

Psychiatrische Störungen

ZNS-Wirkungen von (Fluor)chinolonen korrelieren mit ihrer Bindung an GABA-Rezeptoren im Gehirn. Diese Interaktion könnte die normale Bindung von GABA an ihre Rezeptoren verhindern und die Stimulation des ZNS bewirken. (Fluoro)chinolone können auch exzitatorische Signalwege über NMDA und Adenosinrezeptoren im Gehirn aktivieren. ZNS-Symptome manifestieren sich so und können die Pathogenese von psychiatrischen Störungen wie Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Psychose, etc. erklären. (Mandell et al. 2002, Kandasamy et al. 2012). Die veränderten Neurotransmitterspiegel des Gehirns zusammen mit oxidativem Stress, der zu Angst, Depressionen und Krämpfen führt, wurden in einigen Tierstudien beobachtet, die die möglichen Mechanismen der mit (Fluor)chinolonen verbundenen Neurotoxizität demonstrieren (Ilgin et al. 2015, Kaur et al. 2016, Abdel-Zaher et al. 2012). Wie bereits erwähnt, wurden (Fluor)chinolone -bezogene psychiatrische Störungen mit oxidativem Stress sowie mitochondrialen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Kalghatgi et al. 2013, Duewelhenke et al. 2007). Es wurde erwähnt, dass Neuronen eine erhöhte Anfälligkeit für mitochondriale Dysfunktion haben, da sie stark vom Energiestoffwechsel abhängig sind, einschließlich der ATP-Versorgung aus den Mitochondrien und der erhöhten Nachfrage nach Sauerstoff (Pareyson et al. 2013, Cogliati et al. 2016). Fattal et al. (2006) identifizierten 19 bestätigte Fallberichte über mitochondriale Erkrankungen/Störungen mit komorbiden psychiatrischen Problemen, einschließlich bipolarer Störungen, schwerer depressiver Störungen, Psychosen, Angststörungen und Persönlichkeitsveränderungen. Die häufigsten körperlichen Befunde waren Müdigkeit, Muskelschwäche mit oder ohne Atrophie und Hörverlust. Eine von Anglin et al. (2012) durchgeführte Literaturrecherche zeigte, dass die häufigsten psychiatrischen Präsentationen in den Fällen von mitochondrialen Störungen Stimmungsstörungen, kognitive Verschlechterung, Psychose und Angstzustände waren. All diese Beweise deuten darauf hin, dass quinolonvermittelte mitochondriale Dysfunktionen neurologische und psychiatrische Reaktionen erklären könnten.

Überprüfung von Fällen psychiatrischer Nebenwirkungen aus der französischen Datenbank zur pharmakologischen Überwachung, die von Doussau de Bazignan et al. (2006) durchgeführt wurde, identifizierte und überprüfte 590 Fälle, mit den am häufigsten gemeldeten ADRs von Verwirrung (51%), Halluzinationen (27%), Unruhe (13%) und Delirium.

(12%). Es gab auch 9 Fälle von Manie, 7 Fälle von psychischen Störungen, 6 Fälle von Depressionen und 6 Fälle von Persönlichkeitsstörungen. 21,7% der Fälle waren schwerwiegend, was einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte.

Trotz der Tatsache, dass Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem ZNS gut bekannt sind, sind veröffentlichte Informationen über die Dauer und das Ergebnis der neuropsychiatrischen ADR selten. In der Überprüfung durch Doussau und Bazignan (2006) war das Ergebnis eine vollständige Lösung für 88,5% der Fälle, während in 9,5% die Reaktion andauerte oder unbekannt war. Es wurden 11 Todesfälle registriert; nach Angaben des Autors war nur einer von ihnen möglicherweise mit dem psychiatrischen ADR verbunden. Die von Tomé und Filipe (2011) durchgeführte Überprüfung psychiatrischer und neurologischer Nebenwirkungen mit 145 Einzelfällen zeigt, dass in den meisten Fällen der Patient ohne Folgen genesen ist und die Ereignisse in der Regel nach der Medikamentenabgabe verschwunden sind. Keines der gemeldeten ADRs führte zu einer Invalidität; 51% der Fälle enthielten jedoch keine Angaben zum Schweregrad. Es wurden mehrere veröffentlichte Einzelfallberichte identifiziert, in denen der Aspekt der langfristigen Persistenz und Behinderung erfasst werden kann.

Neuropathien (peripher, sensorisch)

Ähnlich wie bei psychiatrischen Störungen wurde auch bei (Fluor)chinolonbedingter Neurotoxizität, die zu peripheren oder sensorischen Neuropathien führen kann, ein Zusammenhang mit mit mitochondrialen Erkrankungen hergestellt (Kalghatgi et al. 2013, Duewelhenke et al. 2007, Pareyson et al. 2013).

Eine der ersten Publikationen, die die möglichen peripheren Störungen diskutierten, war die Überprüfung von 37 ADR-Berichten aus der Datenbank des Swedish Drug Information System, die 1996 von Hedenmalm und Spigset durchgeführt wurde. Anschließend, Veröffentlichungen entgegen der aktuellen Annahme, dass Neuropathien im Zusammenhang mit den Chinolonen sind mild und reversibel, nachdem das Medikament eingestellt wurde. In der von Cohen (2001) veröffentlichten Überprüfung von 45 Fällen, die auf Symptome der peripheren Neuropathie hinweisen, erlebten 93% der Patienten Symptome in mehreren Organsystemen. Die Dauer der Symptome war in 71% der Fälle länger als 3 Monate und in 58% der Fälle länger als 1 Jahr. 27% der Fälle überschreiten die Zeitdauer von 2 Jahren und ein Fall dauerte mehr als 6 Jahre. Die Schwere der Symptome führte dazu, dass 11 Patienten in den Notaufnahmen medizinische Hilfe aufsuchten.

Francis und Higgins (2014) heben in ihrem Fallbericht und Literaturüberblick die Herausforderung hervor, die mit der Chinolonen assoziierten peripheren Neuropathie zu diagnostizieren, da das breite Spektrum der diffusen und verwirrenden Symptome vorhanden sein könnte. Die gleichen Autoren kommen zu dem Schluss, dass die mit der Verabreichung von Chinolonen verbundene periphere Neuropathie schwer, lähmend und dauerhaft sein kann.

Die von Ali (2014) durchgeführte Analyse der FAERS-Pharmakovigilanzdaten betont den Zusammenhang zwischen den Chinolonen und peripheren Neuropathien und zeigte eine mögliche Assoziation zwischen den Chinolonen und schwereren Formen von Nervenschäden wie dem Guillain-Barre-Syndrom. Periphere Neuropathie wurde in 539 Berichten von allen 46 257 Nebenwirkungsberichten für systemische Chinolone und das Guillain-Barré-Syndrom in 48 Berichten (9% der Berichte über periphere Neuropathie) erfasst. Keiner der Patienten, der an peripherer Neuropathie oder am Guillain-Barré-Syndrom litt, wurde von dem Ereignis erholt, und die überwiegende Mehrheit der peripheren Neuropathieereignisse war von schwerwiegenden Folgen (einschließlich aller Berichte über das Guillain-Barré-Syndrom). Unter den schweren Ereignissen trugen sechs (1,2%) zum Tod des Patienten bei, und 137 (27,8%) führten zu einer körperlichen Behinderung. Der Autor kommt zu dem Schluss, dass alternative antibakterielle Mittel, für die die periphere Neuropathie kein identifiziertes oder potenzielles Risiko darstellt, empfohlen werden, es sei denn, der Nutzen der Chinolontherapie überwiegt das Risiko einer peripheren Neuropathie.

Hauterkrankungen

Hinsichtlich des langfristigen oder behindernden Potenzials dieses ADR liegen nur begrenzte Daten vor, die meist die einzelnen Fallberichtspublikationen sind.

Leukozytoklische Vaskulitis (LCV) ist eine seltene, aber potenziell schwerwiegende Nebenwirkung, ihr klinischer Verlauf ist in der Regel gutartig, jedoch wurde ein tödlicher Fall im Zusammenhang mit Ofloxacin gemeldet (Pace et al. 1989). Aufgrund der Seltenheit dieses ADR gibt es keine spezifischen Empfehlungen für das Management von LCV (Morgado et al. 2016).

Im Allgemeinen folgt bei der medikamenteninduzierten LCV die Auflösung der Symptome kurz nach dem Entzug des betreffenden Wirkstoffs innerhalb der Tage bis Wochen ohne Behandlungsbedarf. Patienten mit der Gelenkbeteiligung könnten von der Behandlung mit NSAIDs profitieren; Patienten mit chronischen oder systemischen Erkrankungen könnten eine Prednisolonbehandlung benötigen (Martinez -Taboada et al. 1997).

Dünne Analyse

Die EMA führte zwei bevölkerungsbezogene, verschachtelte Fall-Kontroll-Studien durch, um das Risiko eines Sehnenrisses und einer peripheren Neuropathie mit systemischer Exposition gegenüber Fluorchinolon (FQ)-Antibiotika zu bewerten. Die Kohorte bestand aus Erwachsenen im Alter von 18 Jahren oder darüber, die zwischen dem 1. Januar 1999 und dem 31. Dezember 2015 vom The Health Improvement Network (THIN) definiert wurden und denen mindestens eine Verschreibung eines Co-Amoxiclav- oder Fluorchinolon-Antibiotikums mit systemischem Verabreichungsweg ausgestellt wurde.

Die Ergebnisse der Studie über einen Sehnenbruch zeigten, dass eine Vorgeschichte eines früheren Sehnenrupturs und die damit verbundene Exposition gegenüber einer Kortikosteroidtherapie das Risiko eines Sehnenrupturs erhöhen. Die kumulative FQ-Exposition während der bewerteten Risikozeiträume schien mit einem dauerbedingten relativen Anstieg des Risikos von Sehnenrupturen verbunden zu sein. Die Nutzungsdauer von mehr als 10 Tagen war mit einer Risikoschätzung des Achillessehnenrupturs von 4,52 (95% CI 2,23-9,14) im Vergleich zu Schätzungen von 2,82 (95% CI 1,77-4,51) verbunden, wenn die Nutzungsdauer ≤10 Tage betrug. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die Achillessehne die am häufigsten betroffene Sehne ist.

Die Ergebnisse der Studie über die periphere Neuropathie deuten darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für die periphere Neuropathie im Zusammenhang mit der Einnahme von Fluorchinolon-Antibiotika (Ciprofloxazin, Moxifloxazin, Levofloxazin, Norfloxazin und Ofloxazin) bestehen kann.

2.4.5. Diskussion über aufgezeigte Risiken

(Fluor)chinolone verursachen langfristige, persistente, potenziell irreversible Nebenwirkungen, die die täglichen Aktivitäten der Patienten erheblich stören können, d.h. sie sind behindert. Diese ADRs sind bereits in den meisten europäischen Produktinformationen zu (Fluor)chinolonen enthalten. Ihr Behinderungspotential stellt einen wichtigen Schaden für Patienten dar, die an einer leichten/nicht schweren Infektion oder unkomplizierten Formen schwerer Infektionen leiden, die ansonsten gesund oder nahezu gesund waren.

Lang anhaltende, behindernde und potenziell irreversible ADRs, die den Bewegungsapparat und das periphere Nervensystem betreffen.

Die Bewertung der Spontan- und Literaturdaten nach dem Inverkehrbringen zusammen mit der Bewertung der verfügbaren nicht-klinischen und klinischen Informationen über die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen langlebiger, behindernder und potenziell dauerhafter ADRs lieferte genügend Beweise, um die kausale Beziehung zwischen den (Fluor)Chinolonen und potenziell behindernden ADRs, die das Muskel-Skelett-System und das periphere Nervensystem betreffen, wie Muskel-Skelett-Schmerzen, Arthralgie, Myalgie und Tendinopathien zu unterstützen einschließlich Tendinitis und Sehnenruptur, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Parästhesie, Dysästhesie, etc.

Die Analyse der EudraVigilance-Daten zeigte, dass von allen Fällen, die als behindertengerecht identifiziert wurden, ADRs von SOCs Musculoskelettal- und Nervensystemstörungen am häufigsten gemeldet wurden. Von 286 Fällen, die als behindertengerecht identifiziert wurden, waren in 239 Fällen (46%) der Bewegungsapparat und in 76 Fällen (15%) das Nervensystem betroffen. Die meisten gemeldeten Nebenwirkungen waren Sehnenerkrankungen wie Tendinitis, Sehnenbruch, Arthralgie, Myalgie und Schmerzen in den Extremitäten sowie neurologische/psychiatrische Störungen einschließlich Sinnesbeeinträchtigungen (z.B. periphere sensorische Neuropathie mit Hypaesie, Parästhesie, Dysgeusie und Anosmie, Tinnitus, Taubheit/Hypoakusis und Schwindel, Aphasie, Denkstörungen und Gedächtnisverlust). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten aus der wissenschaftlichen Literatur überein.

Was die neurologischen Erkrankungen betrifft, so sind die meisten Informationen über den lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Charakter von ADRs, die bereits für (Fluor)Chinolone bekannt sind, aus der Analyse spontan gemeldeter Daten verfügbar (Hedenmalm und Spigset 1996, Cohen 2001, Ali 2014).

Unter Berücksichtigung der mit der Auswertung spontaner Daten verbundenen Einschränkungen bieten diese Publikationen aufgrund der Anzahl der ausgewerteten Daten wertvolle Einblicke in die Art der ADRs im Zusammenhang mit dem peripheren Nervensystem. Francis und Higgins (2014) legen in ihrem Literaturbericht ausdrücklich nahe, dass die mit dem Konsum von (Fluor)chinolonen verbundene periphere Neuropathie schwerwiegend, lähmend und dauerhaft sein kann.

Die mögliche Irreversibilität der peripheren Neuropathie wurde bereits im PSUSA-Verfahren für Moxifloxacin (2017) diskutiert. Basierend auf den in dieser PSUSA überprüften Informationen (einschließlich 50 Berichte über periphere Neuropathie, obwohl sie begrenzte Informationen über die Irreversibilität aufgrund fehlender relevanter Informationen über die Langzeitbeobachtung enthalten, hat die PRAC Hunderte von Publikationen über das Potenzial für irreversible Neuropathien veröffentlicht, die durch eine Vielzahl von Medikamenten verursacht werden, darunter Fluorchinolone, die sich auch mit den potenziellen Mechanismen wie mitochondrialer Toxizität, nicht-systemischer Vaskulitis und anderen befassen).4 des SmPC sollte geändert werden, um die Notwendigkeit eines Behandlungsabbruchs bei ersten Anzeichen einer peripheren Neuropathie hervorzuheben, um die Entwicklung irreversibler Erkrankungen zu verhindern. Darüber hinaus war die PRAC der Ansicht, dass Informationen für Patienten über die Lokalisation der Symptome hinzugefügt werden sollten.

ZNS-Effekte / Psychiatrische Störungen

(Fluor)chinolone Wirkungen auf das ZNS sind als die zweithäufigsten gemeldeten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln anerkannt. Auch nicht-klinische Beweise für Chinolone Neurotoxizität sind verfügbar und ihre potenzielle Rolle bei der Pathogenese psychiatrischer Störungen wie Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Psychose und anderen wurde beschrieben (Mandell et al. 2002, Kandasamy et al. 2012).

Daten über die langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs im Zusammenhang mit dem ZNS wurden jedoch nicht systematisch untersucht, und die meisten Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur finden sich in Publikationen zur Analyse spontaner Daten (Cohen 2001, Doussau de Bazignan 2006, Kaur 2016).

Die Analyse der EV-Daten zeigte, dass ADRs von psychiatrischen Störungen SOC für 25 Fälle gemeldet wurden, was zu einer Behinderung führte (5% aller Fälle). SOC Psychiatrische Störungen (zusammen mit SOC Augenerkrankungen) waren die vierthäufigste SOC. Die kurze Untersuchung der für diese 25 Fälle gemeldeten PTs ergab, dass Schlafstörungen ("Schlafstörung", "Schlaflosigkeit" und "schlechte Schlafqualität") in 19 Fällen (76% der Fälle von psychiatrischen Störungen), Depressionen ("Depression", "depressive Stimmung") in 13 Fällen (52%) und "Angst" in 8 Fällen (32%) gemeldet wurden.

In der FDA-Überprüfung über die Deaktivierung und potenziell dauerhafte schwerwiegende Nebenwirkungen wurden neuropsychiatrische ADRs für 68% von 178 Fällen gezählt, die als relevant für die Sicherheitsüberprüfung identifiziert wurden (Überprüfung ([http://wayback.archiveit.org/7993/20170113234645/http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM467383.pdf](http://wayback.archiveit.org/7993/20170113234645/http%3A/www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM467383.pdf)). Bemerkenswert ist, dass in Fällen, in denen Schlaflosigkeit, Depressionen oder andere ADRs als Folge von Schmerzen gemeldet wurden, diese sekundären ADRs nicht in die Analyse einbezogen wurden. Basierend auf dieser Überprüfung nahm die FDA in ihre endgültige Sicherheitskommunikation quinoloninduzierte ADRs des zentralen Nervensystems für die Gruppe der ADRs mit Behinderungs- und Irreversiblitätspotenzial auf.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen, einschließlich der nichtklinischen Beweise, gibt es eine angemessene Menge an Beweisen, die auf den kausalen Zusammenhang zwischen (Fluor)chinolonen und lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Reaktionen hinweisen, die sich als ZNS-Effekte und psychiatrische Störungen manifestieren.

2.4.5.5.1 Unsicherheiten über Risiken

Risikofaktoren/Konverter

Es besteht nach wie vor eine gewisse Unsicherheit über die Risikofaktoren, die direkt mit den bewerteten langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs zusammenhängen. Das Risiko einer chinoloninduzierten Tendinopathie kann durch Grunderkrankungen oder gemeinsam verabreichte Medikamente erhöht werden. Eine Überprüfung von Mandell et al. (2002) erwähnte, dass prädisponierende Faktoren für die Tendinopathie die Kortikosteroidtherapie, das fortgeschrittene Alter, Nierenerkrankungen, Hämodialyse und Transplantation sind. Diese Ergebnisse stimmen mit Horn et al. (2016) überein, die auch andere Risikofaktoren wie rheumatische Erkrankungen, Gicht, hohe Dosen von Chinolonen, männliches Geschlecht und Alter über 60 Jahre vorgeschlagen haben. Sportliche Aktivität und Vorgeschichte von Muskel-Skelett-Erkrankungen sollten ebenfalls berücksichtigt werden (Tsai und Yang, 2011). Anstrengende körperliche Aktivität während oder nach der Therapie von Chinolonen kann logischerweise zu Sehnenverletzungen führen. Darüber hinaus schlagen Lewis und Cook (2014) vor, dass körperliche Bewegung die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen verändern kann, die die Struktur der extrazellulären Matrix von Sehnen negativ verändern können. In frühen Untersuchungen mit Piperidinsäure wurde angenommen, dass Gelenkschäden nur die Gelenke betreffen, die während der Therapie einer statischen Belastung ausgesetzt sind. Nachfolgende Studien zeigten jedoch, dass sich Läsionen auch in immobilisierten Gelenken entwickeln können (von Keutz iet al. 2004).

Basierend auf den verschiedenen und mehreren potenziellen Toxizitätsmechanismen, die für (Fluor)chinolone evaluiert wurden (siehe nicht-klinischer Abschnitt), bleiben einige Unsicherheiten über mögliche Risikofaktoren wie BMI für Sehnenrupturen bestehen, wie in der THIN-Studie "Zusammenhang zwischen systemischer Fluorchinolonexposition und Sehnenruptur: bevölkerungsbezogene verschachtelte Fall-Kontroll-Studie" gezeigt. Begleitmedikamente können auch die mitochondriale Funktion oder die zugrunde liegende Geschichte der mitochondrialen Beeinträchtigung beeinträchtigen. Letzteres wurde als Risikofaktor für die Ototoxizität von Aminoglykosiden nachgewiesen (Tang et al. 2002). Darüber hinaus ist das Zusammenspiel der verschiedenen Mechanismen der Toxizität und ihr individueller Beitrag zur Gesamtwirkung lang anhaltender Nebenwirkungen noch nicht geklärt.

Mehrere Studien, die sich auf (fluor)chinolonbezogene neuropsychiatrische Störungen wie periphere Neuropathien, Delirium, Selbstmordgedanken, Chorea oder Hemiballismus konzentrierten, beleuchteten die Risikofaktoren im Zusammenhang mit neurotoxischen Effekten. Diese Faktoren sind eine hohe Dosierung von (Fluor)Chinolonen, weibliches Geschlecht, junges Alter (˂45 Jahre), Nierenversagen und Präexistenz von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Tomé und Filipe 2011, Hedenmalm und Spigset 1996, Ali 2013). Darüber hinaus wurde die Wechselwirkung zwischen NSAIDs, Theophyllin, Koffein und Ciprofloxacin als wichtige Faktoren für die Toxizität identifiziert (Ilgin et al. 2015). Es wurde auch gezeigt, dass die Co-Verabreichung des NSAID Fenbufen die Bindung von Chinolonen an GABA-Rezeptoren verbessert, was zu klinisch signifikanten Symptomen führt (Mandell et al. 2002).

Sowohl bei Nierenfunktionsstörungen als auch bei älteren Menschen besteht die Gefahr eines hohen Blutniveaus an Chinolonen, was zu einem höheren Risiko für die bewerteten ADRs führen könnte. Die systematische Steroidtherapie wurde von einigen Autoren als einer der führenden verwirrten Faktoren hervorgehoben, die zum Risiko möglicher lang anhaltender Sehnenerkrankungen beigetragen haben.

Risikofaktoren, die direkt mit der (fluor)chinoloninduzierten mitochondrialen Dysfunktion zusammenhängen und möglicherweise zu multifaktoriellen ADRs führen, wie im nichtklinischen Teil erwähnt, wurden bisher in der wissenschaftlichen Literatur nicht ausführlich diskutiert, was wahrscheinlich auf die geringe Melderate von langlebigen, deaktivierenden oder potenziell irreversiblen ADRs zurückzuführen ist. Golomb et al. (2015) erwähnten Begleitmedikamente wie Chemotherapie, HIV-Protease-Inhibitoren, Statine und Amiodaron, die das Risiko einer mitochondrialen Toxizität von Chinolonen verstärken können, jedoch sind diese Schlussfolgerungen durch die geringe Anzahl von Fallberichten, die in dieser Studie bewertet wurden, begrenzt. Eine kürzlich von Michalak et al. (2017) veröffentlichte Publikation fasst den zugrunde liegenden Mechanismus der so genannten "Fluorchinolon Associated Disability" zusammen und versucht, mögliche Behandlungsansätze zu identifizieren, bietet jedoch keine Diskussion über Risikofaktoren, die direkt mit dem zugrunde liegenden Mechanismus der langfristigen, behindernden oder potenziell irreversiblen ADRs zusammenhängen.

Zeit bis zum Beginn

Das verzögerte Auftreten der Symptome gilt als ein typisches Merkmal der durch Chinolon induzierten Tendinopathien und der in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Zeitrahmen reichte von 2 Stunden nach der ersten Dosis bis 6 Monate nach dem Behandlungsabbruch (Khaliq und Zhanel 2003). Ein Bericht über Sehnenerkrankungen, die 18 Monate nach der Veröffentlichung der Chinolonexposition auftreten (van der Linden et al. 2001).

Es gibt auch nicht-klinische Beweise dafür, dass (Fluor)chinolone eine verzögerte mitochondriale Toxizität und Zytotoxizität induzieren (Wefers et al. 2009, Golomb et al. 2015, Kaleagasioglu et al. 2012).

Unterschiede innerhalb der Klasse

Aufgrund der angenommenen niedrigen Frequenz der betreffenden ADRs ist es nicht möglich zu bestimmen, inwieweit einige (Fluor-)Chinolone diese langlebigen, deaktivierenden und möglicherweise irreversiblen ADRs mehr als andere induzieren. Wie aus den Expositionsdaten und der Analyse der 286 nicht konfundierten Behinderungsfälle ersichtlich ist, sind die fünf verbrauchsstärksten Substanzen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Moxifloxacin) die gleichen Substanzen, die am häufigsten erwähnt werden, wie vermutet. Das Potenzial anderer (Fluor)Chinolon-Wirkstoffe, nämlich Cinoxacin, Flumequin, Piperidinsäure und Rufloxacin, dieselben deaktivierenden ADRs zu induzieren, kann aufgrund der geringen Exposition gegenüber diesen Substanzen nicht festgestellt werden, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Häufigkeit pro Expositionseinheit

Diese langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs wurden in der EU mit der Häufigkeit von etwa einem spontanen Fallbericht (was zu einer nicht verwechselbaren Behinderung führt) pro 10 Millionen DDDs (definierte Tagesdosen) gemeldet. Aufgrund der relativ geringen Anzahl eingehender Fallberichte im Vergleich zum hohen Exposure kann die tatsächliche Häufigkeit dieser ADRs nicht aus den verfügbaren Daten ermittelt werden. Die Anzeichen und Symptome, die zu einer Behinderung durch (Fluor)Chinolon führen, sind sehr unterschiedlich und können sich über mehrere Organsysteme bei einem Patienten erstrecken. Standardanalysen zur Arzneimittelsicherheit in klinischen Studien sowie Instrumente zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen sind nicht gut geeignet, um die langfristigen Auswirkungen dieser Anzeichen und Symptome auf die Alltagsaktivitäten einzelner Patienten zu erfassen. Darüber hinaus erschwert die öffentliche Aufmerksamkeit, die auf dieses Sicherheitsproblem gerichtet ist, das durch die Nutzung von Internet und Social Media verstärkt wird, alle Versuche, eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeit zu erhalten. Unter Berücksichtigung der jährlichen Exposition von etwa 350 Millionen DDD in der EU sowie der durchschnittlichen Behandlungsdauer und der Unterberichterstattung ist jedoch davon auszugehen, dass diese ADRs höchstwahrscheinlich sehr selten sind (<1/10.000).

Empfehlung für die weitere Forschung

Relevante Interessengruppen, einschließlich Akademiker und MAHs, werden ermutigt, weitere Forschungsarbeiten durchzuführen, die diese behindernden Nebenwirkungen weiter charakterisieren würden. Die Forschung sollte sich auf aktuelle Wissenslücken und Unsicherheiten konzentrieren, einschließlich, aber nicht ausschließlich, Risikofaktoren im Zusammenhang mit diesen spezifischen ADRs, ADRs auf Fluorchinolone in der Vergangenheit, Behandlungen für die ADRs, Identifizierung möglicher Biomarker zur Vorhersage dieser ADRs und zugrunde liegender Wirkmechanismen, die zu den jeweiligen Reaktionen führen könnten.

3. Expertenkonsultation und Input der Interessengruppen

Der PRAC hat während dieser Überprüfung mehrere Konsultationen mit verschiedenen Interessengruppen beantragt, um alle verfügbaren aktuellen Informationen aus verschiedenen Quellen zu sammeln.

3.1. Öffentliche Anhörung

Am 13. Juni 2018 veranstaltete die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine öffentliche Anhörung zu Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika, um die Ansichten der Patienten und der Öffentlichkeit über das Fortbestehen von Nebenwirkungen zu hören, die mit dieser Arzneimittelgruppe berichtet wurden.

Neunundsechzig Teilnehmer nahmen persönlich oder telefonisch daran teil, darunter 40 Patienten und Patientenvertreter, 14 Mediziner und Wissenschaftler, 13 Vertreter der Pharmaindustrie sowie Medienvertreter. Andere Mitglieder der Öffentlichkeit, die nicht teilnehmen konnten, schickten schriftliche Beiträge, die bei der Überprüfung ebenfalls berücksichtigt wurden.

Während der Anhörung beschrieben die Patienten viele schwerwiegende Probleme, die sie in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung eines (fluor)chinolonhaltigen Produkts erlebt haben und die zu ihrer schweren Behinderung führten.

Die von der Mehrheit der öffentlichen Anhörungsteilnehmer beschriebene klinische Darstellung der mit (Fluor)chinolonen verbundenen Risiken stimmte im Allgemeinen mit den Merkmalen der in der EudraVigilance-Datenbank und der wissenschaftlichen Literatur während des Überweisungsverfahrens identifizierten ADRs für den Bewegungsapparat und das periphere und zentrale Nervensystem überein. Die gemeinsamen Merkmale, die in allen persönlichen Geschichten dargestellt wurden, waren die verlängerte Dauer der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von (Fluor)Chinolonen, die von Monaten bis zu Jahren reicht, die Zuneigung mehrerer Körpersysteme und mehrerer Seiten für jedes einzelne, und die erhebliche Störung der Alltagsaktivitäten aufgrund der schweren Müdigkeit und Schmerzen, die mit Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und des Nervensystems verbunden sind.

Ein Aufruf zur Aufnahme weiterer Informationen in die PIL und SmPC wurde zur Kenntnis genommen. Dies dient dazu, das Bewusstsein sowohl der Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch der Patienten für den möglichen verlängerten oder anhaltenden Charakter von (Fluor-)Chinolonen im Zusammenhang mit ADRs zu schärfen. Warnung vor der Verwendung von (Fluor)chinolonen bei Patienten, die in der Vergangenheit ein schwerwiegendes ADR in Bezug auf (Fluor)chinolone erlebt haben, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Infektionen, wurde ebenfalls gefordert.

Die Forderung nach einer signifikanten Einschränkung des Einsatzes von (Fluor)chinolonen, d.h. nur bei lebensbedrohlichen/schweren Infektionen, als letzte Option auch bei Krankenhausaufenthalten usw., wurde von der Mehrheit der breiten Öffentlichkeit erhoben. Ein auffälliges Muster der ungerechtfertigten Verwendung bei selbstlimitierten oder nicht-bakteriellen Infektionen wurde in einzelnen Interventionen wiederholt identifiziert; das Fehlen einer geeigneten Prüfung des Infektionserregers oder der bakteriellen Empfindlichkeit wurde hervorgehoben.

Bewertungsbericht

EMA/818158/2018 Seite 22/80

Die Mehrheit der Patienten hob hervor, dass den Angehörigen der Gesundheitsberufe nicht bewusst war, dass diese lang anhaltenden/persistenten Reaktionen mit dem Konsum von (Fluor)chinolonen zusammenhängen und dass den Patienten keine Warnungen gegeben wurden. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe waren sich des breiten Spektrums und der Schwere möglicher Symptome im Allgemeinen nicht bewusst, mit Ausnahme von Achillessehnenerkrankungen. Am Ende dieses Verfahrens wurde eine Informationskampagne für notwendig erachtet, um sowohl Patienten als auch Angehörige des Gesundheitswesens über dieses spezifische Risiko zu informieren.

Das Bewusstsein für einige Fälle von Exazerbation und Verlängerung bestehender ADRs durch systemische (Fluor)chinolone nach der späteren Verwendung topischer (Fluor)chinolone ohne persönliche Erfahrung aus erster Hand wurde am Rande der Interventionen der Patienten erwähnt. Obwohl topische (Fluor)chinolone nicht in den Anwendungsbereich dieses Überweisungsverfahrens einbezogen wurden, ergab eine weitere Suche in EudraVigilance nach möglichen Fällen lang anhaltender Nebenwirkungen eine kleine Anzahl von Fällen, von denen die meisten entweder schlechte Informationen oder andere Faktoren enthielten, die die Kausalität nicht unterstützen (z.B. haben 2 Fallberichte auch systemische Formulierungen als Begleiterscheinungen). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es derzeit kein Signal von EudraVigilance über den möglichen Zusammenhang zwischen langlebigen ADRs und der Verwendung topischer Formulierungen gibt.

Die erwähnte Verschlimmerung der Symptome nach topischer Anwendung eines (Fluor)chinolons wird jedoch mit der vorgeschlagenen neuen Warnung angesprochen, dass (Fluor)chinolone nicht eingenommen werden sollten, wenn der Patient in der Vergangenheit eine schwerwiegende Nebenwirkung bei der Einnahme von Chinolon oder Fluorchinolon erlebt hat und im Rahmen der nationalen Kommunikations- und Medienkampagnen reflektiert werden könnte.

Von Seiten des Gesundheitswesens und der Wissenschaft wurde ein Aufruf zur Einbeziehung von Krankenschwestern und Apothekern in den Prozess zur Kenntnis genommen, der in der Öffentlichkeit die Notwendigkeit zum Ausdruck brachte, das Bewusstsein für das Risiko einer dauerhaften, behindernden und potenziell irreversiblen ADRs im Zusammenhang mit der Verwendung von (Fluor)chinolonen in der gesamten medizinischen Gemeinschaft zu schärfen. Der Vorschlag der Medien-/Bildungskampagne konzentrierte sich nicht nur auf das neu identifizierte Risiko langlebiger, deaktivierender oder potenziell irreversibler ADRs, sondern auch auf die (Fluor-)Chinolone, die in der rationalen ATB-Politik Platz finden.

Es gibt noch viele Unsicherheiten über den zugrunde liegenden Mechanismus, die Risikofaktoren, die Diagnose und die Behandlungsmöglichkeiten. Die Teilnehmer forderten weitere wissenschaftliche Untersuchungen, die von der Regulierungsbehörde angeregt wurden.

Detailliertere Informationen zu den Interventionen (mündlich und schriftlich) sind auf der Website der EMA veröffentlicht.

3.2. Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten (IDWP)

Der PRAC konsultierte auch den IDWP, einen WP des Ausschusses für Humanarzneimittel, zweimal während des Verfahrens.

In der ersten Konsultation ersuchte der PRAC das IDWP, die Gruppierung der Indikationen aus therapeutischer Sicht, die Änderungen in Abschnitt 4.1 des SmPC der betroffenen Arzneimittel zu kommentieren und auch Ratschläge zur Identifizierung der relevantesten Leistungsdaten zu geben, die die Überprüfung betreffen.

IDWP nahm den Vorschlag des PRAC zur Kenntnis, die Indikationen zu gruppieren, die weiter nach Nutzen-Risiko-Kategorien gegliedert sind. Das IDWP kommentierte den relativen Nutzen/Wirksamkeit von Chinolonen und Fluorchinolonen für die vom PRAC in die verschiedenen Kategorien eingeordneten Indikationen.

Während der zweiten Konsultation bat der PRAC den IDWP um weitere Beratung über die am besten geeignete Formulierung für die Indikationen, die Einschränkungen erfordern, und über die vorgeschlagene Ersetzung der zu breiten und medizinisch falschen Indikationen aus therapeutischer Sicht.

Die IDWP empfahl, dass für:

- Levofloxacin und Moxifloxacin, die Aussagen zur Unterstützung der eingeschränkten Indikationen in Abschnitt 4.1 der jeweiligen SmPCs sollten unverändert und für Wirkstoffe der zweiten Generation (Norfloxacin, Ofloxacin, Lomefloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin und Ciprofloxacin) beibehalten werden, die von IDWP vorgeschlagene Formulierung lautet wie folgt:

"In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur dann verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden".

IDWP beriet auch zu den Vorschlägen der PRAC zur Ersetzung bestimmter Indikationen. Es wurde jedoch hervorgehoben, dass bei den Antworten die allgemeinen Eigenschaften dieser antibakteriellen Mittel berücksichtigt wurden und dass sie nicht unbedingt für alle zugelassenen antibakteriellen Mittel dieser Klasse gelten müssen, da sie in ihren mikrobiologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften variieren, was wiederum Auswirkungen auf ihre Eignung für den Einsatz unter bestimmten Umständen hat.

3.4. Schriftliche Konsultation mit Fachleuten und Patienten im Gesundheitswesen

In der letzten Phase der Überprüfung konsultierte der PRAC Angehörige der Gesundheitsberufe, um ihre Ansichten über die geplante Direct Health Care Professional Communication (DHPC) und die Patienten über die empfohlenen Änderungen der Packungsbeilage einzuholen. Die geäußerten Ansichten wurden vom PRAC berücksichtigt.

3.3. Interventionen anderer Interessengruppen

Der PRAC prüfte auch alle von verschiedenen Interessengruppen vorgelegten Daten, sowohl vor als auch nach der öffentlichen Anhörung. Dazu gehörten Patienten, Pflegekräfte, Patientenverbände, medizinisches Fachpersonal und Wissenschaftler. Alle übermittelten Daten wurden sorgfältig geprüft und gegebenenfalls in die Bewertung einbezogen.

4. Nutzen-Risiko-Bewertung

(Fluor)chinolone sind in der EU für eine große Vielfalt von Indikationen zugelassen - über hundert Indikationen mit unterschiedlichen Granularitäten. Für die Zwecke dieser Überprüfung werden die Indikationen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, insbesondere der lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen, nach Überschrift/Deckungsbedingungen zusammengefasst.

Abhängig von den Ergebnissen der Nutzen-Risiko-Bewertung lassen sich die Indikationen in 4 Kategorien einteilen:

Kategorie 1: Das neu identifizierte Sicherheitsproblem ändert das bestehende Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht wesentlich und es ist keine Änderung der Indikation gerechtfertigt.

Kategorie 2: Das neu identifizierte Sicherheitsproblem erfordert eine Einschränkung der Verwendung von (Fluor)chinolon in diesen Indikationen.

Kategorie 3: Die neu identifizierten Änderungen des Sicherheitsbedenks wirken sich negativ auf das Nutzenrisiko aus und diese Angaben werden gestrichen.

Kategorie 4: Indikationen, die im Hinblick auf die verfügbaren Nachweise als zu weit gefasst gelten und sich auf einige der in den Kategorien 1, 2 oder 3 genannten (Unter-)Indikationen beziehen. Diese Angaben sind zu ändern. Andere Indikationen erwiesen sich als medizinisch falsch formuliert. Sie sind zu entfernen oder durch genaue medizinische Begriffe zu ersetzen.

Kategorie 1: keine Änderung der Indikationen

In den Indikationen der Kategorie 1 wird davon ausgegangen, dass das neu identifizierte Sicherheitsproblem (lang anhaltende, deaktivierende und potenziell irreversible Nebenwirkungen) nur begrenzte Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht aller (Fluor)Chinolone hat. Das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht bleibt positiv und seine schrittweise Änderung rechtfertigt keine Änderung der Indikation.

Tabelle 11 - Indikationen der Kategorie 1: keine Änderung der Indikationen Indikationskopf

Komplizierte Harnwegsinfektionen/Pyelonephritis

Prostatitis, Epididymo-Oralchitis

Urethritis und Zervizitis

Genitaltrakt / gynäkologische Infektionen

Chronische Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose

Bronchopulmonale Infektionen bei Mukoviszidose oder bei Bronchiektasien

Gemeinschaftlich erworbene Lungenentzündung

Lungenentzündung durch gramnegative Bakterien

Tuberkulose

Chronische Sinusitis

Bösartige äußere Otitis

Chronisch eiternde Otitis media

Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen / Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

Magen-Darm-Infektionen

Knochen- und Gelenkinfektionen

Intraabdominale Infektionen

Prophylaxe von invasiven Infektionen durch Neisseria meningitidis

Inhalationsmilzbrand (nach der Expositionsprophylaxe und kurative Behandlung)

Infektion bei immunsupprimierten Patienten

Für die Indikationen, die unter diese Kategorie 1 fallen, vertrat der PRAC die Auffassung, dass ihr Nutzen die Risiken überwiegen, insbesondere das identifizierte Risiko des Auftretens von lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen. Dies angesichts der Schwere der betreffenden Krankheiten, ihrer möglichen schwerwiegenden Komplikationen, einschließlich der Verhinderung von Manifestationen irreversibler anatomischer oder funktioneller Läsionen, der günstigen Gewebeverteilung der Fluorchinolone und der Spezifität des Krankheitserregers, die durch das mikrobiologische Spektrum der (Fluor-)Chinolone abgedeckt sind.

Daher kam die PRAC zu dem Schluss, dass diese Indikationen beibehalten werden sollten.

Der PRAC nutzte die Gelegenheit, um zu überprüfen, ob der Wortlaut der Indikationen mit der aktuellen medizinischen Terminologie gemäß den antibakteriellen Behandlungsrichtlinien übereinstimmt (z.B. Änderung von "Prostatitis" zu "bakterieller Prostatitis", da die Ätiologie der Prostatitis oft nicht-bakteriell ist). Diese Änderungen haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Indikationen. Die endgültigen Empfehlungen zum Wortlaut der in Kategorie 1 fallenden Angaben sind in den folgenden Tabellen für einzelne Stoffe aufgeführt.

Für Pefloxacin war PRAC jedoch der Ansicht, dass einige der genannten Indikationen wie folgt eingeschränkt werden sollten:

Pefloxacin

Chronische Sinusitis (CRS)

Rhinosinusitis ist eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen gekennzeichnet sind. CRS wird überwiegend durch die folgenden Krankheitserreger verursacht: Streptokokken

Lungenentzündung, Haemophilus influenza, Staphylococcus spp., Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Anaerobier und Chlamydia spp. laut Suh et Kennedys (2012) Artikel über Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer Rhinosinusitis (CRS) spielen Antibiotika eine Rolle im Management von CRS zur Verringerung der Bakterienbelastung und zur Behandlung akuter bakterieller Exazerbationen von CRS. Die meisten Experten sind sich einig, dass antimikrobielle Mittel zur Behandlung von CRS eine breite Abdeckung des Spektrums bieten sollten.

In Anbetracht der schlechten Anfälligkeit von Pefloxacin für Pneumokokken, der geringen Aktivität gegen S. aureus und des Sicherheitsprofils dieses Wirkstoffs kam PRAC zu dem Schluss, dass die Verwendung von Pefloxacin bei der Behandlung akuter Exazerbationen von chronischer Sinusitis auf die Patienten beschränkt werden sollte, bei denen es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zur Behandlung dieser Infektionen zu verwenden (Option letzte Reihe).

Intraabdominale Infektionen

Fluorchinolone, entweder allein oder in Kombination mit Metronidazol, werden für die Therapie von gemeindeerworbenen intraabdominalen Infektionen nach den aktuellen Therapieleitlinien empfohlen. Die empirische Antibiotikatherapie bei intraabdominalen Infektionen sollte durch lokale mikrobiologische Ergebnisse gesteuert werden. Das identifizierte Risiko des Auftretens von lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen hat nur geringe Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pefloxazin für intraabdominale Infektionen. Pefloxacin hat jedoch ein geringes Wirkungsspektrum gegen die indikationsspezifischen Krankheitserreger. Daher sollte die Verwendung von Pefloxazin angesichts der unzureichenden Abdeckung der an dieser Art von Infektion beteiligten Krankheitserreger auf die Patienten beschränkt werden, bei denen es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zur Behandlung dieser Infektionen zu verwenden (last line option).

Darüber hinaus war die PRAC bei Pefloxazin der Ansicht, dass einige der oben in Tabelle 11 genannten Indikationen wie folgt entfernt werden sollten:

Pefloxacin

Akute und chronische Prostatitis, einschließlich schwerer Formen

Die Rolle von Pefloxazin bei der Behandlung von bakterieller Prostatitis gilt als nicht nachgewiesen. Bei atypischen sexuell übertragbaren Krankheitserregern wie Mycoplasma hominis und Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum ist die antimikrobielle Aktivität von Pefloxacin gering (Gonzales und Henwood 1989). Abgesehen davon zeigen die verfügbaren Daten eine schlechte antimikrobielle Aktivität von Pefloxacin gegen Pseudomonas (King und Phillips 1986) und es liegen keine aktualisierten Empfindlichkeitsdaten für Pefloxacin vor, da der Europäische Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen (EUCAST) keine klinischen Haltepunkte für Pefloxacin definiert hat (<http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf>). So ist die aktuelle Rolle von Pefloxacin für das Management der bakteriellen Prostatitis und der Nutzen der Verwendung von Pefloxacin zur Behandlung dieser Infektionen unbekannt. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation als negativ für Pefloxacin angesehen.

Exazerbationen von Bronchopulmonalinfektionen bei Mukoviszidose

Bei Patienten mit Mukoviszidose ist der überwiegende Erreger der broncho-pulmonalen Infektionen Pseudomonas aeruginosa. Streptokokkenarten haben nur eine moderate Empfindlichkeit gegenüber Pefloxacin, wobei die MIC90-Werte zwischen 3,1 und 32 mg/L liegen (Gonzalez JP, Henwood JM. Pefloxacin. Eine Überprüfung der antibakteriellen Aktivität, der pharmakokinetischen Eigenschaften und der therapeutischen Verwendung. Drogen. 1989;37(5):628-68). Die schlechte antimikrobielle Wirkung von Pefloxacin gegen indikationsspezifische Krankheitserreger schließt seine Verwendung in dieser Indikation aus, da ein hohes Risiko einer unzureichenden Abdeckung und Resistenzentwicklung besteht. Die derzeitige Rolle von Pefloxacin bei der Behandlung dieser Indikation gilt als nicht etabliert. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation als negativ für Pefloxacin angesehen.

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Die mit Pyelonephritis assoziierten Krankheitserreger bestehen hauptsächlich aus E. coli (75% bis 95%), gelegentlich auch aus anderen Enterobacteriaceae-Arten wie P. mirabilis und K. pneumoniae sowie aus Staphylokokken. Es liegen keine aktualisierten Daten (z.B. in Bezug auf die aktuelle Prävalenz der Resistenz bei Enterobacterales und anderen gramnegativen Bakterien) über die antimikrobielle Aktivität von Pefloxacin vor, da von EUCAST keine klinischen Haltepunkte definiert wurden.

Die antimikrobielle Aktivität von Pefloxacin gegen für diese Indikation relevante Bakterienstämme ist gering (Hoogkamp-Korstanje 1997). Darüber hinaus hat Pefloxacin eine geringe Harnausscheidung (34% der Pefloxacindosis einschließlich des aktiven Metaboliten Norfloxacin) (Naber, 2001). Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Verwendung von Pefloxacin in dieser Indikation negativ.

Bösartige äußere Otitis

Maligne Otitis externa (MOE), auch bekannt als nekrotisierende Otitis externa, ist eine schwere invasive bakterielle Infektion, die den äußeren Gehörgang und die Schädelbasis betrifft. Fast 95% der in der Literatur berichteten MOE-Fälle werden auf Pseudomonas aeruginosa zurückgeführt (Bovo et al. 2012, Maher 2016). Wie bereits erwähnt, hat Pefloxacin eine schlechte antimikrobielle Wirkung gegen P. aeruginosa (Hoogkamp-Korstanje 1997), so dass der Nutzen sehr begrenzt ist. Daher ist das Nutzen-Risiko bei der Verwendung von Pefloxacin in dieser Indikation negativ.

Die PRAC stellte auch fest, dass Cinoxacin, Flumequin, Rufloxacin für keine der Kategorie-1-Indikationen zugelassen sind und enoxacinhaltige Produkte nicht mehr in der EU zugelassen sind.

Der PRAC war auch der Ansicht, dass für die Arzneimittel, die die folgenden Wirkstoffe enthalten, empfohlen wird, die Formulierung so anzupassen, wie sie vorgeschlagen und relevant ist:

Ciprofloxacin

Aktuelle Kategorie 1-Indikationen in der Produktinformation von Ciprofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Erwachsene

Urethritis und Zervizitis durch Bakterien, die für Fluorchinolone anfällig sind.

Gonokokken-Urethritis und Zervizitis durch empfindliche Neisseria gonorrhoeae

Knochen- und Gelenkinfektionen

Infektionen der Knochen und Gelenke

Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten

Infektion bei immunsupprimierten Patienten

Ciprofloxacin kann bei der Behandlung von neutropen Patienten mit Fieber verwendet werden, bei denen der Verdacht besteht, dass es auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen ist.

Kinder und Jugendliche

Broncho-pulmonale Infektionen bei Mukoviszidose durch Pseudomonas aeruginosa

Broncho-pulmonale Infektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose

Aktuelle Kategorie 1-Indikationen in der Produktinformation von Ciprofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis

Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

Levofloxacin

Aktuelle Kategorie 1-Indikationen in der Produktinformation von Levofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (letzte Linie)

Akute Exazerbation chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Moxifloxacin

Aktuelle Kategorie 1-Indikationen in der Produktinformation von Moxifloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (letzte Linie)

Akute Exazerbation chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Ofloxacin

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 in der Produktinformation von Ofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 in der Produktinformation von Ofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen

Akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen

Prostatitis, Epididymo-Oralchitis

o Chronische bakterielle Prostatitis (kompliziert oder unkompliziert)

o Prostatitis bei E. coli

o Prostatitis, Epididymorchitis, Epididymorchitis

o Prostatitis, Infektion des Nebenhoden und des Hodens

o schwere Prostatitis

Bakterielle Prostatitis, Epididymo-Orchitis

Entzündliche Erkrankungen des Beckens, in Kombination mit anderen Behandlungen

o Akute Entzündungskrankheit des Beckens

o Beckenentzündliche Erkrankungen, in Kombination mit anderen Behandlungen

o Beckenbereichsinfektion bei Frauen (in Kombination mit anderen Antibiotika)

o Entzündliche Beckenerkrankung, in Kombinationstherapie

o Infektion des oberen Genitaltraktes bei Frauen (siehe 4.4) (kompliziert oder unkompliziert)

o Obere gynäkologische Traktandentzündungen, einschließlich Infektionen aufgrund empfindlicher Stämme von Neisseria gonorrhoeae

Entzündliche Erkrankungen des Beckens in Kombination mit anderen antibakteriellen Mitteln

Sepsis aufgrund der oben genannten genito-urinären Infektionen

Urosepsis

(gilt nur für i.v. Formulierungen)

Unkomplizierte Blasenentzündung (letzte Zeile)

o Unkomplizierte Blasenentzündung

o Unkomplizierte Blasenentzündung (sollte nur dann angewendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die häufig für die Erstbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden).

o Unkomplizierte Blasenentzündung (XX sollte nur bei antibakterieller Behandlung angewendet werden.

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 in der Produktinformation von Ofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

die als erste Wahl der Behandlung angesehen wird, als untauglich/unangemessen angesehen wird).

Urethritis (letzte Linie)

o Harnröhrenentzündung (sollte nur dann angewendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die häufig für die Erstbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden).

o Harnröhrenentzündung (XX sollte nur verwendet werden, wenn eine antibakterielle Behandlung, die als die erste Wahl der Behandlung gilt, als untauglich/unangemessen angesehen wird.

Urethritis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Knochen- und Gelenkinfektionen (letzte Linie)

o Knochen- und Gelenkinfektionen: wie Osteomyelitis oder septische Arthritis. (kompliziert oder unkompliziert)

o Infektionen der Knochen (Osteitis, Osteomyelitis)

o Knochen- und Gelenkinfektionen

o Gramnegative Infektion von Knochen und Gelenken

o Knocheninfektionen (wie Osteomyelitis und orthopädische Material-/Implantatinfektion, insbesondere in Kombination mit anderen Antibiotika wie Rifampicin)

o Alternative Behandlungsform bei Knochen- und Gelenkinfektionen

Knochen- und Gelenkinfektionen

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (letzte Linie)

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Sinusitis (letzte Linie)

Akute bakterielle Sinusitis

In[Anzeige][Name des Produkts]

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 in der Produktinformation von Ofloxacin

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

sollte nur dann verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (letzte Linie)

Akute Exazerbation chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Gemeinschaftlich erworbene Lungenentzündung (letzte Linie)

o Gemeinschaftlich erworbene Lungenentzündung

o Gemeinschaftlich erworbene Lungenentzündung (Ofloxacin sollte nur dann verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Erstbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden).

Gemeinschaftlich erworbene Lungenentzündung

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Prävention von Infektionen durch ofloxazinempfindliche Krankheitserreger (Infektionsprophylaxe, bei Patienten mit einer signifikanten Reduktion der Infektionsresistenz (z.B. in neutropenischen Zuständen)

Prophylaxe bakterieller Infektionen bei neutropenischen Patienten

Nicht-Gonokokken-Urethritis und Zervizitis

o Nicht-Gonokokken-Urethritis und Zervizitis

o Akut auftretende nicht-gonokokken-Urethritis und Zervizitis durch Chlamydia trachomatis

o Kombinationstherapie zur Behandlung von Zervixinfektionen

Nicht-Gonokokken-Urethritis und Zervizitis

Gonorrhöe

Gonokokken-Urethritis und Zervizitis aufgrund der anfälligen Neisseria

o Gonorrhoe

o Gonokokken- und Nicht-Gonokokken-Urethritis und Zervizitis (kompliziert oder unkompliziert)

o Unkomplizierte Harnröhren- und Zervikalgonorrhoe.

o Unkomplizierte akute Gonokokken-Urethritis und Zervizitis

o Gonokokken-Urethritis aufgrund anfälliger Stämme von Neisseria gonorrhoeae und nicht-gonokokken-Urethritis.

Gonorrhöe

Chlamydien

Nicht-Gonokokken-Urethritis und Zervizitis

Tuberkulose

Tuberkulose, in Kombinationstherapie

Chronische Sinusitis

Akute Exazerbation der chronischen Sinusitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Superinfektion von chronischer Otitis (unabhängig von ihrer Art) und Hohlräumen nach Mastodektomie

Chronisch eiternde Otitis media

Bakterielle Gastroenteritis

o Bakterielle Gastroenteritis

o Bakterielle Enteritis

o Darminfektionen

o bakterieller Durchfall, der einer antibakteriellen Behandlung bedarf.

Infektionen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Reisedurchfall)

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Abdominale und hepatobiliäre Infektion

o Abdominale und hepatobiliäre Infektion

o intraabdominale Infektion

o intraabdominale und Gallenwege

Komplizierte intra-abdmoniale Infektionen

Infektionen

o Infektionen der Bauchhöhle, einschließlich des Beckenbereichs

o Infektionen der Bauchhöhle einschließlich des Beckenknochens

o Infektionen des Bauchraumes und des kleinen Beckens

Cholangitis

Nach der Expositionsprophylaxe und kurative Behandlung von Anthrax.

Inhalationsmilzbrand: Prophylaxe nach der Exposition und kurative Behandlung

Behandlung der ofloxacinsensitiven Prophylaxe bakterieller Infektionen bei Patienten mit geschwächter Resistenz (z.B. neutropenische Patienten)

Behandlung von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten

Prophylaxe bakterieller Infektionen bei neutropenischen Patienten

Die MAHs sollten die aktuellen Dosierungsempfehlungen auf der Grundlage von PK/PD-Überlegungen für die Indikationen akute Exazerbation von chronischer Sinusitis und Infektionen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Reisedurchfall) weiter analysieren.

Lomefloxacin

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Lomefloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Akute Prostatitis

Akute bakterielle Prostatitis

Akute Pyelonephritis

Unkomplizierte akute Pyelonephritis

Unkomplizierte akute Pyelonephritis

Norfloxacin

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Norfloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Akute Harnwegsinfektionen bei Männern

o akute Harnwegsinfektionen bei Männern

o akute Infektion der unteren Harnwege bei Männern

Akute Harnwegsinfektion bei Männern

Unkomplizierte Pyelonephritis

o unkomplizierte Pyelonephritis

o akute unkomplizierte Pyelonephritis bei

Unkomplizierte akute Pyelonephritis

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Norfloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Frauen

Komplizierte Blasenentzündung

o chronische Blasenentzündung bei Frauen

Komplizierte akute Blasenentzündung

Prostatitis

o Prostatitis

o chronische bakterielle Prostatitis

o Akute Prostatitis verursacht durch Escherichia coli

Bakterielle Prostatitis

Gonorrhöe

o Gonorrhöe

o unkomplizierte Gonorrhöe

o Gonokokken-Urethritis, Pharyngitis, Proktitis oder Zervizitis aus Neisseria gonorrhoeae unabhängig von der Produktion von Penicillinase.

o Gonokokken-Urethritis ohne Anzeichen einer Beckenausbreitung, bei Männern

o zervikale Gonorrhö ohne Anzeichen einer Beckenausbreitung

o Harnröhren- und Zervikalgonorrhöe

o Gonorrhö (Urethritis und Zervizitis)

Gonokokken-Urethritis und Zervizitis durch empfindliche Neisseria gonorrhoeae

Gastroenteritis

o bakterielle Gastroenteritis

o Gastroenteritis

o Akute bakterielle Gastroenteritis

o bakterielle Enteritis

o Akute bakterielle Gastroenteritis nach Stuhlkultur und Laborbestätigung der Anfälligkeit des Erregerorganismus für NOROCIN

Infektionen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Reisedurchfall)

Immunsupprimierte Patienten:

o Infektionen bei neutropenischen Patienten (als

Prophylaxe bakterieller Infektionen bei neutropenischen Erkrankungen

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Norfloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Prophylaxe).

Patienten

Die MAHs sollten die aktuellen Dosierungsempfehlungen, basierend auf PK/PD-Überlegungen, für die Indikation Infektionen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Reisedurchfall) weiter analysieren.

Pefloxacin

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Pefloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Chronische Sinusitis

Akute Exazerbation der chronischen bakteriellen Sinusitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Gonorrhöe

Gonokokken-Urethritis beim Menschen

Gonokokken-Urethritis und Zervizitis durch anfällige Neisseria-Gonorrhöe

Schwere/schwere Magen-Darm-Bakterieninfektionen

Schwere Magen-Darm-Infektionen durch Bakterien

Salmonelleninfektionen (Träger)

Keimbelastung bei Salmonellose

Salmonelleninfektionen (Träger)

Knochen- und Gelenkinfektionen

Knochen- und Gelenkinfektionen (gramnegative Osteomyelitis)

Alternative Behandlungsform bei Knochen- und Gelenkinfektionen

Infektionen von Knochen und Gelenken (Osteomyelitis durch gramnegative Mikroorganismen)

Die MAHs sollten die aktuellen Dosierungsempfehlungen, basierend auf PK/PD-Überlegungen, für die Indikation Schwere Magen-Darm-Bakterieninfektionen weiter analysieren.

Prulifloxacin

Aktuelle Indikationen der Kategorie 1 für Prulifloxacin in der Produktinformation enthalten

Formulierungsempfehlung für Hinweise auf Kategorie 1

Komplizierte Infektionen der unteren Harnwege

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Für alle MAs, die auf der Grundlage eines abgekürzten Dossiers genehmigt wurden, werden die MAHs daran erinnert, ihre Produktinformationen gegebenenfalls mit dem Referenzarzneimittel abzustimmen.

Kategorie 2

Bei den unter Kategorie 2 fallenden Indikationen wird davon ausgegangen, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis durch das oben genannte Sicherheitsproblem beeinträchtigt wird, da die Vorteile von (Fluor)chinolonen bei den betreffenden Krankheiten sowie die begrenzte Schwere einiger dieser Erkrankungen und damit die Verwendung in diesen Indikationen eingeschränkt werden muss.

Tabelle 12 - Kategorie 2

Indikationskopf

Unkomplizierte Blasenentzündung

Einfache unkomplizierte akute Blasenentzündung

Akutzystitis bei Frauen

Einfache unkomplizierte akute Zystitis bei prämenopausalen erwachsenen Frauen

Wiederkehrende Blasenentzündung bei Frauen

Akute unkomplizierte Infektion der unteren Harnwege (einfache Blasenentzündung)

Akute Exazerbation der COPD einschließlich chronischer Bronchitis

Akute Exazerbation von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis

Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis

Verschlimmerung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Akute bakterielle Sinusitis

Akute Sinusitis

Akute bakterielle Sinusitis

Akute Otitis media

Bei diesen Indikationen sollten die betroffenen Arzneimittel nur dann verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Bemerkenswert ist, dass diese Beschränkungen zusätzlich zu den Einschränkungen gelten, die zum Zeitpunkt der Einleitung des Verfahrens bereits für die relevanten (Fluor-)Chinolone bestanden.

Unkomplizierte Blasenentzündung

Basierend auf der Überprüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Daten wurden Fälle von unkomplizierter Blasenentzündung oft als selbstlimitierend bezeichnet. Die aktuelle Studie von Gágyor et al (2015) zeigte, dass zwei Drittel der Frauen mit einer unkomplizierten Harnwegsinfektion, die mit Ibuprofen behandelt wurden, ohne Antibiotika genesen sind. Allerdings wurde festgestellt, dass der Mangel an Symptomlinderung und das Risiko von Komplikationen (insbesondere Pyelonephritis) in der nicht-antibiotischen Gruppe höher ist.

Die überarbeiteten europäischen Richtlinien diskutieren keine Option einer nicht-antibakteriellen Therapie von Harnwegsinfektionen. Gemäß den Richtlinien der European Association of Urology (Bonkat et al 2017) sollte die Antibiotikatherapie auf der Grundlage von Spektrum und Empfindlichkeitsmustern der ätiologischen Uropathogene, Verträglichkeit, ADRs und negativen ökologischen Auswirkungen gewählt werden. Nitrofurantoin, Fosfomycin, Trometamol oder Pivmecillinam gelten in vielen Ländern als Arzneimittel erster Wahl. Die Richtlinie besagt auch, dass Fluorchinolone trotz geringerer Resistenz in einigen Bereichen nicht als erste Wahl angesehen werden, da sie negative Auswirkungen haben, einschließlich negativer ökologischer Auswirkungen und der Neigung zur Auswahl von Resistenzen.

Die unsachgemäße Verwendung von (Fluor)chinolonen ist mit einer schnell zunehmenden Bakterienresistenz gegen diese Erreger verbunden (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007). (Fluoro)Chinolon-Resistenz ist in den meisten Teilen der Welt bei Kommentalen und Uropathogenen aufgetreten, aber die Prävalenzraten sind unterschiedlich. Die kürzlich vorgeschlagene Modifikation der Fluorchinolon-Breakpoints durch den Europäischen Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen (EUCAST 2016) deutet auf eine zunehmende Resistenz gegen Fluorchinolone hin. Die Geschwindigkeit, mit der Fluorchinolone ihre Aktivität gegen invasive E. coli-Stämme verlieren (isoliert vor allem von Patienten mit Urosepsis), ist die schnellste aller Kombinationen von Antibiotikapathogenen, die im EARS-NET in den Jahren 2001-2015 (ECDC 2017) gemeldet wurden.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsrichtlinien, der IDWP-Empfehlung sowie der von den MAHs vorgelegten Daten besteht Einigkeit darüber, dass die unkomplizierte Blasenentzündung eine nicht schwere, nicht lebensbedrohliche Indikation darstellt, bei der das potenzielle Risiko den Nutzen bei der Verwendung von (Fluor)Chinolonen als Erstlinienbehandlung überwiegt. Während des laufenden Überweisungsverfahrens wurden ausreichende Beweise gesammelt, um zu belegen, dass (Fluor-)Chinolone lang anhaltende, behindernde und potenziell irreversible Nebenwirkungen verursachen können. Daher sollte in Abschnitt 4.1 des SmPC die Indikation unkomplizierte Blasenentzündung neu formuliert werden, um sie auf Patienten zu beschränken, bei denen es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die für die Behandlung dieser Infektionen geeignet sind (last line Option). Da die Behandlung dieser Infektionen mit (Fluor)chinolonen auf einer Dosis basiert, kann keine Ausnahme von der Einschränkung gemacht werden, da lang anhaltende, behindernde und möglicherweise irreversible Reaktionen einen Klasseneffekt darstellen, der auch nach der ersten Verabreichung auftreten kann.

Auf der Grundlage des Nutzens der Verwendung von (Fluor)chinolonen für die Indikation der unkomplizierten Blasenentzündung und des bekannten Risikoprofils von (Fluor)chinolonen gilt daher das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht in der Indikation der unkomplizierten Blasenentzündung als verändert und (Fluor)chinolone sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten haben.

Akute Exazerbation von chronischer Bronchitis (AECB) und COPD

Die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (AECB) ist eine Kombination aus erhöhter Dyspnoe, erhöhter Sputumproduktion, Husten und erhöhter Sputumpurulenz (Wedzicha et al 2017). Der typische Patient erlebt 2 bis 4 Episoden von AECB pro Jahr (Dever et al 2002). Mehr als 60% der chronischen Bronchitis-Exazerbationen werden durch virale oder bakterielle Erreger verursacht (Bandi et al 2003; Fuso et al 1995; Matkovic und Miravitlles 2013).

Anthonisen et al (1987) führten eine klinische Studie mit 173 Patienten durch, bei der Breitbandantibiotika (7 bis 10 Tage) über Placebo evaluiert wurden. Sie schichteten die Patienten nach dem Schweregrad der akuten Erkrankung.

Exazerbation. Das Auftreten von erhöhter Dyspnoe, Sputumvolumen und Sputum purulence wurde als Typ-1-Exazerbation definiert. Das Auftreten von zwei dieser Symptome wurde als Typ 2 markiert, und nur eines der Symptome wurde neben anderen Befunden (obere Atemwegsinfektion, Fieber ohne andere Ursache, erhöhtes Keuchen, erhöhter Husten oder Anstieg der Atemfrequenz oder der Herzfrequenz um 20 % gegenüber dem Ausgangswert) der Typ-3-Exazerbation zugeordnet. Die Autoren zeigten den größten Unterschied in der Erfolgsrate zwischen Antibiotika und Placebo bei Typ 1 (62,9 % gegenüber 43,0 %) weniger bei Typ 2 (70,1% gegenüber 60,0 %) und Typ 3 (74,2% gegenüber 69,7%) Exazerbationen. Ebenso wurde die Verschlechterung der Symptome durch eine Antibiotikabehandlung bei Typ 1 (14,3% gegenüber 30,5%) und Typ 2 (5,2 % und 10,7 %) Exazerbationen verringert und eine vergleichbare Verschlechterung der Symptome wurde bei Typ 3 (11,4 % und 12,1 %) Exazerbationen berichtet.

Nouira et al (2001) untersuchten die Wirksamkeit von Ofloxacin gegenüber Placebo bei COPD-Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigen. Sie zeigten einen signifikanten Rückgang der Sterblichkeit in der Ofloxacingruppe (4 % gegenüber 22 %; absolute Risikoreduktion 17,5 %, 95 % CI 4,3-30,7, p=0,01), bei Bedarf an zusätzlicher Antibiotikatherapie (45,9 %, 29,1-62,7, p<0,0001) und im Krankenhausaufenthalt (absolute Differenz 4,2 Tage, 95 % CI 2,5-5,9; und 9,6 Tage, jeweils 3,4-12,8).

Die vorliegende Meta-Analyse von 16 randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien (Vollenweider et al 2012) zeigte deutliche Vorteile der Antibiotikatherapie bei Krankenhauspatienten mit schweren Exazerbationen. Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Exazerbation war der Effekt nicht so deutlich. Bei Patienten mit schwerer Exazerbation reduzierten Antibiotika statistisch signifikant das Risiko eines Therapieversagens (RR 0,77; 95% CI 0,65 bis 0,91; I2= 47%). Die Sterblichkeit wurde durch eine Antibiotikabehandlung bei Patienten, die auf der Intensivstation (ICU) behandelt wurden (Peto OR 0,21; 95% CI 0,06 bis 0,72; NNTB 6 (96% CI 3 bis 24), aber nicht bei Krankenhauspatienten im Allgemeinen ((Peto OR 1,02; 95%CI 0,37 bis 2,79) statistisch signifikant reduziert. Die Verweildauer im Krankenhaus (in Tagen) war in den Antibiotika- und Placebogruppen ähnlich, mit Ausnahme der ICU-Studie, in der die Antibiotika die Verweildauer im Krankenhaus statistisch signifikant reduzierten (mittlere Differenz -9,60 Tage; 95% CI -12,84 bis -6,36 Tage). Die Häufigkeit von AEs war in der Antibiotika-Gruppe höher (Peto OR 1,53; 95% CI 1,03 bis 2,27).

Die European Respiratory Society hat in Zusammenarbeit mit der American Thoracic Society (Wedzicha et al 2017) eine Meta-Analyse durchgeführt, in der der Einsatz von Antibiotika bei ambulanten Patienten mit COPD-Exazerbation untersucht wurde. Sie erkannten, dass die Antibiotikatherapie das Behandlungsversagen verringert (27,9 % gegenüber 42,2 %; RR 0,67, 95% CI 0,51-0,87) und verlängerten die Zeit bis zur nächsten Exazerbation (Differenz der Mediane 73 Tage, p=0,015). Die meisten Patienten in der Placebogruppe (58%) vermieden jedoch auch ein Therapieversagen. Der Einsatz von Antibiotika wurde durch das erhöhte Auftreten von AEs (14,6 % gegenüber 7,6 %; RR 1,84, 95 % CI 0,95-3,57) begleitet, obwohl die meisten von ihnen mild waren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Patientenpopulation bei der Entscheidung über die Antibiotikabehandlung sorgfältig ausgewählt werden sollte. Patienten mit eitrigem Auswurf werden wahrscheinlich von der Antibiotikabehandlung profitieren; auch die Schwere der Erkrankung sollte berücksichtigt werden. Andere Richtlinien empfehlen die Behandlung von COPD-Exazerbationen im Zusammenhang mit eitrigem Sputum (NICE 2016) oder die Erfüllung der angegebenen Kriterien (GOLD 2014).

Obwohl (Fluor)Chinolone eine hohe Konzentration im Lungengewebe erreichen (Ball 1995; Boselli et al 2005; Gotfried et al 2001; Koizumi et al 1994; Soman et al 1999), ist das potenzielle Vorhandensein hoher Bakterienlasten bei Patienten mit AECB ein wichtiger Risikofaktor für die Auswahl resistenter Mutanten. Darüber hinaus kann die nachfolgende Mutation bei bereits vorhandener Mutation zur Entwicklung von Resistenzen gegen die gesamte Gruppe führen (Davies et al 2003; Mensa und Trilla 2006). Daher sollten das lokale Widerstandsmuster, die Schwere der Exazerbation, der Gesamtzustand des Patienten und mögliche Risiken im Zusammenhang mit der Verabreichung von (Fluor)chinolonen von den Gesundheitsdienstleistern (HCPs) sorgfältig geprüft werden.

Unter Berücksichtigung der Wirksamkeitsdaten, des Risikos der Resistenzentwicklung und des Risikoprofils von (Fluor)chinolonen sowie des neuen Risikos einer dauerhaften, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Wirkung.

ADRs wird der Schluss gezogen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur bei schweren Episoden von AECB und COPD unverändert ist oder wenn andere Therapieoptionen nicht wirksam oder tolerierbar sind. Die Verwendung von (Fluor)chinolonen ist bei leichten bis mittelschweren Episoden mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten nicht gewährleistet. Daher sollte die Verwendung von Chinolonen bei AECB und COPD auf Patienten beschränkt werden, bei denen es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zur Behandlung dieser Infektionen zu verwenden (letzte Linie).

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Indikation einer akuten Verschlimmerung von chronischer Bronchitis und COPD nur bei Patienten, die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten haben, als positiv angesehen. Darüber hinaus wird vorgeschlagen, die Indikation "Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis" in "Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich der chronischen Bronchitis" umzuformulieren.

Akute bakterielle Sinusitis (ABS)

ABS ist im Allgemeinen eine nicht schwere Infektion, die mit hohen spontanen Heilungsraten (90%) verbunden ist. Etwa 80% der in der klinischen Praxis auftretenden Rhinosinusitis-Fälle sind viralen Ursprungs und nur ein vernachlässigbarer Teil dieser Fälle (d.h. 0,5-2%) entwickelt sich zu einer bakteriellen Infektion (Gwaltney 1996). Es wird anerkannt, dass es in der klinischen Praxis äußerst schwierig ist, zwischen viraler und bakterieller Sinusitis zu unterscheiden (Chow et al 2012).

Ahovuo-Saloranta et al (2014) führten eine komplexe Überprüfung der Behandlungswirkung von Antibiotika bei der Behandlung einer akuten unkomplizierten Kieferhöhleninfektion durch, die klinisch oder radiologisch diagnostiziert wurde. Dieser Bericht sammelte Daten aus dreiundsechzig (63) separaten Studien, die eine Vielzahl von Antibiotika verwendeten. In klinischen Studien, in denen die antibiotische Behandlung mit Placebo verglichen wurde, wurde ein kleiner statistisch signifikanter Effekt, der die Verwendung von Antibiotika begünstigt, beim Risiko eines Therapieversagens (fehlende vollständige Genesung oder Verbesserung) nach 7 bis 15 Tagen beobachtet (5 klinische Studien, 1058 Patienten, RR von 0,66, 95% Konfidenzintervall (CI) 0,47 bis 0,94)). Die Ausfallraten lagen bei 8,7% bzw. 13,6% in der Antibiotika- und Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen bei den vollen Erholungs- oder Verbesserungsraten betrug in allen acht für diesen Vergleich verfügbaren Studien höchstens 10%. Die durchschnittliche Heilungs- oder Verbesserungsrate in den Antibiotika-Gruppen betrug 87% (Bereich 78% bis 98%) und in den Placebogruppen 81% (Bereich 6 7% bis 89%). Darüber hinaus waren die Komplikationen unabhängig von der verwendeten Behandlung ähnlich. Andererseits zeigten die ausgewerteten Studien eine schnellere Heilungsrate mit Antibiotika. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied bei 16 bis 60 Tagen Follow-up (RR von 0,63, 95% CI 0,38 bis 1,05) bei Patienten ohne radiologische Anzeichen einer Kieferhöhlenentzündung (Haye et al 1998). Nebenwirkungen waren bei Antibiotika häufiger als bei Placebogruppen (Median der Differenz zwischen den Gruppen 10,5%, Bereich 2% bis 23%).

Diese Daten stehen im Einklang mit der von Karageorgopoulos et al (2008) veröffentlichten Meta-Analyse, in der die Autoren die Wirksamkeit von respiratorischen (Fluor)chinolonen gegenüber Beta-Lactamen bei der Behandlung der akuten bakteriellen Sinusitis bewerteten.

Angesichts der hohen Erfolgsrate bei Placebo-Patienten (Ip et al 2005, Ahovuo-Saloranta et al 2014) und der leichten Schwere der Sinusitis in den meisten Fällen sollte der Nutzen von Antibiotika sorgfältig gegen das Auftreten von Nebenwirkungen und das potenzielle Risiko der Resistenzauswahl abgewogen werden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Daten und basierend auf dem Risikoprofil von (Fluor)chinolonen, einschließlich des Risikos lang anhaltender, deaktivierender und potenziell dauerhafter schwerer ADRs, sollten (Fluor)chinolone nur dann verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Erstbehandlung von ABS-Infektionen empfohlen werden.

Akute Otitis media (AOM)

AOM ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten bei Kindern. Derzeit gilt AOM als multifaktorielle und polymikrobielle Erkrankung, die meist als Komplikation einer viralen Infektion der oberen Atemwege auftritt (Marom et al 2012). Atemviren konnten in den nasopharyngealen Proben von 90% der Kinder mit AOM dokumentiert werden (Heikkinen & Chonmaitree, 2003).

Nach den vorliegenden Richtlinien werden Fluorchinolone nicht routinemäßig zur Behandlung von akuten Otitiden empfohlen, da die meisten Fälle bei Kindern auftreten. In dieser Population ist das Risiko einer Knorpeltoxizität im Zusammenhang mit der Verabreichung von Fluorchinolonen bekannt und die Verabreichung von Fluorchinolonen sollte erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung eingeleitet werden. Nach den vorliegenden Daten erreichen insgesamt 70-90% der Kinder mit akuter Otitis media innerhalb von 7-14 Tagen eine spontane Lösung (Rosenfeld und Kay 2003). Dennoch haben sich einige Fluorchinolone - insbesondere neuere (z.B. Levofloxazin und Moxifloxazin) - als wirksame Therapieoption in multiresistenten ätiologischen Wirkstoffen von akuten Otitis media erwiesen.

Als eine der häufigsten Kinderkrankheiten kann AOM mit einer spontanen Heilungsrate von über 80% als nicht schwerwiegende und in den meisten Fällen selbstlimitierende Infektion angesehen werden. Nach den aktuellen Richtlinien wird Amoxicillin als Erstlinientherapie mit mehreren anderen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Penizillinüberempfindlichkeit empfohlen.

Studien haben auch gezeigt, dass bakterielles genetisches Material, das für Fluorchinolonresistenz kodiert, horizontal von der normalen Mundflora, wie z.B. Viridans Gruppe Streptokokken (Streptococcus mitis, Streptococcus oralis), übertragen werden kann. Da eine häufige Exposition gegenüber Fluorchinolonen den Transfer von Resistenzmutationen von dieser Mundflora auf S. pneumoniae ermöglichen kann (Bell 2006), wird empfohlen, die Verwendung für Fälle vorzusehen, in denen herkömmliche Antibiotika wahrscheinlich wirkungslos sind (Leibovitz 2006; Leibovitz et al 2003; WHO 2008).

Die (Fluoro)quionolones-Therapie könnte bei Patienten mit rezidivierenden und/oder nicht ansprechenden Fällen von AOM, die durch die multiresistenten ätiologischen Wirkstoffe verursacht werden, von Vorteil sein, wenn andere konventionelle Antibiotika wahrscheinlich unwirksam sind.

Wenn die Antibiotikatherapie bei AOM indiziert ist, ist Amoxicillin ein Medikament der ersten Wahl, und es gibt mehrere Möglichkeiten für diejenigen, die keine oralen Penizilline erhalten können. Kinder mit AOM erreichen in vielen Fällen eine spontane Lösung; daher ist der Nutzen von Antibiotika in dieser Indikation nicht klar. Die Kombination aus gefürchteter Arthrotoxizität bei Kindern und einer möglichen Explosion der Bakterienresistenz führt dazu, dass Fluorchinolone für AOM nicht routinemäßig empfohlen werden. Da jedoch einige neuere Fluorchinolone (z.B. Moxifloxacin, Levofloxacin) gegen multiresistente ätiologische Wirkstoffe von AOM wirksam sind, sollten sie für Fälle von rezidivierendem/nicht ansprechendem AOM reserviert sein.

Angesichts des neu identifizierten Risikos einer dauerhaften, deaktivierenden oder potenziell dauerhaften ADRs hat sich das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis in der Indikation Otitis media (akut) verändert und sollte nur bei Patienten eingesetzt werden, die keine alternative Behandlungsmöglichkeit haben.

Kategorie 3: Streichung von Anzeigen

Die unter die Kategorie 3 fallenden Indikationen gelten unter Berücksichtigung des oben genannten Sicherheitsproblems und angesichts der Vorteile von (Fluor)Chinolonen bei den betreffenden Krankheiten als negativ.

Tabelle 13 - Indikationen für Kategorie 3

Indikationskopf

Pharyngitis-Tonsillitis

Pharyngitis

Tonsillitis

Kehlkopfentzündung

Akute Bronchitis

Prophylaxe von Reisedurchfall bei Reisenden

Prophylaxe der infektiösen Gastroenteritis (Reisedurchfall)

Vorbeugung von Reisedurchfallerkrankungen

Präoperative Präparate für chronische cholesteatomatöse Otitis und chronische Otitis, die sich auf den Knochen ausbreiten.

Septikämie

Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem

Prävention von Exazerbationen bei Frauen mit wiederkehrenden Harnwegen

Häufige, wiederkehrende Harnwegsinfektionsprophylaxe

Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen

Prophylaxe von häufig wiederkehrenden Infektionen der Harnwegeinfektionen

Vorbeugung von systemischen Harnwegsinfektionen

Prophylaxe von systemischen Harnwegsinfektionen

Infektionsprävention bei chirurgischen Eingriffen

Prophylaxe nach Operationen oder Eingriffen im Urogenitalsystem

o Prophylaxe nach Operationen oder Eingriffen im Urogenitalsystem

o Prophylaxe von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen nach trans-urethraler Operation oder trans-rektaler Prostatabiopsie

Vaginale Infektionen

Meningitis

Infektion der Liquor cerebrospinalis

Endokarditis

Nosokomiale Lungenentzündung

Äußere Otitis

Pharyngitis-Tonsillitis

Nach den verfügbaren Daten sind etwa 90% der Pharyngitis- und 70% der Mandelentzündungen bei Erwachsenen und Kindern viralen Ursprungs (Zoorob et al 2012). Was die Fälle von Pharyngitis der bakteriellen Ätiologie betrifft, so ist der häufigste Erreger, der die bakterielle akute Pharyngitis verursacht, Streptococcus pyogenes.

Aufgrund der möglichen Risiken schwerer poststreptokokkenbedingter Komplikationen (z.B. rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis) sollten bakterielle Mandelentzündungen und Pharyngitis mit Antibiotika behandelt werden. Die Behandlung mit mehreren anderen antimikrobiellen Mitteln, darunter Amoxicillin, Cephalosporine (1. Generation), Clindamycin, Clarithromycin, Azithromycin, Erythromycin und anderen, soll zu einer Ausrottung von Streptokokken führen (Pelucchi et al 2012). So stehen alternative Medikamente zur Verfügung, falls Penicillin nicht verabreicht werden kann und Muster der Antibiotikaresistenz von HCPs immer berücksichtigt werden sollten.

Nach ausgewerteten Daten erreichen (Fluor)chinolone eine gute Zielgewebekonzentration (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2003; Antibiotic Steering Committee 2016; Dinis et al. 2004; Esposito et al. 1990; Gotfried et al. 2001; Soman et al. 1999; Tapiainen et al 2016; Zoorob et al. 2012). Dennoch sind (Fluor)chinolone nicht ausreichend wirksam gegen relevante Krankheitserreger, die häufig bei Patienten mit Pharyngitis und/oder Mandelentzündung auftreten. Darüber hinaus muss eine zunehmende Resistenz dieser Krankheitserreger gegen Fluorchinolone und die Möglichkeit, ADRs in diesem meist leichten Zustand zu deaktivieren, berücksichtigt werden. Fluorchinolone sind daher für diese Indikation keine geeignete Behandlungsoption.

Die Nutzen-Risiko-Bilanz des Einsatzes von (Fluor)Chinolon bei Pharyngitis und/oder Mandelentzündung bakteriellen Ursprungs gilt daher als negativ.

Kehlkopfentzündung

Infektiöse Laryngitis ist meist eine selbstlimitierende Viruserkrankung (verursacht durch Parainfluenza, Rhinovirus, Influenza und Adenovirus), die nicht auf eine Antibiotikatherapie anspricht (Higgins, 1974). Die selbstlimitierende Natur der Symptome wurde durch Schalén et al (1985, 1993) bestätigt. Nach den verfügbaren internationalen Richtlinien sollten Antibiotika nicht routinemäßig verschrieben werden (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2003; Antibiotic Steering Committee 2016; Tapiainen et al 2016; Zoorob et al 2012). Unter Berücksichtigung der vorherrschenden viralen Ätiologie der Kehlkopfentzündung, ihrer meist selbstlimitierenden Natur, der zunehmenden Resistenz gängiger Mikroorganismen gegen (Fluor)Chinolone und des identifizierten Risikos des Auftretens lang anhaltender, behindernder und potenziell irreversibler unerwünschter Arzneimittelwirkungen gilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Einsatzes von (Fluor)Chinolon bei Kehlkopfentzündungen als negativ.

Akute Bronchitis

Im Allgemeinen wird angenommen, dass die meisten Atemwegsinfektionen viralen Ursprungs sind, obwohl dies in Frage gestellt wurde (Macfralane et al. 1994). Streptokokkenpneumonie, Haemophilus influenzae und Moraxella catharralis wurden bei bis zu 45% der Patienten mit akuter Bronchitis aus Sputumproben isoliert (Macfarlane et al. 1993), aber ihre Rolle ist aufgrund einer möglichen oropharyngealen Kolonisation bei gesunden Menschen schwer zu unterscheiden (Laurenzi et al. 1961; Smith und Lockwood 1986).

Nach heutigem Kenntnisstand und in Übereinstimmung mit den europäischen Richtlinien (Woodhead et al. 2005, 2011) gibt es einen bescheidenen Nutzen bei der Verwendung von Antibiotika gegen akute Bronchitis bei ansonsten gesunden Menschen. Wie allgemein bekannt, haben sich ältere gebrechliche Patienten und Patienten mit Komorbiditäten als empfindlicher gegenüber unerwünschten Wirkungen erwiesen (Moore und O'Keeffe 1999; Stahlmann und Lode 2010).

Unter Berücksichtigung der häufig viralen Ätiologie der akuten Bronchitis, ihrer meist selbstlimitierenden Natur, der zunehmenden Resistenz gängiger Mikroorganismen gegen (Fluor)Chinolone und des potenziellen Risikos von

Wenn ADRs deaktiviert werden, gilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Einsatzes von (Fluor)Chinolon bei akuter Bronchitis als negativ.

Prophylaxe von Reisedurchfall bei Reisenden

Die meisten Fälle von Reisedurchfall sind selbstlimitierend und lösen sich innerhalb von 3-5 Tagen spontan auf. Antibiotika-Prophylaxe wird den meisten Reisenden nicht empfohlen (CDC 2017; Hill et al 2006; Public Health Agency of Canada 2015; Riddle et al 2016). Basierend auf der Bewertung der verfügbaren Leitlinien und Positionspapiere sollte die Prophylaxe von Reisedurchfall auf Kurzzeitreisende mit hohem Risiko beschränkt werden.

Aufgrund der zunehmenden Resistenz pathogener Mikroorganismen gegen (Fluor)chinolone, der Assoziation von (Fluor)chinolonen mit C. difficile-assoziierter Diarrhöe, deren weiteren bekannten Risiken sowie dem Risiko seltener, aber dennoch persistenter und deaktivierender ADRs gilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von (Fluor)chinolonen in der Prophylaxe von Reisedurchfall als negativ.

Präoperative Präparate für chronische cholesteatomatöse Otitis und chronische Otitis, die sich auf den Knochen ausbreiten.

Chronisches cholesteatomatöses OM erfordert eine Operation, meist in Form einer Tympanomastoidektomie (Tympanoplastik+Mastoidektomie), um das Cholesteatom, eine übliche Ursache für eine chronische Infektion, zu beseitigen (Mittal et al. 2015). Nach Verschuur et al (2004) wird die Operation an Ohren mit präoperativer Eiterung (z.B. chronische Otitis media mit oder ohne Cholestaeatom) als sauber kontaminierte oder schmutzige Operation (d.h. potenziell kontaminiert) eingestuft.

Der Nutzen der systemischen Antibiotikaprophylaxe im Allgemeinen in der sauber kontaminierten Ohrchirurgie ist derzeit nicht ausreichend belegt und der Nutzen gegenüber topischen Antibiotika ist nicht belegt. Probleme im Zusammenhang mit der Verwendung von (Fluor)chinolonen in der chirurgischen Prophylaxe müssen immer berücksichtigt werden, einschließlich der Entwicklung und Verbreitung resistenter Krankheitserreger und des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von (Fluor)chinolonen, einschließlich des Risikos einer möglichen Deaktivierung von ADRs. Nach Prüfung der vorstehenden Ausführungen vertrat die PRAC die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht von (Fluor)chinolonen in präoperativen Präparaten für die chronische cholesteatomatöse Otitis und die Ausbreitung der chronischen Otitis auf den Knochen negativ ist.

Septikämie

Sepsis ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Insgesamt ist die Sepsis unspezifisch und ist in der Regel eine Nebenbedingung (Folge) einer Primärinfektion. Die Therapie sollte auf die Primärinfektion ausgerichtet sein, wobei die PK/PD-Eigenschaften der Behandlung und der Infektionsstelle berücksichtigt werden sollten. Daher ist Sepsis als eigenständige Indikation gemäß der Note for Guidance (CPMP/EWP/558/95 rev 2) nicht akzeptabel. Daher sollte die Indikation Sepsis gestrichen werden.

Die angegebene Nutzen-Risiko-Bilanz der Verwendung von (Fluor)chinolon bei Sepsis gilt als negativ und die Indikation sollte gestrichen werden.

Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem

Bei der Indikation "Selektive Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem" ist der Nutzen der Verwendung von (Fluor)Chinolonen äußerst begrenzt. Tatsächlich konnte das PRAC keine soliden Beweise für die Wirksamkeit der Verwendung von (Fluor)Chinolon in dieser Indikation finden. Aufgrund des Fehlens wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Wirksamkeit und der Empfehlung des IDWP wird die Nutzen-Risiko-Balance des Einsatzes von (Fluor)Chinolon bei der "Selektiven Dekontamination des Magen-Darm-Traktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem" als negativ eingestuft.

Prävention von Exazerbationen bei Frauen mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen (UTI)

Wiederkehrende Harnwegsinfektionen sind bei jungen, gesunden Frauen häufig, obwohl sie in der Regel anatomisch und physiologisch normale Harnwege haben (Hooton 2001).

Nach der EAU-Richtlinie der European Association of Urology (Bonkat et al 2017) umfasst die Prävention von unkomplizierten rUTIs die Beratung und Verhaltensänderung. Eine antimikrobielle Prophylaxe kann nur nach Beratung und Verhaltensänderung durchgeführt werden, wenn nicht-antimikrobielle Maßnahmen erfolglos geblieben sind.

Tatsächlich ist die zunehmende Resistenz der Uropathogene gegen (Fluor)chinolone besorgniserregend und sollte bei der Betrachtung ihres Platzes in der Prophylaxe der rezidivierenden Zystitis berücksichtigt werden. Die unsachgemäße Verwendung von (Fluor)chinolonen ist mit einer schnell zunehmenden Bakterienresistenz gegen diese Erreger verbunden (Committee on Infectious Diseases 2006; Murray and Baltimore 2007). (Fluoro)Chinolon-Resistenz ist in den meisten Teilen der Welt bei Kommentalen und Uropathogenen aufgetreten, aber die Prävalenzraten sind unterschiedlich. Die kürzlich vorgeschlagene Änderung der Fluorchinolon-Breakpoints durch den Europäischen Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen deutet auf eine zunehmende Resistenz gegen Fluorchinolone hin. Die Geschwindigkeit, mit der Fluorchinolone ihre Aktivität gegenüber invasiven E. coli-Stämmen verlieren (hauptsächlich von Patienten mit Urosepsis isoliert), ist die schnellste aller Kombinationen von Antibiotikapathogenen, die im EARS-NET in den Jahren 2001-2015 (ECDC 2017) gemeldet wurden.

Unter Berücksichtigung des Risikos lang anhaltender, deaktivierender und potenziell irreversibler ADRs, die auch nach der ersten Verabreichung auftreten können, und der EAU-Richtlinie zur Vermeidung des Einsatzes von (Fluor)chinolonen sowohl bei der kontinuierlichen als auch bei der postkoitalen Prophylaxe aufgrund der zunehmenden Resistenz, gilt das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht von (Fluor)chinolonen in der Indikation zur Verhinderung von Exazerbationen bei Frauen mit wiederkehrender Harnwegsinfektion als negativ.

Infektionsprävention bei chirurgischen Eingriffen

Boader-Spektrum-Antibiotika sollten nicht zur peri-prozeduralen Prophylaxe oder nur in sehr selektiven Fällen eingesetzt werden (The 2015 European Association of Urology (EAU) guidelines on Urological infections). Das für die peri-prozedurale Prophylaxe verwendete Mittel sollte idealerweise nicht eines sein, das zur Behandlung von Infektionen benötigt wird. Abgesehen davon werden dieselben Resistenzmuster gegen Pefloxacin mit anderen Chinolonen geteilt, wodurch Pefloxacin nicht für den Einsatz in der peri-prozeduralen Prophylaxe geeignet ist. In Anbetracht des hohen Resistenzmusters gegen Pefloxacin, der möglichen Entwicklung von Kreuzresistenzen gegen andere Chinolone und des neu erkannten Risikos langfristiger und potenziell abschreckender Nebenwirkungen überwiegen die Risiken der Verwendung von Pefloxacin die Vorteile. Daher überwiegt das Risiko den Nutzen in dieser Indikation und die Indikation sollte gestrichen werden.

Vaginale Infektionen (AV)

Eine Störung der vaginalen mikrobiellen Gemeinschaft kann nach der Invasion eines exogenen Organismus (monoätiologische Krankheiten wie Gonorrhö oder Chlamydien) oder durch das Überwachsen einer oder mehrerer endogener kommensaler Arten (bakterielle Vaginose oder aerobe Vaginitis) auftreten. Letzterer Mechanismus erschwert die Definition der Krankheit, die Identifizierung von Krankheitserregern und die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion (Rampersaud et al 2012). Vaginale Infektionen umfassen mehrere klinische Einheiten, bei denen sich der Nutzen von (Fluor)chinolonen unterscheidet.

Bei der aeroben Vaginitis (AV) und der bakteriellen Vaginose (BV) ist die lactobacilläre Mikroflora gestört, wobei keine oder sporadisch sichtbare verbleibende lactobacilläre Morphotypen auf Mikroskopieproben von Vaginalflüssigkeit betroffener Frauen vorhanden sind. AV ist typischerweise entweder durch eine erhöhte entzündliche Reaktion oder durch markante Anzeichen einer epithelialen Atrophie oder beides gekennzeichnet (Donders et al 2015).

Streptokokken der Gruppe B (GBS), Escherichia coli und Staphylococcus aureus und Enterococcus faecalis sind die Organismen, die am häufigsten mit der Aeroben Vaginitis assoziiert werden (Rampersaud et al 2012). AV erfordert eine Behandlung auf der Grundlage mikroskopischer Befunde und eine kombinierte lokale Behandlung mit einem der folgenden Faktoren kann die besten Ergebnisse erzielen: Antibiotikum (infektiöse Komponente), Steroide (entzündliche Komponente) und/oder Östrogen (Atrophiekomponente). In Fällen, in denen Candida in der Mikroskopie oder Kultur vorhanden ist, müssen zuerst Antimykotika ausprobiert werden, um festzustellen, ob noch eine andere Behandlung erforderlich ist. Die vaginale Spülung mit Povidonjod kann eine schnelle Linderung der Symptome bewirken, bietet aber keine langfristige Heilung der Bakterienlasten. Lokale Antibiotika, die am besten geeignet sind, sind vorzugsweise nicht absorbiertes und breites Spektrum, insbesondere enterische grampositive und gramnegative Aerobes, wie Kanamycin. Letztere Kolonisationen sind häufig, aber entzündliche Infektionen selten, der Einsatz von oralen Antibiotika bei Frauen mit AV wird abgeraten (Donders et al 2015; Wang et al. 2016).

(Fluor)chinolone werden für die Behandlung der bakteriellen Vaginose nicht empfohlen, da sie keine indikationsspezifischen Krankheitserreger abdecken. (Fluor)Chinolone werden manchmal bei der Erstbehandlung schwerer und/oder komplizierter Fälle von aerober Vaginitis empfohlen (d.h. zur Kontrolle akuter Symptome in schweren Fällen wie Staphylokokken oder makulärer Streptokokken-Vaginitis). Basierend auf den Wirksamkeitsdaten, der aktuellen Behandlungsleitlinie, dem bekannten Risikoprofil von (Fluor)Chinolonen einschließlich der neu identifizierten deaktivierenden ADRs und in Übereinstimmung mit der IDWP-Empfehlung (dass der Nutzen der Verwendung von (Fluor)Chinolonen bei Vaginalinfektionen extrem begrenzt ist), vertrat die PRAC die Auffassung, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz von (Fluor)Chinolonen bei Vaginitis negativ ist.

Meningitis

In der EU ist die Indikation Meningitis nur für Pefloxacin zugelassen.

(Fluoro)chinolone wurden nicht umfassend für die Behandlung der akuten bakteriellen Meningitis untersucht, weshalb nur wenige Daten über die Verwendung von Pefloxacin bei Patienten mit Meningitis vorliegen, die es nicht erlauben, die Wirksamkeit festzustellen.

In Anbetracht der potenziell unzureichenden Abdeckung der für die Meningitis verantwortlichen Krankheitserreger durch Pefloxacin und der Risiken im Zusammenhang mit einer unsachgemäßen Behandlung der Meningitis gilt das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation als negativ und sollte daher gestrichen werden.

Infektion der Liquor cerebrospinalis

Es gibt keine verfügbaren Daten, die die Wirksamkeit in diesem klinischen Umfeld belegen. Darüber hinaus wird die Terminologie "Infektion der Rückenmarksflüssigkeit" vom PRAC aus medizinischer Sicht als falsch angesehen. Der Nutzen-Risiko-Saldo ist daher negativ und die Angabe sollte gestrichen werden.

Endokarditis

In der EU ist die Indikation Endokarditis ausschließlich für Pefloxacin zugelassen.

Infektiöse Endokarditis ist eine schwere und lebensbedrohliche Krankheit, die mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden ist. Typische Mikroorganismen, die eine infektiöse Endokarditis verursachen können, sind Viridans Streptokokken, Streptococcus bovis, HACEK-Gruppe, Staphylococcus aureus oder Enterokokken.

Nach Überprüfung der verfügbaren Daten, die hauptsächlich auf Tiermodellen basieren (Giamarellou H et al. 1989), kann die Wirksamkeit von Pefloxacin nicht nachgewiesen werden.

In Anbetracht der potenziell unzureichenden Abdeckung der für die Endokarditis verantwortlichen Krankheitserreger durch Pefloxazin und der Risiken, die mit einer unsachgemäßen Behandlung der Endokarditis verbunden sind, gilt das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis dieser Indikation als negativ.

Nosokomiale Lungenentzündung

Die schlechte antimikrobielle Aktivität von Pefloxacin zu Pseudomonas aeruginosa schließt seine Verwendung bei nosokomialer Lungenentzündung aus, bei der P. aeruginosa ein häufiger Erreger ist. Darüber hinaus ist die Aktivität von Ofloxacin gegen relevante Krankheitserreger zu gering, um den Einsatz bei nosokomialer Lungenentzündung zu rechtfertigen. Bei diesen Infektionen ist mit einem komplizierten Verlauf sowie einem hohen Anteil an resistenten Krankheitserregern zu rechnen. Das Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnis für diese Indikation wird daher als negativ eingestuft.

Externe Otitis Akute Otitis externa ist eine Cellulite der Gehörgangshaut und der Unterhaut, mit akuter Entzündung und variablem Ödem. In den meisten Fällen wird die Otitis externa durch eine bakterielle Infektion verursacht (Dibb 1991; Rosenfeld et al. 2014), aber auch andere Erreger wie Pilzinfektionen oder nicht-infektiöse dermatologische Prozesse sollten berücksichtigt werden. Im Falle einer bakteriellen Otitis externa sind die häufigsten verursachenden Krankheitserreger Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus, die häufig als polymikrobielle Infektion auftreten (Dibb 1991; Clark et al. 1997). Während die Wirksamkeit der topischen antibakteriellen Therapie in klinischen Studien bestätigt wurde, ist der Einsatz der systemischen Therapie fragwürdig (Freedman 1978; Yelland 1993; Cannon 1970) und sollte auf eine anhaltende Otitis externa oder eine lokale oder systemische Ausbreitung der Infektion beschränkt sein (Sander 2001). In Anbetracht dessen wird der gesamte Nutzen-Risiko-Saldo für diese Indikation daher als negativ angesehen.

Kategorie 4: Neufassung der Indikationen nach dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand

Die Indikationen in dieser Kategorie werden so geändert, wie sie sind:

(1) zu weit gefasst sind und zu viele medizinische Einrichtungen im Hinblick auf die wissenschaftlichen Nachweise für die Nutzen-Risiko-Bewertung von (Fluor)Chinolon im Hinblick auf die Leitlinie für die Beurteilung von Arzneimitteln zur Behandlung bakterieller Infektionen (CPMP/EWP/558/95 rev 2) und in Bezug auf die in den Kategorien 1, 2 oder 3 genannten (Unter-)Indikationen umfassen. Daher müssen diese breiten Indikationen geändert werden.

(2) Oder die Terminologie ist aus medizinischer Sicht falsch.

Tabelle 14 - Zu breite Indikationen der Kategorie 4

Indikationskopf

Infektionen der Nieren, Harnwege und Genitalien

Infektion der Harnwege

Atemwegsinfektionen

Lungenentzündung

Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

Haut- und Weichteilinfektionen

Infektionen des Genitaltraktes

Gynäkologische Infektionen

Tabelle 15 - Hinweise der Kategorie 4, die falsch formuliert sind

Anzeige

Infektion des Verdauungssystems und der Gallenwege

Infektionsprävention bei chirurgischen Eingriffen

Prophylaxe von systemischen Harnwegsinfektionen

Vorbeugung von systemischen Harnwegsinfektionen

Ciprofloxacin

Aktuelle Indikation für Ciprofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

o Harnwegsinfektion

Unkomplizierte akute Blasenentzündung

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Pyelonephritis

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Levofloxacin

Aktuelle Indikationen für Levofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen / Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Ofloxacin

Aktuelle Indikationen für Ofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Harnwegsinfektionen

o Harnwegsinfektion

o Infektionen der oberen und unteren Harnwege

o Infektionen der oberen und unteren Harnwege, kompliziert oder nicht kompliziert

o Infektionen der oberen und unteren Harnwege

o Obere und untere, akute und chronische Harnwegsinfektionen

o Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen (Zystitis und Pyelonephritis)

o Infektionen der oberen und unteren Harnwege durch Bakterien wie E. coli, K. pneumoniae, Proteus, P. aeruginosa.

Unkomplizierte akute Blasenentzündung

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Pyelonephritis

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Aktuelle Indikationen für Ofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Infektionen der unteren Harnwege

o Akute und chronische Infektionen der unteren Harnwege

Unkomplizierte akute Blasenentzündung

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Sinusitis

o Sinusitis

Akute bakterielle Sinusitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Chronische bakterielle Sinusitis

Atemwegsinfektionen

o Akute, chronische oder wiederkehrende Atemwegsinfektionen; übergeordnet - akute Otitis media, Otitis externa, Sinusitis, Pharyngitis und Laryngitis

o Akute, chronische oder wiederkehrende Atemwegsinfektionen durch Haemophilus influenzae oder andere gramnegative oder multiresistente Krankheitserreger sowie durch Staphylococcus aureus

o Infektionen der Atemwege (mit Ausnahme von Infektionen pneumokokkenbedingter oder vermuteter Art)

o Schwere Atemwegsinfektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken

o Infektionen der unteren Atemwege

Akute Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Kommunal erworbene Lungenentzündung

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Lungeninfektionen

o Lungeninfektionen[wie: akute Verschlimmerung der chronischen Bronchitis, Verschlimmerung der Mukoviszidose, nosokomiale Lungenentzündung, Lungentuberkulose durch resistente Mykobakterien, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (kleines Antituberkulosemedikament)]].

Akute Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Kommunal erworbene Lungenentzündung

Unter[Angabe][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird.

Aktuelle Indikationen für Ofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

andere antibakterielle Mittel, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Lungentuberkulose durch resistente Mykobakterien, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (kleines Anti-Tuberkulose-Medikament)

Lungenentzündung

o Lungenentzündung, insbesondere wenn sie durch sogenannte "problematische" Keime wie: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella oder Staphylococcus.

o Lungenentzündung, vor allem wenn sie durch Bakterien wie Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella oder Staphylococcus verursacht wird.

Kommunal erworbene Lungenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Bronchiale Eiterungen, wenn keine parenchymale Läsion vorliegt.

Bei chronischer Bronchitis während wiederkehrender Exazerbationen

Bronchiale Eiterungen, wenn keine parenchymale Läsion vorliegt:

Bei gefährdeten Personen (chronischer Alkoholismus, Rauchen, Personen über 65 Jahre)

Akute Exazerbationen von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

o Hals-Nasen-Ohren-Infektionen (mit Ausnahme der akuten Tonsillitis)

Akute bakterielle Sinusitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Chronische bakterielle Sinusitis

Akute Otitis media

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Chronisch eiternde Otitis media

Chronische Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

o Schwere chronische HNO-Infektionen durch gramnegative Bazillen und

Chronische bakterielle Sinusitis

Chronisch eiternde Otitis media

Aktuelle Indikationen für Ofloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

anfällige Staphylokokken

o Chronische und wiederkehrende Infektionen von Nase, Hals und Ohr, nur wenn sie durch gramnegative Krankheitserreger, einschließlich Pseudomonas, oder durch Staphylokokken verursacht werden.

o Chronische und wiederkehrende Infektionen von Ohren, Nase und Rachen, vor allem wenn sie durch gramnegative Bakterien einschließlich Pseudomonas verursacht werden, oder wenn sie durch Staphylokokken verursacht werden.

o Hals-Nasen-Ohren-Infektionen (z.B.: chronische Sinusitis, Superinfektion bei chronischer Otitis, Infektionsprophylaxe nach Innenohr-Operation)

o Chronische und rezidivierende Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

Infektionen des Genitaltraktes

o Infektionen der Genitalien

o Infektionen der Genitalien

o Schwere Infektionen des Genitaltraktes durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

Bakterielle Prostatitis, Epididymorchitis einschließlich Fälle aufgrund von anfälliger Neisseria gonorrhoeae

Harnröhrenentzündung und Zervizitis einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Gynäkologische Infektionen

o Gynäkologische Infektionen

Harnröhrenentzündung und Zervizitis einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Beckenentzündungskrankheiten, einschließlich Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Haut- und Weichteilinfektionen

o Haut- und Weichteilinfektionen

o Gramnegative Infektion von Haut und Weichgewebe

o Haut- und Weichteilinfektionen oder Trauma-Infektionen durch Mikroben wie Ε. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, P. mirabilis und P. vulgaris, Providencia, Citrobacter, P. aeruginosa, S. aureus

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Lomefloxacin

Aktuelle Indikationen für Lomefloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Harnwegsinfektionen

Einfache unkomplizierte Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Infektionen der unteren Atemwege

Akute Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis

In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Norfloxacin

Aktuelle Indikationen für Norfolxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Blasenentzündung

o Blasenentzündung

o Akute und chronische Zystitis bei Frauen

Unkomplizierte akute Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Komplizierte akute Blasenentzündung

Infektionen der unteren Harnwege

o Infektionen der unteren Harnwege

Unkomplizierte akute Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Harnröhrenentzündung einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Komplizierte akute Blasenentzündung

Harnwegsinfektionen

o Harnwegsinfektionen

o Komplizierte und unkomplizierte Infektionen der oberen und unteren Harnwege: Blasenentzündung, Pyelitis, Zystopyelitis.

o Infektionen der oberen und unteren Harnwege, einschließlich Blasenentzündung, Pyelitis und Zystopyelitis, verursacht durch norfloxazinempfindliche Bakterien.

o Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen

o Akute Harnwegsinfektionen bei Männern

o Andere Infektionen der unteren Harnwege, einschließlich Prostatainfektionen, und der oberen Harnwege mit empfindlichen Bakterien bei Erwachsenen (d.h. mit Ausnahme der unkomplizierten akuten Blasenentzündung).

o Akute (außer akuter Pyelonephritis) und chronische (außer chronisch komplizierter Pyelonephritis) Infektionen der Harnwege durch empfindliche Mikroorganismen.

o Akute und chronische Harnwegsinfektionen, unkompliziert (Blasenentzündung, Pyelitis) und kompliziert, mit Ausnahme der komplizierten Pyelonephritis, akut oder chronisch.

o Akutinfektion der unteren Harnwege bei Männern

o Akute Infektion der unteren Harnwege bei Männern

Unkomplizierte akute Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Harnröhrenentzündung einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Komplizierte Harnwegsinfektionen (außer komplizierter Pyelonephritis)

Komplizierte akute Blasenentzündung

Harnwege und damit verbundene Infektionen

o Komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische, Infektionen der oberen und unteren Harnwege. Zu diesen Infektionen gehören: Blasenentzündung, Pyelitis, chronische Prostatitis und Infektionen im Zusammenhang mit urologischen chirurgischen Eingriffen, neurogene Blase oder Nephrolithiasis (außer akute und chronisch komplizierte Pyelonephritis), die durch Bakterien verursacht werden, die auf Norfloxacin reagieren.

o Obere und untere, komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Harnwegsinfektionen. Zu diesen Infektionen gehören Zystitis, Pyelitis, chronische Prostatitis und solche.

Unkomplizierte akute Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Bakterielle Prostatitis

Epididymo-Orchitis einschließlich der Fälle, die auf eine anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Harnröhrenentzündung einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Komplizierte Harnwegsinfektionen (außer komplizierter Pyelonephritis)

Komplizierte akute Blasenentzündung

Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit urologischen Operationen, neurogener Blase oder Nephrolithiasis durch Bakterien, die anfällig für[Produktname] sind.

o Obere und untere, komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Harnwegsinfektionen. Zu diesen Infektionen gehören Zystitis, Pyelitis, Pyelozystitis, Pyelonephritis, chronische Prostatitis, Epididymitis und solche Harnwegsinfektionen, die mit der urologischen Chirurgie, der neurogenen Blase oder der Nephrolithiasis durch Bakterien, die für[Name des Produkts] anfällig sind, verbunden sind.

Medizinisch fehlerhafte Indikationen

Prophylaxe von systemischen Harnwegsinfektionen

Vorbeugung von systemischen Harnwegsinfektionen

Perioperative Prophylaxe in der invasiven urologischen Chirurgie

Pefloxacin

Aktuelle Indikationen für Pefloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Infektionen der Atemwege

o Atemwegsinfektionen

o Atemwegsinfektionen - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

o Infektion der Atemwege (akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, Exazerbation bei Mukoviszidose, nosokomiale Lungenentzündung)

Akute bakterielle Sinusitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Exazerbation der chronischen bakteriellen Sinusitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Exazerbationen von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Lungeninfektionen

o Lungeninfektionen (akut)

Akute Exazerbationen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Lungenerkrankungen

Aktuelle Indikationen für Pefloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Exazerbation der chronischen Bronchitis, Exazerbation der Mukoviszidose, nosokomiale Pneumonie)

Bronchitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

o Hals-Nasen-Ohren-Infektionen

o Hals-Nasen-Ohren-Infektion - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

o Hals-Nasen-Ohren-Infektionen (HNO) (z.B.: chronische Sinusitis, externe Otitis)

o Hals-Nasen-Ohren-Infektionen (z.B. chronische Sinusitis, maligne Otitis externa)

Akute bakterielle Sinusitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Akute Exazerbation der chronischen bakteriellen Sinusitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Harnwegsinfektionen

o Harnwegsinfektionen

o Harnwegsinfektion - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

o Harnwegsinfektionen (einschließlich Prostatitis)

o Infektionen der Harnwege (einschließlich Prostatitis)

o Harnwegsinfektionen (akute oder rezidivierende Zystitis, akute unkomplizierte Pyelonephritis)

Akute unkomplizierte Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Infektionen des Genitaltraktes

o Genitalinfektionen (chronische Prostatitis)

o Genitaltraktinfektion - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

Gonokokken-Urethritis und Zervizitis einschließlich der Fälle, die auf anfällige Neisseria gonorrhoeae zurückzuführen sind.

Bauch- und Hepatobiliäre Infektionen

o Bauchinfektionen

o Abdominale Infektionen - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

o Hepatobiliäre Infektionen

o Hepatobiliäre Infektion - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken

Hepato-biliäre Infektionen

Komplizierte intraabdominale Infektionen. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Aktuelle Indikationen für Pefloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

o Infektionen der Gallenwege

Haut- und Weichteilinfektionen

o Hautinfektionen

o Hautinfektion - schwere Infektionen durch gramnegative Bazillen und anfällige Staphylokokken.

o Haut- und Weichteilinfektionen durch Penicillin-resistente Staphylokokken

o Infektionen der Haut und des Weichgewebes durch gegen Penizillin resistente Staphylokokken

Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Rufloxacin

Aktuelle Indikationen für Rufloxacin

Zu ändernde Hinweise gemäß dem folgenden Wortlaut

Infektionen der unteren Atemwege

Akute Exazerbationen von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen einschließlich chronischer Bronchitis. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Harnwegsinfektionen

Unkomplizierte akute Blasenentzündung. In der Indikation][Name des Produkts] sollte nur verwendet werden, wenn es als unangemessen erachtet wird, antibakterielle Mittel zu verwenden, die allgemein für die Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.

Allgemeine Schlussfolgerungen

(Fluor)chinolone sind eine wichtige Klasse von Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen viele verschiedene Bakterienstämme. Nach den derzeitigen Erkenntnissen und Empfehlungen sollten sie nicht als antibakterielle Mittel der ersten Wahl verschrieben werden, außer bei bestimmten schweren Erkrankungen und in besonderen Situationen (z.B. wenn die orale Verabreichung eindeutig vorteilhaft ist und/oder die Empfindlichkeit der verursachenden Mikroorganismen festgestellt wurde). Das Risiko einer auftretenden Bakterienresistenz gegen (Fluor)chinolone sollte verringert werden, indem man sie nicht übermäßig verwendet und ihre Verwendung nur den härtesten Bedingungen vorbehält.

Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil von (Fluor)chinolonen gut charakterisiert. Die meisten Nebenwirkungen sind mild und häufig, andere selten, aber schwer; gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall).

etc.) und das zentrale Nervensystem (Schwindel, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Kopfschmerzen etc.) sind die häufigsten Reaktionen. Einige seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nachgewiesen, beschrieben und in der Produktinformation verschiedener (Fluor-)Chinolone aufgeführt. Dies sind vor allem Sehnen-, Muskel- und Gelenkerkrankungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen.

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass einige der schwerwiegenden Nebenwirkungen sehr selten dauerhaft, behindernd und möglicherweise irreversibel sein könnten.

Es wird davon ausgegangen, dass dieses spezifische Risiko eine Klassenwirkung aller (Fluor)chinolone ist, da diesen ADRs ähnliche biochemische Mechanismen zugrunde zu liegen scheinen. Für einige (Fluor-)Chinolone wurden bisher keine lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen berichtet. Es ist jedoch anzunehmen, dass diese ADRs durch einen beliebigen Wirkstoff der Gruppe der (Fluor)Chinolone verursacht werden könnten und bei ausreichender Exposition nachgewiesen werden würden.

Obwohl die Häufigkeit dieser Reaktionen angesichts des hohen Verbrauchs von (Fluor)chinolonen in der EU gering zu sein scheint, muss ihr Schweregrad bei der Bewertung von Nutzen und Risiken der Verwendung von (Fluor)chinolon in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.

Für Patienten, die an einer schweren Infektion durch einen Mikroorganismus leiden, der für diese Antibiotika anfällig ist, bleiben Fluorchinolone eine wichtige Behandlungsoption, obwohl das Gesamtrisiko bei der Verwendung dieser Arzneimittel einschließlich des Risikos der lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen besteht.

Bei leichteren Infektionen sollten Nutzen und Risiko jedoch sorgfältig abgewogen werden und andere Behandlungsmöglichkeiten sollten immer in Betracht gezogen werden. In solchen Fällen sollten Fluorchinolone als Endbehandlung bei Patienten reserviert werden, bei denen andere Therapiemöglichkeiten nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Bei leichten und/oder selbstlimitierenden Infektionen überwiegt der bescheidene Nutzen der (Fluor)chinolon-Behandlung nicht das Gesamtrisiko im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Arzneimittel, einschließlich des Risikos lang anhaltender, behindernder und potenziell irreversibler Nebenwirkungen, da eine andere Behandlung ohne dieses Risiko verwendet werden könnte oder eine antibiotische Behandlung überhaupt nicht erforderlich ist.

Diese Beschränkungen, sowohl im Rahmen der Behandlung als auch bei Streichung bestimmter Indikationen mit negativem Nutzen-Risiko-Gleichgewicht, sind eine wichtige Maßnahme, um den angemessenen Einsatz von (Fluor-)Chinolonen sicherzustellen.

Es werden wesentliche Änderungen der Produktinformationen von fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln vorgeschlagen, um diesen Schlussfolgerungen Rechnung zu tragen.

Das Nutzen-Risiko-Gleichgewicht von vier Substanzen (Piperidinsäure, Nalidixinsäure, Flumequin und Cinoxacin) gilt als negativ. Der MAH sollte geeignete wissenschaftliche Nachweise vorlegen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel in jeder Indikation nachzuweisen. Dazu sollten die MAHs die Dosierungsempfehlung begründen und die Generierung von PK/PD-Daten zur Unterstützung in Betracht ziehen. Aufgrund ihrer chemischen Struktur und des damit verbundenen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils (sehr enger Bereich der antibakteriellen Aktivität, hohe minimale Hemmkonzentrationen) ist ihr Nutzen aufgrund der aktuell verfügbaren Daten begrenzt. Es wird auch darauf hingewiesen, dass diese Substanzen in keiner klinischen Richtlinie erwähnt werden und ihr Platz im therapeutischen Rüstzeug von Harn-, Genital-, Magen-Darm-Infektionen nicht mehr gerechtfertigt ist. In Anbetracht des begrenzten Nutzens und des Gesamtrisikos im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Arzneimittel, einschließlich des Risikos lang anhaltender, behindernder und potenziell irreversibler Reaktionen, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel negativ.

**5. Risikomanagement**

5.1. Pharmakovigilanz-Aktivität

6.1.1. Detaillierte Nachverfolgung ausgewählter Spontanberichte und PSUR-Überwachung

Alle MAHs sind verpflichtet, eine detaillierte Nachverfolgung aller eingehenden spontan gemeldeten Fälle von verlängerten, potenziell irreversiblen, schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen von Fluorochinolonen durchzuführen. Von besonderer Bedeutung sind Reaktionen, die mehr als 30 Tage gedauert haben, sowie Reaktionen, die zu einer erheblichen Störung der Fähigkeit einer Person führen, normale Lebensfunktionen auszuführen. Das Follow-up sollte sich auf die Informationen über Alter und Geschlecht des Patienten, Fluorchinolon-Medikamente (Substanz, Verabreichungsweg, Indikation, Startdatum, Datum der letzten Dosis), unerwünschte Arzneimittelreaktionen (Beginn, Dauer, Intensität über die Zeit, Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten) und Risikofaktoren (frühere körperliche Aktivität, Niereninsuffizienz, neue/komitante Verwendung von Statinen oder Kortikosteroiden, feste Organtransplantation) konzentrieren. Im Hinblick auf die elektronische Übermittlung relevanter ICSRs sollten immer die folgenden Datenfelder ausgefüllt werden, wenn ausreichende Informationen vorliegen:

Schweregrad E.i.3.2d Deaktivierung / Unfähigkeit

E.i.6 Dauer der Reaktion / Ereignis

E.i.7 Ergebnis der Reaktion / Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung

Eine kumulative Überprüfung all dieser Fälle von langlebigen, deaktivierenden und potenziell irreversiblen ADRs mit besonderem Schwerpunkt auf Risikofaktoren sollte von den MAHs innerhalb von 5 Jahren durchgeführt und als Teil der PSURs für MAHs eingereicht werden, die einen PSUR gemäß der EURD-Liste einreichen müssen.

Die PSUR-Einreichungsdaten für Fluorchinolone sollten im Hinblick auf die oben genannte kumulative Überprüfung über die EURD-Liste harmonisiert werden.

5.1.1. Nicht-interventionelle Studien

Studie zur Medikamentenverwendung

Als Ergebnis des Verweisungsverfahrens werden eine Einschränkung der Indikationen, weitere Änderungen der Produktinformationen und ein DHPC empfohlen (siehe Abschnitt 6.2 unten). Mit der Durchführung dieser Maßnahmen zur Risikominimierung soll eine unnötige und unangemessene Verwendung von Fluorchinolon vermieden werden, insbesondere im Hinblick auf das Risiko einer lang anhaltenden, anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkung.

Daher ist der PRAC der Ansicht, dass die Wirksamkeit der neu eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung durch eine Medikamentenverwendungsstudie (DUS) überwacht und bewertet werden sollte, um Änderungen im Verschreibungsverhalten im ambulanten Bereich zu untersuchen. Diese Studie sollte die vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) verfügbaren Daten berücksichtigen und für ein breites Spektrum von Mitgliedstaaten repräsentativ sein.

Unter Berücksichtigung der PRAC-Kriterien für die Wirkungsforschung sowie der sehr hohen Anzahl der betroffenen Produkte und MAHs und um aussagekräftige und zuverlässige Ergebnisse über die Wirksamkeit der empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zu erzielen, ist der PRAC der Auffassung, dass die für Chinolone und Fluorchinolone vorgeschlagenen Regulierungsmaßnahmen von der Durchführung einer

unabhängige von der UKORE finanzierte Studie in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der PRAC-Strategie zur Messung der Auswirkungen von Pharmakovigilanzaktivitäten (Rev. 1) (EMA/165407/2017).

5.2. Aktivitäten zur Risikominimierung

5.2.1. Änderungen der Produktinformationen

Der PRAC vertrat die Auffassung, dass routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Aktualisierungen der Produktinformationen notwendig sind, um das Risiko lang anhaltender, unwirksamer und potenziell irreversibler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Chinolon- und Fluorochinolon-haltigen Arzneimitteln widerzuspiegeln und zu minimieren. Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung im Zusammenhang mit den lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von chinolon- und fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln wurden ebenfalls aufgenommen und andere wichtige Informationen harmonisiert.

Zu diesen Änderungen gehören Änderungen der Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8 der SmPC.

Die Packungsbeilage wurde entsprechend geändert.

5.2.2. Direkte Kommunikation der medizinischen Fachkräfte/Kommunikationsplanung

Es wird vorgeschlagen, einen DHPC an die Angehörigen der Gesundheitsberufe zu senden, um das Bewusstsein für das Risiko langfristiger, persistenter, potenziell irreversibler ADRs und der damit verbundenen Änderungen an den Produktinformationen zu schärfen.

Als Fachgebiete werden empfohlen: Allgemeinmediziner, Hals-Nasen-Ohren-Heilärzte, Internisten, Pulmonologen, Urologen, Gynäkologen, Intensivmediziner, Chirurgen, Dermatologen, Ophthalmologen, Neurologen, Orthopäden, Zahnärzte, insbesondere Parodontologen, Infektionskrankheiten-Spezialisten.

Die NCAs sollten entscheiden, welche Fachgebiete für den Erhalt der DHPC auf der Grundlage der nationalen klinischen Praxis relevant sind. Die NCAs sollten auch entscheiden, ob eine andere Spezialisierung in die oben genannte Liste aufgenommen werden soll.

6.2.4. Medienkampagne

Der PRAC kam auch zu dem Schluss, dass eine weitere Kommunikation der Ergebnisse dieser Überprüfung an relevante Gesundheitsdienstleister und Gesundheitsorganisationen, gegebenenfalls einschließlich Medienkampagnen, von den NCAs in Betracht gezogen werden könnte.

**6. Bedingung für das Anheben der Aufhängung**

Damit die Suspension für Nalidixinsäure, Flumequin, Pipemidsäure und Cinoxacin aufgehoben werden kann, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes angeben:

Der MAH sollte geeignete wissenschaftliche Nachweise vorlegen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in jeder Indikation nachzuweisen.

**7. Gründe für die Empfehlung**

Wohingegen,

Der Pharmakovigilanz-Risikobewertungsausschuss (PRAC) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, das sich aus Pharmakovigilanzdaten für Arzneimittel ergibt, die Substanzen enthalten, die mit Chinolonen und Fluorchinolonen für die systemische und inhalative Verwendung in Verbindung stehen.

Der PRAC betrachtete die Gesamtheit der für Chinolone und Fluorchinolone eingereichten Daten über langlebige, deaktivierende und potenziell irreversible ADRs. Dazu gehörten die schriftlichen Antworten der Zulassungsinhaber sowie die Ergebnisse der Konsultationen mit der Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC in einer öffentlichen Anhörung die Ansichten von Patientenorganisationen, Patienten, Familien und Pflegepersonal sowie die Ansichten von Angehörigen des Gesundheitswesens. Der PRAC prüfte auch alle Daten, die von verschiedenen Interessengruppen vor und nach der öffentlichen Anhörung vorgelegt wurden.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass einige der schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit der Verwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen verbunden sind, sehr selten dauerhaft, deaktivierend und potenziell irreversibel sein könnten und dass diese Risiken ein Klasseneffekt sind.

Die PRAC kam zu dem Schluss, dass Fluorchinolone für Patienten mit einer schweren Infektion, die für diese Antibiotika anfällig ist, trotz des sehr seltenen Risikos von lang anhaltenden, behindernden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen eine wichtige Behandlungsoption bleiben.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass im Falle einer leichteren Infektion andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden sollten. Daher sollten Fluorchinolone als Endbehandlung bei Patienten reserviert werden, bei denen andere Therapiemöglichkeiten nicht wirksam oder nicht verträglich sind.

Der PRAC kam auch zu dem Schluss, dass im Falle einer leichten und/oder selbstlimitierenden Infektion der Nutzen der Behandlung mit Chinolonen und Fluorchinolonen das Gesamtrisiko im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Arzneimittel nicht überwiegen wird, einschließlich des ernsten Risikos einer lang anhaltenden, behindernden und potenziell irreversiblen Nebenwirkung.

Infolgedessen empfahl der PRAC die Aussetzung der folgenden Chinolon-Arzneimittel, Nalidixinsäure, Piperidinsäure, Cinoxacin und Flumequin, da sie keine Indikation mit positivem Nutzen-Risiko enthalten. Um die Aussetzung aufzuheben, sollte der MAH die entsprechenden wissenschaftlichen Nachweise vorlegen, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels nachzuweisen.

Darüber hinaus empfahl der PRAC Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich der Indikation und weiterer Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit den lang anhaltenden, deaktivierenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen.

Kernelemente einer direkten Kommunikation der medizinischen Fachkräfte wurden ebenso vereinbart wie die Zeitpläne für ihre Verteilung.

In Anbetracht dessen ist der Ausschuss der Ansicht, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz der folgenden Fluorchinolon-Arzneimittel, Pefloxazin, Lomefloxazin, Ciprofloxazin, Levofloxazin, Ofloxazin, Moxifloxazin, Norfloxazin, Prulifloxazin, Rufloxazin weiterhin positiv ist, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung.

Der Ausschuss empfiehlt daher die Änderung der Bedingungen für die Zulassung von Pefloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin.

Der Ausschuss ist auch der Ansicht, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz der folgenden Chinolon-Arzneimittel, Nalidixinsäure, Piperidinsäure, Cinoxacin und Flumequin, nicht positiv ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Zulassungen für Nalidixinsäure, Piperidinsäure, Cinoxacin und Flumequin.

Die Bedingung, die zur Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wird, ist in Abschnitt 6 dieses Berichts dargelegt.

**Quellangaben / References**

Abdel-Zaher, A. O., Afify, A.-H. M., Kamel, S. M., Farghaly, H. M., El-Osely, G. M., & El-Awaad, E. A. M. (2012). Involvement of glutamate, oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in the convulsant activity of ciprofloxacin in mice. European Journal of Pharmacology, 685(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.04.007>

Adachi, J. A., Ericsson, C. D., Jiang, Z.-D., DuPont, M. W., Martinez-Sandoval, F., Knirsch, C., & DuPont, H. L. (2003). Azithromycin Found to Be Comparable to Levofloxacin for the Treatment of US Travelers with Acute Diarrhea Acquired in Mexico. Clinical Infectious Diseases, 37(9), 1165–1171. <https://doi.org/10.1086/378746>

Adikwu, M. U., Yoshikawa, Y., & Takada, K. (2004). Pharmacodynamic–pharmacokinetic profiles of metformin hydrochloride from a mucoadhesive formulation of a polysaccharide with antidiabetic property in streptozotocin-induced diabetic rat models. Biomaterials, 25(15), 3041–3048. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.09.073>

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2003). Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 9(12), 1162–1178.

Ahmed, A. I. A., van der Heijden, F. M. M. A., van den Berkmortel, H., & Kramers, K. (2011). A man who wanted to commit suicide by hanging himself: an adverse effect of ciprofloxacin. General Hospital Psychiatry, 33(1), 82.e5-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.07.002>

Ahovuo-Saloranta, A., Rautakorpi, U.-M., Borisenko, O. V., Liira, H., Williams, J. W., & Mäkelä, M. (2014). Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (2), CD000243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000243.pub3>

Alajbegovic, S., Sanders, J. W., Atherly, D. E., & Riddle, M. S. (2012). Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers’ diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews, 1, 39. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-39>

Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanfélix, J., Gosalbes, V., & Perrotta, C. (2004). Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>

Alcalá, B., Salcedo, C., de la Fuente, L., Arreaza, L., Uría, M. J., Abad, R., … de Batlle, J. (2004). Neisseria meningitidis showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53(2), 409. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh075>

Aldred, K. J., Schwanz, H. A., Li, G., McPherson, S. A., Turnbough, C. L., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2013). Overcoming Target-Mediated Quinolone Resistance in Topoisomerase IV by Introducing Metal-Ion-Independent Drug–Enzyme Interactions. ACS Chemical Biology, 8(12), 2660–2668. <https://doi.org/10.1021/cb400592n>

Al-Humadi, H. W., Al-Saigh, R. J., & Al-Humadi, A. W. (2017). Addressing the Challenges of Tuberculosis: A Brief Historical Account. Frontiers in Pharmacology, 8, 689. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00689>

Ali, A. K. (2014). Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. Annals of Epidemiology, 24(4), 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.12.009>

Almuzara, M. N., Mier, C. de, Barberis, C. M., Mattera, J., Famiglietti, A., & Vay, C. (2002). Arcanobacterium hemolyticum: identification and susceptibility to nine antimicrobial agents. Clinical Microbiology and Infection, 8(12), 828–829. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00535.x>

Ambrožová, H. (2011). Akutní infekce trávicího traktu. Interní Medicína pro Praxi, 13(7–8), 288–291.

Anglin, R. E., Garside, S. L., Tarnopolsky, M. A., Mazurek, M. F., & Rosebush, P. I. (2012). The Psychiatric Manifestations of Mitochondrial Disorders: A Case and Review of the Literature. The Journal of Clinical Psychiatry, 73(4), 506–512. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07237>

Anthonisen, N. R., Manfreda, J., Warren, C. P., Hershfield, E. S., Harding, G. K., & Nelson, N. A. (1987). Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine, 106(2), 196–204.

Antibiotic Steering Committee. (2016). Antibiotic Guidelines: Obstetric Anti-Infective Prescribing Guidelines. Salford Royal NHS Foundation Trust. Retrieved from <http://www.srft.nhs.uk/>

Arabyat, R. M., Raisch, D. W., McKoy, J. M., & Bennett, C. L. (2015). Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration’s adverse event reporting system. Expert Opinion on Drug Safety, 14(11), 1653–1660. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1085968>

Aranha, O., Zhu, L., Alhasan, S., Wood, D. P., Kuo, T. H., & Sarkar, F. H. (2002). Role of mitochondria in

Assessment report EMA/818158/2018 Page 61/80

ciprofloxacin induced apoptosis in bladder cancer cells. The Journal of Urology, 167(3), 1288–1294.

Arguedas, A., Dagan, R., Leibovitz, E., Hoberman, A., Pichichero, M., & Paris, M. (2006). A Multicenter, Open Label, Double Tympanocentesis Study of High Dose Cefdinir in Children With Acute Otitis Media at High Risk of Persistent or Recurrent Infection. The Pediatric Infectious Disease Journal, 25(3), 211. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000202138.12950.3c>

Armstrong, C. (2010). Updated Guideline on Diagnosis and Treatment of Intra-Abdominal Infections. American Family Physician, 82(6), 694.

Aslan, A., Altuntas, A., & Titiz, A. (1998). A New Dosage Regimen for Topical Application of Ciprofloxacin in the Management of Chronic Suppurative Otitis Media. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 118(6), 883–885. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70291-8](https://doi.org/10.1016/S0194-5998%2898%2970291-8)

Attia, S. M. (2008). Abatement by naringin of lomefloxacin-induced genomic instability in mice. Mutagenesis, 23(6), 515–521. <https://doi.org/10.1093/mutage/gen045>

Averbuch, D., Orasch, C., Cordonnier, C., Livermore, D. M., Mikulska, M., Viscoli, C., … Akova, M. (2013). European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica, 98(12), 1826–1835. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025>

AWMF. (2017). Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie ävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Retrieved from <http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf>

Badal S, Her YF, Maher LJ 3rd. (2015) Nonantibiotic Effects of Fluoroquinolones in Mammalian Cells. J Biol Chem. 2015 Sep 4;290(36):22287-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571980/>

Bai, Z.-L., Chen, Q., Yang, S.-D., Zhang, F., Wang, H.-Y., Yang, D.-L., & Ding, W.-Y. (2014). Toxic Effects of Levofloxacin on Rat Annulus Fibrosus Cells: An In-vitro Study. Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 20, 2205–2212. <https://doi.org/10.12659/MSM.892610>

Balfour, J. A., & Wiseman, L. R. (1999). Moxifloxacin. Drugs, 57(3), 363–373; discussion 374.

Ball, P. (1995). Epidemiology and Treatment of Chronic Bronchitis and Its Exacerbations. Chest, 108(2, Supplement), 43S–52S. <https://doi.org/10.1378/chest.108.2_Supplement.43S>

Bandi, V., Apicella, M. A., Mason, E., Murphy, T. F., Siddiqi, A., Atmar, R. L., & Greenberg, S. B. (2001). Nontypeable Haemophilus influenzae in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 164(11), 2114–2119. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.11.2104093>

Bandi, Venkata, Jakubowycz, M., Kinyon, C., Mason, E. O., Atmar, R. L., Greenberg, S. B., & Murphy, T. F. (2003). Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory viruses and non-typeable Haemophilus influenzae. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 37(1), 69–75.

Baombe, J. P., & Ford, R. (2016). BET 2: Do fluoroquinolones increase the incidence of tendinopathy? Emerg Med J, 33(7), 519–522. <https://doi.org/10.1136/emermed-2016-205965.2>

Barnhill, A. E., Brewer, M. T., & Carlson, S. A. (2012). Adverse Effects of Antimicrobials via Predictable or Idiosyncratic Inhibition of Host Mitochondrial Components. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(8), 4046–4051. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-12>

BASHH. (2011). UK national guideline for the management of Pelvic Inflammatory Disease 2011 (GC Update June 2011). British Association for Sexual Health and HIV. Retrieved from <https://www.evidence.nhs.uk/document?id=1629248&returnUrl=Search%3Fpa%3D10%26ps%3D30%26q%3Dm%2Bguidelines&q=m+guidelines>

Beek, D. van de, Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., … Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clinical Microbiology and Infection, 22, S37–S62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>

Bell, E. A. (2006). Should we be using oral fluoroquinolones for AOM? Retrieved May 18, 2017, from <http://www.healio.com/infectious-disease/news/print/infectious-disease-news/%7Bed8d495e-b444-4f7c-bab1-693a021bdfc2%7D/should-we-be-using-oral-fluoroquinolones-for-aom>

Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2014). Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th edition (8 edition). Philadelphia, PA: Saunders.

Berbari, E. F., Kanj, S. S., Kowalski, T. J., Darouiche, R. O., Widmer, A. F., Schmitt, S. K., … Osmon, D. R. (2015). 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clinical Infectious Diseases, 61(6), e26–e46. <https://doi.org/10.1093/cid/civ482>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 62/80

Bhandary, S., Karki, P., & Sinha, B. K. (2002). Malignant otitis externa: a review. Pacific Health Dialog, 9(1), 64–67.

Bhattacharya, S. K., Bhattacharya, M. K., Dutta, P., Dutta, D., De, S. P., Sikdar, S. N., … Pal, S. C. (1990). Double-blind, randomized, controlled clinical trial of norfloxacin for cholera. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34(5), 939–940. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.5.939>

Bidell, M. R., & Lodise, T. P. (2016). Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 36(6), 679–693. <https://doi.org/10.1002/phar.1761>

Biggs, W. S., & Williams, R. M. (2009). Common gynecologic infections. Primary Care, 36(1), 33–51, viii. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.10.002>

Bignell, C., Unemo, M., & European STI Guidelines Editorial Board. (2013). 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. International Journal of STD & AIDS, 24(2), 85–92. <https://doi.org/10.1177/0956462412472837>

Bleidorn, J., Gágyor, I., Kochen, M. M., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2010). Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial. BMC Medicine, 8, 30. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>

Blyth, D. M., Markelz, E., & Okulicz, J. F. (2012). Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with levofloxacin therapy. Infectious Disease Reports, 4(1). <https://doi.org/10.4081/idr.2012.e11>

Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R., Bruyère, F., Geerlings, S., Wagenlehner, F., & Wullt, B. (2017). EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology. Retrieved from <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>

Bosch, A. A. T. M., Biesbroek, G., Trzcinski, K., Sanders, E. A. M., & Bogaert, D. (2013). Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. PLOS Pathogens, 9(1), e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>

Boselli, E., Breilh, D., Rimmelé, T., Djabarouti, S., Saux, M.-C., Chassard, D., & Allaouchiche, B. (2005). Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. Critical Care Medicine, 33(1), 104–109.

Bovo R, Benatti A, Ciorba A, Libanore M, Borrelli M, Martini A. (2012) Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. Acta Otorhinolaryngol Ital. 32(6):416-9.

Boyce, T. G. (2017). Overview of Gastroenteritis. Retrieved January 26, 2018, from <http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/gastroenteritis/overview-of-gastroenteritis>

Boye, N. P., & Gaustad, P. (1991). Double-blind comparative study of ofloxacin (hoe 280) and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive lung disease. Infection, 19(7), S388–S390. <https://doi.org/10.1007/BF01715834>

Bressolle, F., Gonçalves, F., Gouby, A., & Galtier, M. (1994). Pefloxacin Clinical Pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics, 27(6), 418–446. <https://doi.org/10.2165/00003088-199427060-00003>

Budev, M. M., & Wiedemann, H. P. (2010). Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis. Retrieved May 22, 2017, from <http://www.clevelandclinicmeded.com/>

Burkhardt, O., Kohnlein, T., & Pap, T. (2004). Recurrent Tendinitis after Treatment with Two Different Fluoroquinolones.

Cantón, R., Máiz, L., Escribano, A., Olveira, C., Oliver, A., Asensio, O., … en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. (2015). Spanish consensus on the prevention and treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial infections in cystic fibrosis patients. Archivos De Bronconeumologia, 51(3), 140–150. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.021>

Carlson, P., Kontiainen, S., & Renkonen, O. V. (1994). Antimicrobial susceptibility of Arcanobacterium haemolyticum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 38(1), 142–143.

Carmignani, G., Rose, A. F. de, Olivieri, L., Salvatori, E., Rosignoli, M. T., & Dionisio, P. (2005). Prulifloxacin versus Ciprofloxacin in the Treatment of Adults with Complicated Urinary Tract Infections. Urologia Internationalis, 74(4), 326–331. <https://doi.org/10.1159/000084432>

Casparian, J., Luchi, M., Moffat, R., & Hinthorn, D. (2000). Quinolones and tendon ruptures. Southern Medical Journal, 93(5), 488–491.

Castora, F. J., Vissering, F. F., & Simpson, M. V. (1983). The effect of bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in mammalian mitochondria. Biochimica Et Biophysica Acta, 740(4), 417–427.

CDC. (2017a). CDC Yellow Book 2018: Health Information for International Travel (New to this Edition:). Oxford, New York: Oxford University Press.

CDC. (2017b). Pediatric Treatment Recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from

Assessment report EMA/818158/2018 Page 63/80

<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/outpatient-hcp/pediatric-treatment-rec.html>

Ceovic, R., & Gulin, S. J. (2015). Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. Infection and Drug Resistance, 8, 39–47. <https://doi.org/10.2147/IDR.S57540>

Chang, H.-N., Pang, J.-H. S., Chen, C. P. C., Ko, P.-C., Lin, M.-S., Tsai, W.-C., & Yang, Y.-M. (2012). The effect of aging on migration, proliferation, and collagen expression of tenocytes in response to ciprofloxacin. Journal of Orthopaedic Research, 30(5), 764–768. <https://doi.org/10.1002/jor.21576>

Chaudhuri, A., Martin, P. M., Kennedy, P. G. E., Andrew Seaton, R., Portegies, P., Bojar, M., … for the EFNS Task Force. (2008). EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. European Journal of Neurology, 15(7), 649–659. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x>

Chételat, A. A., Albertini, S., & Gocke, E. (1996). The photomutagenicity of fluoroquinolones in tests for gene mutation, chromosomal aberration, gene conversion and DNA breakage (Comet assay). Mutagenesis, 11(5), 497–504.

Chodosh, S. (1991). Use of quinolones for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. The American Journal of Medicine, 91(6), S93–S100. [https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90318-R](https://doi.org/10.1016/0002-9343%2891%2990318-R)

Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I., Brozek, J. L., Goldstein, E. J. C., Hicks, L. A., … Infectious Diseases Society of America. (2012). IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 54(8), e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>

Christiaens, T. C. M., De Meyere, M., Verschraegen, G., Peersman, W., Heytens, S., & De Maeseneer, J. M. (2002). Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. The British Journal of General Practice, 52(482), 729–734.

Chuchalin, A., Zakharova, M., Dokic, D., Tokić, M., Marschall, H.-P., & Petri, T. (2013). Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI). BMC Pulmonary Medicine, 13, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-5>

Chui, C. S. L., Wong, I. C. K., Wong, L. Y. L., & Chan, E. W. (2015). Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 70(4), 971–978. <https://doi.org/10.1093/jac/dku507>

Cogliati, S., Enriquez, J. A., & Scorrano, L. (2016). Mitochondrial Cristae: Where Beauty Meets Functionality. Trends in Biochemical Sciences, 41(3), 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.001>

Cohen, J., Powderly, W. G., & Opal, S. M. (2016). Infectious Diseases (Fourth edition). Elsevier Health Science.

Cohen, J. S. (2001). Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. The Annals of Pharmacotherapy, 35(12), 1540–1547. <https://doi.org/10.1345/aph.1Z429>

Committee on Infectious Diseases. (2006). The Use of Systemic Fluoroquinolones. Pediatrics, 118(3), 1287–1292. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1722>

Conforti, A., Chiamulera, C., Moretti, U., Colcera, S., Fumagalli, G., & Leone, R. (2007). Musculoskeletal Adverse Drug Reactions: A Review of Literature and Data from ADR Spontaneous Reporting Databases. Current Drug Safety, 2(1), 47–63. <https://doi.org/10.2174/157488607779315516>

Conforti et al. - 2007 - Musculoskeletal Adverse Drug Reactions A Review o.pdf. (n.d.).

Coonan, K. M., & Kaplan, E. L. (1994). In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. The Pediatric Infectious Disease Journal, 13(7), 630–635.

Corps, A. N., Curry, V. A., Harrall, R. L., Dutt, D., Hazleman, B. L., & Riley, G. P. (2003). Ciprofloxacin reduces the stimulation of prostaglandin E2 output by interleukin-1β in human tendon-derived cells. Rheumatology, 42(11), 1306–1310. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg372>

Corps, A. N., Harrall, R. L., Curry, V. A., Hazleman, B. L., & Riley, G. P. (2005). Contrasting effects of fluoroquinolone antibiotics on the expression of the collagenases, matrix metalloproteinases (MMP)-1 and -13, in human tendon-derived cells. Rheumatology, 44(12), 1514–1517. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei087>

Corps, Anthony N., Harrall, R. L., Curry, V. A., Fenwick, S. A., Hazleman, B. L., & Riley, G. P. (2002). Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. Arthritis and Rheumatism, 46(11), 3034–3040. <https://doi.org/10.1002/art.10617>

Costa-Rodrigues⁎, J., Martins, E., & Fernandes, M. H. (2012). Osteoclastogenic effects of fluoroquinolones on co-cultures of human osteoclast precursors and MG63 osteoblast-like cells. Bone, 50, S89–S90. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.265>

Dagan, R., Arguedas, A., & Schaad, U. B. (2004). Potential role of fluoroquinolone therapy in childhood otitis media. The Pediatric Infectious Disease Journal, 23(5), 390–398.

Assessment report EMA/818158/2018 Page 64/80

Das, S., & Mondal, S. (2012). Oral Levofloxacin-Induced Optic Neuritis Progressing in Loss of Vision. Therapeutic Drug Monitoring; New York, 34(2). Retrieved from <https://search.proquest.com/docview/954670948/564814B9F58D48C6PQ/2>

Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J. L., Bast, D. J., de Azavedo, J. C. S., Kibsey, P., … Low, D. E. (2002). Resistance to Levofloxacin and Failure of Treatment of Pneumococcal Pneumonia. New England Journal of Medicine, 346(10), 747–750. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012122>

Davies, T. A., Goldschmidt, R., Pfleger, S., Loeloff, M., Bush, K., Sahm, D. F., & Evangelista, A. (2003). Cross-resistance, relatedness and allele analysis of fluoroquinolone-resistant US clinical isolates of Streptococcus pneumoniae (1998–2000). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 52(2), 168–175. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg309>

De Bruyn, G., Hahn, S., & Borwick, A. (2000). Antibiotic treatment for travellers’ diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (3), CD002242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002242>

Dechet, A. M., Yu, P. A., Koram, N., & Painter, J. (2008). Nonfoodborne Vibrio Infections: An Important Cause of Morbidity and Mortality in the United States, 1997–2006. Clinical Infectious Diseases, 46(7), 970–976. <https://doi.org/10.1086/529148>

Del Mar, C. B. D., Paul, P. G., & Hayem, M. (1997). Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. BMJ, 314(7093), 1526. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7093.1526>

Desrosiers, M., Evans, G. A., Keith, P. K., Wright, E. D., Kaplan, A., Bouchard, J., … Witterick, I. J. (2011). Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 7, 2. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-2>

Destache, C. J., Dewan, N., O’Donohue, W. J., Campbell, J. C., & Angelillo, V. A. (1999). Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 43 Suppl A, 107–113.

Dever, L. L., Johanson, W. G., & Shashikumar, K. (2002). Antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Expert Opinion on Investigational Drugs, 11(7), 911–925. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.7.911>

Dinis, P. B., Monteiro, M. C., Martins, M. L., Silva, N., & Morais, J. G. (2004). Sinus tissue concentration of moxifloxacin after a single oral dose. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 113(2), 142–146. <https://doi.org/10.1177/000348940411300212>

Domagala, J. M. (1994). Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 33(4), 685–706.

Donders, G. G. G., Ruban, K., & Bellen, G. (2015). Selecting Anti-Microbial Treatment of Aerobic Vaginitis. Current Infectious Disease Reports, 17(5), 24. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0477-6>

Donskey, C. J. (2017). Fluoroquinolone restriction to control fluoroquinolone-resistant Clostridium difficile. The Lancet Infectious Diseases, 17(4), 353–354. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30052-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2817%2930052-X)

Douros, A., Grabowski, K., & Stahlmann, R. (2015). Safety issues and drug–drug interactions with commonly used quinolones. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 11(1), 25–39. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.970166>

Doussau de Bazignan, A., Thiessard, F., Miremont-Salamé, G., Conri, C., Haramburu, F., & Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (2006). [Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database]. La Revue De Medecine Interne, 27(6), 448–452. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.02.003>

Duarte, R., Fuhrich, D., & Ross, J. D. C. (2015). A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. International Journal of Antimicrobial Agents, 46(3), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.004>

Duewelhenke, N., Krut, O., & Eysel, P. (2007). Influence on Mitochondria and Cytotoxicity of Different Antibiotics Administered in High Concentrations on Primary Human Osteoblasts and Cell Lines. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51(1), 54–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.00729-05>

DuPont, H L, Ericsson, C. D., Mathewson, J. J., & DuPont, M. W. (1992). Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler’s diarrhea: a placebo-controlled study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 36(1), 87–91.

DuPont, Herbert L. (2009). Bacterial Diarrhea. New England Journal of Medicine, 361(16), 1560–1569. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0904162>

ECDC. (2017). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal, 15(7), n/a-n/a. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872>

Eller, J., Ede, A., Schaberg, T., Niederman, M. S., Mauch, H., & Lode, H. (1998). Infective Exacerbations of Chronic Bronchitis: Relation between Bacteriologic Etiology and Lung Function. Chest, 113(6), 1542–1548. <https://doi.org/10.1378/chest.113.6.1542>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 65/80

Endimiani, A., Brigante, G., Bettaccini, A. A., Luzzaro, F., Grossi, P., & Toniolo, A. Q. (2005). Failure of levofloxacin treatment in community-acquired pneumococcal pneumonia. BMC Infectious Diseases, 5, 106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-106>

Enzmann, H., Wiemann, C., Ahr, H.-J., & Schlüter, G. (1999). Damage to mitochondrial DNA induced by the quinolone Bay y 3118 in embryonic turkey liver1. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 425(2), 213–224. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107(99)00044-5](https://doi.org/10.1016/S0027-5107%2899%2900044-5)

Ericsson, C. D., DuPont, H. L., & Mathewson, J. J. (1997). Single Dose Ofloxacin plus Loperamide Compared with Single Dose or Three Days of Ofloxacin in the Treatment of Traveler’s Diarrhea. Journal of Travel Medicine, 4(1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1997.tb00765.x>

Esposito, S., D’Errico, G., & Montanaro, C. (1990). Oral ciprofloxacin for treatment of acute bacterial pharyngotonsillitis. Journal of Chemotherapy (Florence, Italy), 2(2), 108–112.

Etminan, M., Brophy, J. M., & Samii, A. (2014). Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy A pharmacoepidemiologic study. Neurology, 83(14), 1261–1263. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000846>

EUCAST. (2016). Proposed modification of fluoroquinolone breakpoints. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Retrieved from <http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2016/EUCAST_fluoroquinolone_breakpoint_consultation_20160508.pdf>

Evans, M. R., Northey, G., Sarvotham, T. S., Rigby, C. J., Hopkins, A. L., & Thomas, D. R. (2009). Short-Term and Medium-Term Clinical Outcomes of Quinolone-Resistant Campylobacter Infection. Clinical Infectious Diseases, 48(11), 1500–1506. <https://doi.org/10.1086/598932>

Fagon, J. Y., Chastre, J., Trouillet, J. L., Domart, Y., Dombret, M. C., Bornet, M., & Gibert, C. (1990). Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. The American Review of Respiratory Disease, 142(5), 1004–1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.5.1004>

Falagas, M. E., Kotsantis, I. K., Vouloumanou, E. K., & Rafailidis, P. I. (2009). Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of Infection, 58(2), 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.12.009>

Falck, G., Heyman, L., Gnarpe, J., & Gnarpe, H. (1994). Chlamydia pneumoniae (TWAR): a common agent in acute bronchitis. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 26(2), 179–187.

Fattal, O., Budur, K., Vaughan, A. J., & Franco, K. (2006). Review of the Literature on Major Mental Disorders in Adult Patients With Mitochondrial Diseases. Psychosomatics, 47(1), 1–7. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.1.1>

FDA. (2015). The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD), and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Food and Drug Administration.

Foy, H. M. (1993). Infections caused by Mycoplasma pneumoniae and possible carrier state in different populations of patients. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 17 Suppl 1, S37-46.

Francis, J. K., & Higgins, E. (2014). Permanent Peripheral Neuropathy: A Case Report on a Rare but Serious Debilitating Side-Effect of Fluoroquinolone Administration. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 2(3), 2324709614545225. <https://doi.org/10.1177/2324709614545225>

Freeman, C. D., Nicolau, D. P., Belliveau, P. P., & Nightingale, C. H. (1993). Lomefloxacin Clinical Pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics, 25(1), 6–19. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325010-00002>

Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., … Wingard, J. R. (2011). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 52(4), e56–e93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>

Fuso, L., Incalzi, R. A., Pistelli, R., Muzzolon, R., Valente, S., Pagliari, G., … Ciappi, G. (1995). Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. The American Journal of Medicine, 98(3), 272–277.

Gágyor, I., Bleidorn, J., Kochen, M. M., Schmiemann, G., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2015). Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ, 351, h6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6544>

Giannella, R. A. (1996). Salmonella. In S. Baron (Ed.), Medical Microbiology (4th ed.). Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8435/>

Giannarini, G., Tascini, C., & Selli, C. (2009). Prulifloxacin: clinical studies of a broad-spectrum quinolone agent.

Assessment report

EMA/818158/2018 Page 66/80

Future Microbiology, 4(1), 13–24. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.1.13>

Giordano, P., Weber, K., Gesin, G., & Kubert, J. (2007). Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. Therapeutics and Clinical Risk Management, 3(2), 309–317.

GOLD. (2014). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Retrieved from <http://goldcopd.org/>

Goldie, F. C., Brogan, A., & Boyle, J. G. (2016). Ciprofloxacin and statin interaction: a cautionary tale of rhabdomyolysis. BMJ Case Reports, 2016, bcr2016216048. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216048>

Golomb, B. A., Koslik, H. J., & Redd, A. J. (2015). Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. BMJ Case Reports, 2015, bcr2015209821. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209821>

Gonzalez, J. P., & Henwood, J. M. (1989). Pefloxacin. Drugs, 37(5), 628–668. <https://doi.org/10.2165/00003495-198937050-00003>

Gosselink, M. P., Schouten, W. R., van Lieshout, L. M. C., Hop, W. C. J., Laman, J. D., & Ruseler-van Embden, J. G. H. (2004). Eradication of pathogenic bacteria and restoration of normal pouch flora: comparison of metronidazole and ciprofloxacin in the treatment of pouchitis. Diseases of the Colon and Rectum, 47(9), 1519–1525. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0623-y>

Gotfried, M. H., Danziger, L. H., & Rodvold, K. A. (2001). Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. Chest, 119(4), 1114–1122.

Gotuzzo, E., Seas, C., Echevarría, J., Carrillo, C., Mostorino, R., & Ruiz, R. (1995). Ciprofloxacin for the Treatment of Cholera: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial of a Single Daily Dose in Peruvian Adults. Clinical Infectious Diseases, 20(6), 1485–1490. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.6.1485>

Guerrant, R. L., Van Gilder, T., Steiner, T. S., Thielman, N. M., Slutsker, L., Tauxe, R. V., … Pickering, L. K. (2001). Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. Clinical Infectious Diseases, 32(3), 331–351. <https://doi.org/10.1086/318514>

Gürbay, A., Gonthier, B., Signorini-Allibe, N., Barret, L., Favier, A., & Hıncal, F. (2006). Ciprofloxacin-induced DNA damage in primary culture of rat astrocytes and protection by Vitamin E. NeuroToxicology, 27(1), 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.05.007>

Gwaltney, J. M. (1996). Acute Community-Acquired Sinusitis. Clinical Infectious Diseases, 23(6), 1209–1223.

Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., & others. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditisThe Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal, 36(44), 3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

Hangas A, Aasumets K, Nina J. Kekäläinen, Paloheinä M, Pohjoismäki JL, Gerhold JM, Goffart S (2018). Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2, Nucleic Acids Research, 2018 Aug 31. doi: 10.1093/nar/gky793.

Hall, M. M., Finnoff, J. T., & Smith, J. (2011). Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population. PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation, 3(2), 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.003>

Harrell, R. M. (1999). Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? Southern Medical Journal, 92(6), 622–625.

Hay, P., Patel, S., & Daniels, D. (2012). UK national guideline for the management of bacterial vaginosis 2012. British Association for Sexual Health and HIV. Retrieved from <https://www.guidelinecentral.com/summaries/uk-national-guideline-for-the-management-of-bacterial-vaginosis-2012/#section-434>

Haye, R., Lingaas, E., Høivik, H. O., & Odegård, T. (1998). Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology, 17(5), 309–312.

Hayem, G., Domarle, O., Fay, M., Thuong-Guyot, M., Pocidalo, J.-J., & Carbon, C. (1996). Lack of correlation between hydrogen peroxide production and nitric oxide production by cultured rabbit articular chondrocytes treated with fluoroquinolone antimicrobial agents. Toxicology in Vitro, 10(5), 551–555. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333(96)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0887-2333%2896%2900046-X)

Health Protection Agency. (2012). Guidance for public health management of meningococcal disease.

Heck, J. E., Staneck, J. L., Cohen, M. B., Weckbach, L. S., Giannella, R. A., Hawkins, J., & Tosiello, R. (1994). Prevention of Travelers’ Diarrhea: Ciprofloxacin versus Trimethoprim/Sulfamethoxazole in Adult Volunteers Working in Latin America and the Caribbean. Journal of Travel Medicine, 1(3), 136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1994.tb00580.x>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 67/80

Hedenmalm, K., & Spigset, O. (1996). Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 37(4), 831–837. <https://doi.org/10.1093/jac/37.4.831>

Heikkinen, T., & Chonmaitree, T. (2003). Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media. Clinical Microbiology Reviews, 16(2), 230–241. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.230-241.2003>

Herwaldt, L. A. (1991). Pertussis in Adults: What Physicians Need to Know. Archives of Internal Medicine, 151(8), 1510–1512. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400080026004>

HeβLinger, B., Hellwig, B., Sester, U., Walden, J., & Berger, M. (1996). An acute psychotic disorder caused by pefloxacin: A case report. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 20(2), 343–347. [https://doi.org/10.1016/0278-5846(95)00314-2](https://doi.org/10.1016/0278-5846%2895%2900314-2)

Higgins, P. G. (1974). Viruses associated with acute respiratory infections 1961-71. The Journal of Hygiene, 72(3), 425–432.

Hill, D. R., Ericsson, C. D., Pearson, R. D., Keystone, J. S., Freedman, D. O., Kozarsky, P. E., … Infectious Diseases Society of America. (2006). The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 43(12), 1499–1539. <https://doi.org/10.1086/508782>

Höffken, G., Lorenz, J., Kern, W., Welte, T., Bauer, T., Dalhoff, K., … Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. (2009). Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany. Pneumologie (Stuttgart, Germany), 63(10), e1-68. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215037>

Holten, K. B., & Onusko, E. M. (2000). Appropriate Prescribing of Oral Beta-Lactam Antibiotics. American Family Physician, 62(3), 611–620.

Hoogkamp-Korstanje, J. A. (1987). Antibiotics in Yersinia enterocolitica infections. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 20(1), 123–131.

Hoogkamp-Korstanje, J. A. (1997). In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 40(3), 427–431. <https://doi.org/10.1093/jac/40.3.427>

Hooper, D. (2000). Quinolones. In G. L. Mandell, R. G. Douglas, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases (5th edition, pp. 404–423). Philadelphia: Churchill Livingstone.

Hooton, T. M. (2001). Recurrent urinary tract infection in women. International Journal of Antimicrobial Agents, 17(4), 259–268. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579%2800%2900350-2)

Horn, J. R., & Hansten, P. D. (2016). Fluoroquinolones and steroids. Pharmacy Times, 82(4). Retrieved from <https://iths.pure.elsevier.com/en/publications/fluoroquinolones-and-steroids-an-achilles-heel-interaction>

Horner, P. J., Blee, K., Falk, L., Meijden, W. van der, & Moi, H. (2016). 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. International Journal of STD & AIDS, 27(11), 928–937. <https://doi.org/10.1177/0956462416648585>

Ilgin, S., Can, O. D., Atli, O., Ucel, U. I., Sener, E., & Guven, I. (2015). Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. Toxicology Mechanisms and Methods, 25(5), 374–381. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1026008>

Ip, S., Fu, L., Balk, E., Chew, P., DeVine, D., & Lau, J. (2005). Update on Acute Bacterial Rhinosinusitis. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Retrieved from <https://archive.ahrq.gov/clinic/epcsums/rhinoupsum.htm>

Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., Unemo, M., Tiplica, G. S., Potočnik, M., … Patel, R. (2014). 2014 European guideline on the management of syphilis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 28(12), 1581–1593. <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>

Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1997). Small-Vessel Vasculitis. New England Journal of Medicine, 337(21), 1512–1523. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372106>

Jensen, J. S., Cusini, M., Gomberg, M., & Moi, H. (2016). 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 30(10), 1650–1656. <https://doi.org/10.1111/jdv.13849>

Jensen, Jørgen Skov, & Bradshaw, C. (2015). Management of Mycoplasma genitalium infections – can we hit a moving target? BMC Infectious Diseases, 15. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1041-6>

Jernberg, E., Moghaddam, A., & Moi, H. (2008). Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study. International Journal of STD & AIDS, 19(10), 676–679. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.008038>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 68/80

Johnson, P. C., Ericsson, C. D., Morgan, D. R., Dupont, H. L., & Cabada, F. J. (1986). Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of traveler’s diarrhea with norfloxacin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 30(5), 671–674.

Jonsson, J. S., Sigurdsson, J. A., Kristinsson, K. G., Guthnadóttir, M., & Magnusson, S. (1997). Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? Scandinavian Journal of Primary Health Care, 15(3), 156–160.

Jorgensen, C., Anaya, J. M., Didry, C., Canovas, F., Serre, I., Baldet, P., … Sany, J. (1991). Arthropathies et tendinopathie achilléenne induites par la péfloxacine : a propos d’une observation. Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, 58(9), 623–625.

Jorgensen, J. H., Crawford, S. A., & Fiebelkorn, K. R. (2005). Susceptibility of Neisseria meningitidis to 16 Antimicrobial Agents and Characterization of Resistance Mechanisms Affecting Some Agents. Journal of Clinical Microbiology, 43(7), 3162–3171. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3162-3171.2005>

Jung, E. Y., Kim, D. W., Lee, D. W., Cho, H. S., Chang, S.-H., & Park, D. J. (2007). Vibrio vulnificus peritonitis after eating raw sea fish in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Nephrology Dialysis Transplantation, 22(5), 1487–1487. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl736>

Kain, K. C., & Kelly, M. T. (1989). Clinical features, epidemiology, and treatment of Plesiomonas shigelloides diarrhea. Journal of Clinical Microbiology, 27(5), 998–1001.

Kaleagasioglu, F., & Olcay, E. (2012). Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. The Tohoku Journal Of Experimental Medicine, 226(4), 251–258.

Kalghatgi, S., Spina, C. S., Costello, J. C., Liesa, M., Morones-Ramirez, J. R., Slomovic, S., … Collins, J. J. (2013). Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells. Science Translational Medicine, 5(192), 192ra85. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006055>

Kandasamy, A., & Srinath, D. (2012). Levofloxacin-induced acute anxiety and insomnia. Journal of Neurosciences in Rural Practice, 3(2), 212. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.98256>

Kaplan, A. (2013). Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis: Clinical summary. Canadian Family Physician, 59(12), 1275–1281.

Karageorgopoulos, D. E., Giannopoulou, K. P., Grammatikos, A. P., Dimopoulos, G., & Falagas, M. E. (2008). Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Canadian Medical Association Journal, 178(7), 845–854. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071157>

Kato, M., Takada, S., Kashida, Y., & Nomura, M. (1995). Histological Examination on Achilles Tendon Lesions Induced by Quinolone Antibacterial Agents in Juvenile Rats. Toxicologic Pathology, 23(3), 385–392. <https://doi.org/10.1177/019262339502300315>

Kaur, K., Fayad, R., Saxena, A., Frizzell, N., Chanda, A., Das, S., … Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. (2016). Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. The Journal of Community and Supportive Oncology, 14(2), 54–65. <https://doi.org/10.12788/jcso.0167>

Kaysin, A., & Viera, A. J. (2016). Community-acquired pneumonia in adults: Diagnosis and management. American Family Physician, 94(9), 698–706.

Khaliq, Y., & Zhanel, G. G. (2003). Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature. Clinical Infectious Diseases, 1404–1410. <https://doi.org/10.1086/375078>

Khaliq, Y., & Zhanel, G. G. (2005). Musculoskeletal Injury Associated with Fluoroquinolone Antibiotics. Clinics in Plastic Surgery, 32(4), 495–502. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2005.05.004>

Khan, A. M., Faruque, A. S. G., Hossain, M. S., Sattar, S., Fuchs, G. J., & Salam, M. A. (2004). Plesiomonas shigelloides-associated diarrhoea in Bangladeshi children: a hospital-based surveillance study. Journal of Tropical Pediatrics, 50(6), 354–356. <https://doi.org/10.1093/tropej/50.6.354>

Khan, W. A., Begum, M., Salam, M. A., Bardhan, P. K., Islam, M. R., & Mahalanabis, D. (1995). Comparative trial of five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 89(1), 103–106. [https://doi.org/10.1016/0035-9203(95)90675-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203%2895%2990675-4)

King, A., & Phillips, I. (1986). The comparative in-vitro activity of eight newer quinolones and nalidixic acid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 18(Supplement\_D), 1–20. <https://doi.org/10.1093/jac/18.Supplement_D.1>

Klastersky, J. (2004). Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. Clinical Infectious Diseases, 39(Supplement\_1), S32–S37. <https://doi.org/10.1086/383050>

Knottnerus, B. J., Grigoryan, L., Geerlings, S. E., Charante, M. van, P, E., Verheij, T. J. M., … ter Riet, G. (2012). Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: Network meta-analysis of randomized trials. Family Practice, 29(6), 659–670. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms029>

Koizumi, F., Ohnishi, A., Takemura, H., Okubo, S., Kagami, T., & Tanaka, T. (1994). Effective monitoring of concentrations of ofloxacin in saliva of patients with chronic respiratory tract infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 38(5), 1140–1143.

Korean Society for Chemotherapy. (2014). Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea. Infection & Chemotherapy, 46(2), 125–138. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.2.125>

Kozieł, R., Zabłocki, K., & Duszyński, J. (2006). Calcium Signals Are Affected by Ciprofloxacin as a Consequence of Reduction of Mitochondrial DNA Content in Jurkat Cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 50(5), 1664–1671. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1664-1671.2006>

Kuo, C.-H., Dai, Z.-K., Wu, J.-R., Hsieh, T.-J., Hung, C.-H., & Hsu, J.-H. (2009). Septic arthritis as the initial manifestation of fatal Vibrio vulnificus septicemia in a patient with thalassemia and iron overload. Pediatric Blood & Cancer, 53(6), 1156–1158. <https://doi.org/10.1002/pbc.22176>

Kuschner, R. A., Trofa, A. F., Thomas, R. J., Hoge, C. W., Pitarangsi, C., Amato, S., … Taylor, D. N. (1995). Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 21(3), 536–541.

Lai, C.-H., Hwang, C.-K., Chin, C., Lin, H.-H., Wong, W.-W., & Liu, C.-Y. (2006). Severe watery diarrhoea and bacteraemia caused by Vibrio fluvialis. Journal of Infection, 52(3), e95–e98. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.023>

Lanjouw, E., Ouburg, S., de Vries, H. J., Stary, A., Radcliffe, K., & Unemo, M. (2016). 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD & AIDS, 27(5), 333–348. <https://doi.org/10.1177/0956462415618837>

Laurenzi, G. A., Potter, R. T., & Kass, E. H. (1961). Bacteriologic Flora of the Lower Respiratory Tract. New England Journal of Medicine, 265(26), 1273–1278. <https://doi.org/10.1056/NEJM196112282652601>

Lautenschlager, S., Kemp, M., Christensen, J. J., Mayans, M. V., & Moi, H. (2017). 2017 European guideline for the management of chancroid. International Journal of STD & AIDS, 28(4), 324–329. <https://doi.org/10.1177/0956462416687913>

Lawrence, J. W., Claire, D. C., Weissig, V., & Rowe, T. C. (1996). Delayed cytotoxicity and cleavage of mitochondrial DNA in ciprofloxacin-treated mammalian cells. Molecular Pharmacology, 50(5), 1178–1188.

Lawrence, J. W., Darkin-Rattray, S., Xie, F., Neims, A. H., & Rowe, T. C. (1993). 4-Quinolones cause a selective loss of mitochondrial DNA from mouse L1210 leukemia cells. Journal of Cellular Biochemistry, 51(2), 165–174. <https://doi.org/10.1002/jcb.240510208>

Leclercq, A., Martin, L., Vergnes, M. L., Ounnoughene, N., Laran, J.-F., Giraud, P., & Carniel, E. (2005). Fatal Yersinia enterocolitica biotype 4 serovar O:3 sepsis after red blood cell transfusion. Transfusion, 45(5), 814–818. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2005.04363.x>

Lee, J. K., Lee, S., Hong, S. K., Byun, S.-S., & Lee, S. E. (2016). Clinical importance of the antibiotic regimen in transrectal ultrasound-guided biopsy: quinolone versus cephalosporin. BMC Urology, 16, 51. <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0169-z>

Lee, J. Y., Park, J. S., Oh, S. H., Kim, H. R., Lee, J. N., & Shin, J. H. (2008). Acute infectious peritonitis caused by Vibrio fluvialis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 62(2), 216–218. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.012>

Leibovitz, E. (2006). The use of fluoroquinolones in children. Current Opinion in Pediatrics, 18(1), 64. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000192520.48411.fa>

Leibovitz, E., Piglansky, L., Raiz, S., Greenberg, D., Hamed, K. A., Ledeine, J.-M., … Dagan, R. (2003). Bacteriologic and clinical efficacy of oral gatifloxacin for the treatment of recurrent/nonresponsive acute otitis media: an open label, noncomparative, double tympanocentesis study. The Pediatric Infectious Disease Journal, 22(11), 943. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095468.89866.14>

Leone, R., Venegoni, M., Motola, D., Moretti, U., Piazzetta, V., Cocci, A., … Conforti, A. (2003). Adverse Drug Reactions Related to the Use of Fluoroquinolone Antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three italian regions. Drug Safety, 26(2), 109–120. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326020-00004>

Lewis, T., & Cook, J. (2014). Fluoroquinolones and Tendinopathy: A Guide for Athletes and Sports Clinicians and a Systematic Review of the Literature. Journal of Athletic Training, 49(3), 422–427. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-49.2.09>

Li, Q., Peng, S., Sheng, Z., & Wang, Y. (2010). Ofloxacin induces oxidative damage to joint chondrocytes of juvenile rabbits: Excessive production of reactive oxygen species, lipid peroxidation and DNA damage. European Journal of Pharmacology, 626(2), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.09.044>

Li, X. C., Xiang, Z. Y., Xu, X. M., Yan, W. H., & Ma, J. M. (2009). Endophthalmitis Caused by Vibrio alginolyticus. Journal of Clinical Microbiology, 47(10), 3379–3381. <https://doi.org/10.1128/JCM.00722-09>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 70/80

Lichtenberger, P., & Hooton, T. M. (2011). Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents, 38, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.005>

Lieberthal, A. S., Carroll, A. E., Chonmaitree, T., Ganiats, T. G., Hoberman, A., Jackson, M. A., … Tunkel, D. E. (2013). The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics, 131(3), e964–e999. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>

Li–min, L., & Min–ming, D. (2008). Management of Otitis Media with Effusion. Journal of Otology, 3(2), 68–75. [https://doi.org/10.1016/S1672-2930(08)50017-1](https://doi.org/10.1016/S1672-2930%2808%2950017-1)

Lindhusen-Lindhé et al. (2012). Eurosurveillance - Imported laryngeal and cutaneous diphtheria in tourists returning from western Africa to Sweden, March 2012. Retrieved September 19, 2017, from <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20189>

Little, P., Moore, M. V., Turner, S., Rumsby, K., Warner, G., Lowes, J. A., … Mullee, M. (2010). Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. BMJ, 340, c199. <https://doi.org/10.1136/bmj.c199>

Lonati, D., Zancan, A., Pasi, A., Schreiber, A., Giampreti, A., Pignatti, P., … Martinetti, M. (2014). SJS/TEN Overlap Associated with Lomefloxacin: Case Report and Molecular Typing Studies. Dermatology; Basel, 229(4), 319–323. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1159/000365188](https://doi.org/http%3A/dx.doi.org/10.1159/000365188)

Lowes, D. A., Wallace, C., Murphy, M. P., Webster, N. R., & Galley, H. F. (2009). The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells. Free Radical Research, 43(4), 323–328. <https://doi.org/10.1080/10715760902736275>

Lübbert, C., Wiegand, J., & Karlas, T. (2014). Therapy of Liver Abscesses. Viszeralmedizin, 30(5), 334–341. <https://doi.org/10.1159/000366579>

Macfadyen, C. A., Acuin, J. M., & Gamble, C. (2006). Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (1), CD005608. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005608>

Macfarlane, J., Prewett, J., Guion, A., Winte, J. H., & Woodhead, M. A. (1994). Community acquired lower respiratory tract infection Bacterial infection not uncommon. BMJ, 308(6938), 1239. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6938.1239>

Macfarlane, J. T., Macfarlane, R. M., Rose, D. H., Colville, A., & Guion, A. (1993). Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. The Lancet, 341(8844), 511–514. [https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90275-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736%2893%2990275-L)

Maher, M. (2016, December 20). Malignant otitis externa. Retrieved January 16, 2018, from <http://www.clinicaladvisor.com/hospital-medicine/malignant-otitis-externa/article/600408/>

Mandel, E. M., & Casselbrant, M. L. (2004). Antibiotics for otitis media with effusion. Minerva Pediatrica, 56(5), 481–495.

Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., … Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases, 44(Supplement\_2), S27–S72. <https://doi.org/10.1086/511159>

Mandell, L., & Tillotson, G. (2002). Safety of fluoroquinolones: An update. The Canadian Journal of Infectious Diseases, 13(1), 54–61.

Manhart, L. E., Broad, J. M., & Golden, M. R. (2011). Mycoplasma genitalium: should we treat and how? Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 53 Suppl 3, S129-142. <https://doi.org/10.1093/cid/cir702>

Margolis et al. (2010). The ecology of nasal colonization of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Staphylococcus aureus: the role of competition and interactions with host’s immune response. Retrieved September 19, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844402/>

Marom, T., Nokso-Koivisto, J., & Chonmaitree, T. (2012). Viral–Bacterial Interactions in Acute Otitis Media. Current Allergy and Asthma Reports, 12(6), 551–558. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0303-2>

Martin, S. J., & Zeigler, D. G. (2004). The use of fluoroquinolones in the treatment of skin infections. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 5(2), 237–246. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.2.237>

Martinez-Taboada, M., Victor M., Blanco, M., Ricardo, Garcia-Fuentes, M., Miguel, & Rodriguez-Valverde, M., Vicente. (1997). Clinical Features and Outcome of 95 Patients With Hypersensitivity Vasculitis. The American Journal of Medicine, 102(2), 186–191. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00405-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343%2896%2900405-6)

Matkovic, Z., & Miravitlles, M. (2013). Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respiratory Medicine, 107(1), 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.024>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 71/80

Mattila, L., Peltola, H., Siitonen, A., Kyrönseppä, H., Simula, I., & Kataja, M. (1993). Short-Term Treatment of Traveler’s Diarrhea with Norfloxacin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study During Two Seasons. Clinical Infectious Diseases, 17(4), 779–782. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.4.779>

Maunz, G., Conzett, T., & Zimmerli, W. (2009). Cutaneous vasculitis associated with fluoroquinolones. Infection, 37(5), 466–468. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8437-4>

McGarvey, W. C., Singh, D., & Trevino, S. G. (1996). Partial Achilles tendon ruptures associated with fluoroquinolone antibiotics: a case report and literature review. Foot & Ankle International, 17(8), 496–498. <https://doi.org/10.1177/107110079601700811>

Mehta, M., Sharma, J., & Bhardwaj, S. (2016). Susceptibility of Urinary Tract Bacteria to Newer Antimicrobial Drugs. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 4(1), 22–24. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.020>

Menichetti, F., & Sganga, G. (2009). Definition and classification of intra-abdominal infections. Journal of Chemotherapy, 21 Suppl 1, 3–4. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.Supplement-1.3>

Menon, A., Pettinari, L., Martinelli, C., Colombo, G., Portinaro, N., Dalle-Donne, I., … Gagliano, N. (2013). New insights in extracellular matrix remodeling and collagen turnover related pathways in cultured human tenocytes after ciprofloxacin administration. Muscles, Ligaments and Tendons Journal, 3(3), 122–131.

Mensa, J., & Trilla, A. (2006). Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. Clinical Microbiology and Infection, 12, 42–54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01396.x>

Michalak, K., Sobolewska-Włodarczyk, A., Włodarczyk, M., Sobolewska, J., Woźniak, P., & Sobolewski, B. (2017). Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017. [https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2017/8023935](https://doi.org/https%3A/doi.org/10.1155/2017/8023935)

Migliori, G. B., Zellweger, J. P., Abubakar, I., Ibraim, E., Caminero, J. A., De Vries, G., … Manissero, D. (2012). European Union Standards for Tuberculosis Care. The European Respiratory Journal, 39(4), 807–819. <https://doi.org/10.1183/09031936.00203811>

Miravitlles, M. (2007). Moxifloxacin in the management of exacerbations of chronic bronchitis and COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2(3), 191–204.

Mittal, R., Lisi, C. V., Gerring, R., Mittal, J., Mathee, K., Narasimhan, G., … Liu, X.-Z. (2015). Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. Journal of Medical Microbiology, 64(Pt 10), 1103–1116. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000155>

Mittal, S. O., Machado, D. G., & Jabbari, B. (2012). Orofacial Dyskinesia After Moxifloxacin Treatment—a Case With Normal Hepatorenal Function and Review of Literature. Clinical Neuropharmacology, 35(6), 292–294. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31826ba0eb>

Mobbs, K. J., van Saene, H. K. F., Sunderland, D., & Davies, P. D. O. (1999). Oropharyngeal Gram-negative bacillary carriage in chronic obstructive pulmonary disease: relation to severity of disease. Respiratory Medicine, 93(8), 540–545. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111(99)90152-X](https://doi.org/10.1016/S0954-6111%2899%2990152-X)

Mont, M. A., Mathur, S. K., Frondoza, C. G., & Hungerford, D. S. (1996). The effects of ciprofloxacin on human chondrocytes in cell culture. Infection, 24(2), 151–155.

Moore, A. R., & O’Keeffe, S. T. (1999). Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly. Drugs & Aging, 15(1), 15–28. <https://doi.org/10.2165/00002512-199915010-00002>

Morgado, B., Madeira, C., Pinto, J., & Pestana, J. (n.d.). Leukocytoclastic Vasculitis with Systemic Involvement Associated with Ciprofloxacin Therapy: Case Report and Review of the Literature. Cureus, 8(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.900>

Morris, P. (2012). Chronic suppurative otitis media. BMJ Clinical Evidence, 2012. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412293/>

Mosler, P. (2011). Management of Acute Cholangitis. Gastroenterology & Hepatology, 7(2), 121–123.

Murray, T. S., & Baltimore, R. S. (2007). Pediatric Uses of Fluoroquinolone Antibiotics. Pediatric Annals, 36(6), 336–342. <https://doi.org/10.3928/0090-4481-20070601-09>

Mustafa, M., B Yanggau, B., Lasimbang, H., & Musawwir, R. (2014). Pelvic Inflammatory Disease: Current notions. International Journal of Pharmaceutical Science Invention, 03, 39–42. <https://doi.org/10.9790/6718-03083942>

Naber, K. G. (1992). Lomefloxacin versus norfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents, 2(1), 33–37. [https://doi.org/10.1016/0924-8579(92)90025-M](https://doi.org/10.1016/0924-8579%2892%2990025-M)

Naber, K. G. (2002). Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. International Journal of Antimicrobial Agents, 20(1), 18–27. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00067-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579%2802%2900067-5)

Assessment report EMA/818158/2018 Page 72/80

Naber, K. G., Bergman, B., Bishop, M. C., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Lobel, B., … Selvaggi, F. P. (2001). EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections1. European Urology, 40(5), 576–588. <https://doi.org/10.1159/000049840>

Naheed, A., Kalluri, P., Talukder, K. A., Faruque, A. S. G., Khatun, F., Nair, G. B., … Breiman, R. F. (2004). Fluoroquinolone-resistant Shigella dysenteriae type 1 in northeastern Bangladesh. The Lancet Infectious Diseases, 4(10), 607–608. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01143-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2804%2901143-0)

Newton, J. M., & Surawicz, C. M. (2010). Infectious Gastroenteritis and Colitis. In Diarrhea (pp. 33–59). Humana Press, Totowa, NJ. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-183-7_2>

Ng, W.-F., & Naughton, M. (2007). Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a case report. Journal of Medical Case Reports, 1(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-55>

Ngo, C. C., Massa, H. M., Thornton, R. B., & Cripps, A. W. (2016). Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. PLoS ONE, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150949>

NICE. (2014). Pneumonia in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

NICE. (2015). Clostridium difficile infection: risk with broad-spectrum antibiotics. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/advice/esmpb1/chapter/Key-points-from-the-evidence>

NICE. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease in adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Nicolle, L. E. (2005). Complicated Urinary Tract Infection in Adults. <https://doi.org/10.1155/2005/385768>

Nicolle, L. E., Harding, G. K., Thompson, M., Kennedy, J., Urias, B., & Ronald, A. R. (1989). Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33(7), 1032–1035. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.7.1032>

Niyogi, S. K. (2005). Shigellosis. Journal of Microbiology, 43(2), 133–143.

Noel, G. J., Blumer, J. L., Pichichero, M. E., Hedrick, J. A., Schwartz, R. H., Balis, D. A., … Arguedas, A. (2008). A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media. The Pediatric Infectious Disease Journal, 27(6), 483–489. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318168d2cb>

Nordmann, P., & Jarlier, V. (1990). Serum pharmacokinetics and in vitro antibacterial activity of pefloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin [in French]. Presse Medicale (Paris, France: 1983), 19(28), 1321–1325.

Nouira, S., Marghli, S., Belghith, M., Besbes, L., Elatrous, S., & Abroug, F. (2001). Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet (London, England), 358(9298), 2020–2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2801%2907097-0)

Nwokolo, N. C., Dragovic, B., Patel, S., Tong, C. W., Barker, G., & Radcliffe, K. (2016). 2015 UK national guideline for the management of infection with Chlamydia trachomatis. International Journal of STD & AIDS, 27(4), 251–267. <https://doi.org/10.1177/0956462415615443>

Obaji, A., & Sethi, S. (2001). Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? Drugs & Aging, 18(1), 1–11.

Obeso, S., Rodrigo, J. P., Sánchez, R., López, F., Díaz, J. P., & Suárez, C. (2010). Antibiotic prophylaxis in otolaryngologic surgery. Acta Otorrinolaringologica Espanola, 61(1), 54–68. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2008.12.006>

Ohyama, M., Furuta, S., Ueno, K., Katsuda, K., Nobori, T., Kiyota, R., & Miyazaki, Y. (1999). Ofloxacin Otic Solution in Patients With Otitis Media: An Analysis of Drug Concentrations. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 125(3), 337. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.3.337>

Okamura, I., Nakamura, Y., Katsurada, Y., Sato, K., Ikeda, T., & Kimura, F. (2016). Successful Corticosteroid Treatment for Purpura Fulminans Associated with Quinolone. Internal Medicine, 55(20), 3047–3051.

O-Lee, T., Stewart, C. E., Seery, L., & Church, C. A. (2005). Fluoroquinolone-Induced Arthralgia and Myalgia in the Treatment of Sinusitis. American Journal of Rhinology, 19(4), 395–399.

Oliphant, C. M., & Green, G. M. (2002). Quinolones: a comprehensive review. American Family Physician, 65(3), 455–464.

Onwuezobe, I. A., Oshun, P. O., & Odigwe, C. C. (2012). Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11, CD001167. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001167.pub2>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 73/80

Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., … Wilson, W. R. (2013). Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 56(1), e1–e25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>

Ottoline, A. C. X., Tomita, S., Marques, M. da P. C., Felix, F., Ferraiolo, P. N., & Laurindo, R. S. S. (2013). Antibiotic prophylaxis in otolaryngologic surgery. International Archives of Otorhinolaryngology, 17(1), 85–91. <https://doi.org/10.7162/S1809-97772013000100015>

Ouédraogo, G., Morlière, P., Santus, R., Miranda, M. A., & Castell, J. V. (2000). Damage to mitochondria of cultured human skin fibroblasts photosensitized by fluoroquinolones. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 58(1), 20–25. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344(00)00101-9](https://doi.org/10.1016/S1011-1344%2800%2900101-9)

Pace, J. L., & Gatt, P. (1989). Fatal vasculitis associated with ofloxacin. BMJ : British Medical Journal, 299(6700), 658.

Palla, A., Khan, R., Gilani, A., & Marra, F. (2012). Over prescription of antibiotics for adult pharyngitis is prevalent in developing countries but can be reduced using McIsaac modification of Centor scores: a cross-sectional study. BMC Pulmonary Medicine. Retrieved from <http://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_bbs/151>

Pareyson, D., Piscosquito, G., Moroni, I., Salsano, E., & Zeviani, M. (2013). Peripheral neuropathy in mitochondrial disorders. The Lancet Neurology, 12(10), 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70158-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2813%2970158-3)

Patel, A., & Wilson, R. (2006). Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 1(3), 243–250.

Pelucchi, C., Grigoryan, L., Galeone, C., Esposito, S., Huovinen, P., Little, P., & Verheij, T. (2012). Guideline for the management of acute sore throat. Clinical Microbiology and Infection, 18 Suppl 1, 1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>

Perry, C. M., Barman Balfour, J. A., & Lamb, H. M. (1999). Gatifloxacin. Drugs, 58(4), 683-696; discussion 697-698.

Petersen, A. M., Mirsepasi, H., Halkjær, S. I., Mortensen, E. M., Nordgaard-Lassen, I., & Krogfelt, K. A. (2014). Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. Journal of Crohn’s and Colitis, 8(11), 1498–1505. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.001>

Petersen, W., & Laprell, H. (1998). The “insidious” rupture of the achilles tendon after ciprofloxacin induced tendinopathy. A case report. Der Unfallchirurg, 101(9), 731–734. <https://doi.org/10.1007/s001130050330>

Petruccelli, B. P., Murphy, G. S., Sanchez, J. L., Walz, S., DeFraites, R., Gelnett, J., … Taylor, D. N. (1992). Treatment of traveler’s diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. The Journal of Infectious Diseases, 165(3), 557–560.

Pfau, A., & Sacks, T. G. (1989). Effective Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections in Premenopausal Women by Postcoital Administration of Cephalexin. The Journal of Urology, 142(5), 1276–1278. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39055-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347%2817%2939055-9)

Pierfitte, C., & Royer, R. J. (1996). Tendon disorders with fluoroquinolones. Therapie, 51(4), 419–420.

Polverino, E., Goeminne, P. C., McDonnell, M. J., Aliberti, S., Marshall, S. E., Loebinger, M. R., … Chalmers, J. D. (2017). European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. The European Respiratory Journal, 50(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>

Pouzaud, F., Bernard-Beaubois, K., Thevenin, M., Warnet, J.-M., Hayem, G., & Rat, P. (2004). In Vitro Discrimination of Fluoroquinolones Toxicity on Tendon Cells: Involvement of Oxidative Stress. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 308(1), 394–402. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057984>

Public Health Agency of Canada. (2015). Statement on travellers’ diarrhea. Ottawa: Public Health Agency of Canada.

Qureishi, A., Lee, Y., Belfield, K., Birchall, J. P., & Daniel, M. (2014). Update on otitis media - prevention and treatment. Infection and Drug Resistance, 7, 15–24. <https://doi.org/10.2147/IDR.S39637>

Rademaker, C. M., Hoepelman, I. M., Wolfhagen, M. J., Beumer, H., Rozenberg-Arska, M., & Verhoef, J. (1989). Results of a double-blind placebo-controlled study using ciprofloxacin for prevention of travelers’ diarrhea. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology, 8(8), 690–694.

Ramakrishnan, K., & Scheid, D. C. (2005). Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. American Family Physician, 71(5), 933–942.

Rampersaud, R., Randis, T. M., & Ratner, A. J. (2012). Microbiota of the upper and lower genital tract. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 17(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.006>

Ramphal, R. (2004). Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. Clinical Infectious Diseases, 39(Supplement\_1), S25–S31. <https://doi.org/10.1086/383048>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 74/80

Rawi, S. (2011). Effect of Ciprofloxacin and Levofloxacin on some Oxidative Stress Parameters in Brain Regions of Male Albino Rats. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 5(16), 1888–1897. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.417>

Reveiz, L., & Cardona, A. F. (2015). Antibiotics for acute laryngitis in adults. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004783.pub5>

Richard, G., Klimberg, I., Fowler, C., Callery-D’Amico, S., & Kim, S. (1998). Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology, 52(1), 51–55. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00160-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295%2898%2900160-5)

Riddle, M. S., DuPont, H. L., & Connor, B. A. (2016). ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. The American Journal of Gastroenterology, 111(5), 602. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.126>

Riesbeck, K., Bredberg, A., & Forsgren, A. (1990). Ciprofloxacin does not inhibit mitochondrial functions but other antibiotics do. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34(1), 167–169.

Rimawi, B. H., & Rimawi, R. H. (2013). Gynecological Infections in Immunocompromised Hosts. In M. T. Mascellino (Ed.), Bacterial and Mycotic Infections in Immunocompromised Hosts: Clinical and Microbiological Aspects. OMICS International. Retrieved from <https://www.esciencecentral.org/ebooks/ebookdetail/bacterial-and-mycotic-infections-in-immunocompromised-hosts-clinical-and-microbiological-aspects>

Riordan, T. (2007). Human infection with Fusobacterium necrophorum (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre’s syndrome. Clinical Microbiology Reviews, 20(4), 622–659. <https://doi.org/10.1128/CMR.00011-07>

Rosell, A., Monsó, E., Soler, N., Torres, F., Angrill, J., Riise, G., … Torres, A. (2005). Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Archives of Internal Medicine, 165(8), 891–897. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.891>

Rosenberg, P. S., Alter, B. P., Bolyard, A. A., Bonilla, M. A., Boxer, L. A., Cham, B., … Dale, D. C. (2006). The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood, 107(12), 4628–4635. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4370>

Rosenfeld, R. M., & Bluestone, C. (2003). Evidence-Based Otitis Media. (C. D. Bluestone, Ed.) (2 edition). Hamilton: pmph usa.

Rosenfeld, R. M., & Kay, D. (2003). Natural history of untreated otitis media. The Laryngoscope, 113(10), 1645–1657.

Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Kumar, K. A., Kramper, M., … Corrigan, M. D. (2015). Clinical practice guideline (update): Adult Sinusitis Executive Summary. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 152(4), 598–609. <https://doi.org/10.1177/0194599815574247>

Rosenstein, N. E., Perkins, B. A., Stephens, D. S., Popovic, T., & Hughes, J. M. (2001). Meningococcal disease. The New England Journal of Medicine, 344(18), 1378–1388. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441807>

Ross, J., Judlin, P., Jensen, J., & International Union against sexually transmitted infections. (2014). 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. International Journal of STD & AIDS, 25(1), 1–7. <https://doi.org/10.1177/0956462413498714>

Rovers, M. M., Glasziou, P., Appelman, C. L., Burke, P., McCormick, D. P., Damoiseaux, R. A., … Hoes, A. W. (2006). Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet (London, England), 368(9545), 1429–1435. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69606-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2806%2969606-2)

Saavedra-Lozano, J., Falup-Pecurariu, O., Faust, S. N., Girschick, H., Hartwig, N., Kaplan, S., … LeMair, A. (2017). Bone and Joint Infections. The Pediatric Infectious Disease Journal, 36(8), 788. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001635>

Sahoo, S., Aneja, J., & Basu, D. (2016). Recurrent mania consequent to quinolones exposure: A case report and review of literature. Journal of Family Medicine and Primary Care, 5(1), 163–165. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.184654>

Salam, I., Katelaris, P., Farthing, M. J. G., & Leigh-Smith, S. (1994). Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers’ diarrhoea. The Lancet, 344(8936), 1537–1539. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2894%2990350-6)

Samarakoon, N., Harrisberg, B., & Ell, J. (2007). Ciprofloxacin-induced toxic optic neuropathy. Clinical & Experimental Ophthalmology, 35(1), 102–104. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01427.x>

Samyde, J., Petit, P., Hillaire-buys, D., & Faillie, J. (2016). Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the World Health Organization’s adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms. Psychopharmacology; Heidelberg, 233(13), 2503–2511. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4300-3](https://doi.org/http%3A/dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4300-3)

Sandhu, H. S., Brucker, A. J., Ma, L., & VanderBeek, B. L. (2016). Oral Fluoroquinolones and the Risk of Uveitis. JAMA Ophthalmology, 134(1), 38–43. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4092>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 75/80

Sartelli, M., Catena, F., Abu-Zidan, F. M., Ansaloni, L., Biffl, W. L., Boermeester, M. A., … Moore, E. E. (2017). Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. World Journal of Emergency Surgery, 12, 22. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0132-7>

Sartelli, M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F. M., Hardcastle, T., Abu-Zidan, F. M., Adesunkanmi, A. K., … Catena, F. (2017). The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery, 12, 29. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>

Sartelli, M., Malangoni, M. A., May, A. K., Viale, P., Kao, L. S., Catena, F., … Yuan, K.-C. (2014). World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. World Journal of Emergency Surgery: WJES, 9(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-57>

Sayek, I., & Onat, D. (2001). Pyogenic and amebic liver abscess. In R. G. Holzheimer & J. A. Mannick (Eds.), Surgical Treatment: Evidence-based and problem-oriented. Zuckschwerdt. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6955/>

Schalén, L., Christensen, P., Eliasson, I., Fex, S., Kamme, C., & Schalén, C. (1985). Inefficacy of penicillin V in acute laryngitis in adults. Evaluation from results of double-blind study. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 94(1 Pt 1), 14–17. <https://doi.org/10.1177/000348948509400103>

Schalén, L., Eliasson, I., Kamme, C., & Schalén, C. (1993). Erythromycin in acute laryngitis in adults. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 102(3 Pt 1), 209–214. <https://doi.org/10.1177/000348949310200308>

Schalkwyk, J. van, Yudin, M. H., Yudin, M. H., Allen, V., Bouchard, C., Boucher, M., … Schalkwyk, J. van. (2015). Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 37(3), 266–274. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30316-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163%2815%2930316-9)

Schlenker, C., & Surawicz, C. M. (2009). Emerging infections of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, 23(1), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2008.11.014>

Schmid, D. A., Campi, P., & Pichler, W. J. (2006). Hypersensitivity reactions to quinolones. Current Pharmaceutical Design, 12(26), 3313–3326.

Scott, D. A., Haberberger, R. L., Thornton, S. A., & Hyams, K. C. (1990). Norfloxacin for the Prophylaxis of Travelers’ Diarrhea in U.S. Military Personnel. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 42(2), 160–164. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1990.42.160>

Segev, S., Rosen, N., Joseph, G., Elran, H. A., & Rubinstein, E. (1990). Pefloxacin efficacy in Gram-negative bacillary meningitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 26(suppl\_B), 187–192. <https://doi.org/10.1093/jac/26.suppl_B.187>

Segev, Shlomo, Barzilai, A., Rosen, N., Joseph, G., & Rubinstein, E. (1989). Pefloxacin Treatment of Meningitis Caused by Gram-negative Bacteria. Archives of Internal Medicine, 149(6), 1314–1316. <https://doi.org/10.1001/archinte.1989.00390060054011>

Seifert, B., Beneš, J., Karen, I., Vojtíšková, J., Lukáš, K., & Hep, A. (2015). Akutní průjem u dospělých. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství. Retrieved from <http://www.medvik.cz/link/MED00186406>

Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., Lode, H., & Stahlmann, R. (2010). Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. International Journal of Antimicrobial Agents, 35(4), 366–374. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.009>

Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., & Stahlmann, R. (2005). Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. Toxicology, 212(1), 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.04.002>

Sethi, S. (2000). Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest, 117(5 Suppl 2), 380S–5S.

Sethi, Sanjay, Evans, N., Grant, B. J. B., & Murphy, T. F. (2002). New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine, 347(7), 465–471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012561>

Sethi, Sanjay, Maloney, J., Grove, L., Wrona, C., & Berenson, C. S. (2006). Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 173(9), 991–998. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1525OC>

Sethi, Sanjay, Sethi, R., Eschberger, K., Lobbins, P., Cai, X., Grant, B. J. B., & Murphy, T. F. (2007). Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 176(4), 356–361. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-417OC>

Shakibaei, M., & Stahlmann, R. (2001). Ultrastructure of Achilles tendon from rats after treatment with fleroxacin. Archives Of Toxicology, 75(2), 97–102.

Shams, W. E., & Evans, M. E. (2005). Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract

Assessment report EMA/818158/2018 Page 76/80

infections. Drugs, 65(7), 949–991.

Shen, B., Achkar, J.-P., Lashner, B. A., Ormsby, A. H., Remzi, F. H., Brzezinski, A., … Fazio, V. W. (2001). A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflammatory Bowel Diseases, 7(4), 301–305. <https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00004>

Shen, B., Fazio, V. W., Remzi, F. H., Bennett, A. E., Lopez, R., Brzezinski, A., … Lashner, B. A. (2007). Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. Diseases of the Colon and Rectum, 50(4), 498–508. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0828-3>

Shultz, T. R., White, P. A., & Tapsall, J. W. (2005). In Vitro Assessment of the Further Potential for Development of Fluoroquinolone Resistance in Neisseria meningitidis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49(5), 1753–1760. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.5.1753-1760.2005>

SIGN. (2008). Management of invasive meningococcal disease in children and young people. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Simonin, M.-A., Gegout-Pottie, P., Minn, A., Gillet, P., Netter, P., & Terlain, B. (2000). Pefloxacin-Induced Achilles Tendon Toxicity in Rodents: Biochemical Changes in Proteoglycan Synthesis and Oxidative Damage to Collagen. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44(4), 867–872.

Smith, J. M., & Lockwood, B. M. (1986). Commensal or pathogen?--The growing dilemma facing the general practitioner. The New Zealand Medical Journal, 99(799), 242–243.

Smith, K. E., Besser, J. M., Hedberg, C. W., Leano, F. T., Bender, J. B., Wicklund, J. H., … Osterholm, M. T. (1999). Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. The New England Journal of Medicine, 340(20), 1525–1532. <https://doi.org/10.1056/NEJM199905203402001>

Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J., & Becker, L. A. (2014). Antibiotics for acute bronchitis. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub3>

Smyth, A. R., Bell, S. C., Bojcin, S., Bryon, M., Duff, A., Flume, P., … European Cystic Fibrosis Society. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society, 13 Suppl 1, S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>

Snapshot. (n.d.). Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200326020-00004>

Soman, A., Honeybourne, D., Andrews, J., Jevons, G., & Wise, R. (1999). Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 44(6), 835–838.

Song, M., Wu, H., Wu, S., Ge, T., Wang, G., Zhou, Y., … Jiang, J. (2016). Antibiotic drug levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancer cells through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. Biomedicine & Pharmacotherapy, 84, 1137–1143. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.034>

SPILF. (2015). Diagnostic et antibiotherapie des infections urinaires bacteriennes communautaires de l’adulte. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Retrieved from <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>

Stahlmann, R, Förster, C., Shakibaei, M., Vormann, J., Günther, T., & Merker, H. J. (1995). Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39(9), 2013–2018.

Stahlmann, Ralf, & Lode, H. (2010). Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly: An Update. Drugs & Aging; Auckland, 27(3), 193–209. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000](https://doi.org/http%3A/dx.doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000)

Stahlmann, Ralf, & Lode, H. M. (2013). Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert Opinion on Drug Safety, 12(4), 497–505. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.796362>

Stamm, W. E., & Hooton, T. M. (1993). Management of Urinary Tract Infections in Adults. New England Journal of Medicine, 329(18), 1328–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310283291808>

Starr, O. (2018). Chronic Suppurative Otitis Media. Retrieved January 18, 2018, from <https://patient.info/doctor/chronic-suppurative-otitis-media>

Steffen, R., Jori, R., DuPont, H. L., Mathewson, J. J., & Stürchler, D. (1993). Efficacy and toxicity of fleroxacin in the treatment of travelers’ diarrhea. The American Journal of Medicine, 94(3A), 182S–186S.

Stein, G. E., & Goldstein, E. J. C. (2006). Fluoroquinolones and Anaerobes. Clinical Infectious Diseases, 42(11), 1598–1607. <https://doi.org/10.1086/503907>

Storsley, L., & Geldenhuys, L. (2007). Ciprofloxacin-induced ANCA-negative cutaneous and renal vasculitis--resolution with drug withdrawal. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 22(2), 660–661. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl554>

Assessment report EMA/818158/2018 Page 77/80

Suh, J. D., & Kennedy, D. W. (2012). Treatment Options for Chronic Rhinosinusitis. Proceedings of the American Thoracic Society. Retrieved from <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/pats.201003-028RN>

Suresh, A., Rajesh, A., Bhat, R. M., & Rai, Y. (2009). Cytolytic vaginosis: A review. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases, 30(1), 48–50. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.55490>

Sweet, R. L. (2011). Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/561909>

Talla, V., & Veerareddy, P. (2011). Oxidative Stress Induced by Fluoroquinolones on Treatment for Complicated Urinary Tract Infections in Indian Patients. Journal of Young Pharmacists : JYP, 3(4), 304–309. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.90242>

Tan, Y., Lu, K., Deng, Y., Cao, H., Chen, B., Wang, H., … Chen, L. (2012). The effects of levofloxacin on rabbit fibroblast-like synoviocytes in vitro. Toxicology and Applied Pharmacology, 265(2), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.10.003>

Tanaka, A., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Yoshida, M., Miura, F., … Liau, K.-H. (2007). Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 14(1), 59–67. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1157-6>

Tang, H.-Y., Hutcheson, E., Neill, S., Drummond-Borg, M., Speer, M., & Alford, R. L. (2002). Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? Genetics in Medicine, 4(5), 336–345. <https://doi.org/10.1097/00125817-200209000-00004>

Tapiainen, T., Aittoniemi, J., Immonen, J., Jylkkä, H., Meinander, T., Nuolivirta, K., … Korppi, M. (2016). Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992), 105(1), 44–49. <https://doi.org/10.1111/apa.13162>

Taylor, D. N., Bourgeois, A. L., Ericsson, C. D., Steffen, R., Jiang, Z.-D., Halpern, J., … Dupont, H. L. (2006). A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF RIFAXIMIN COMPARED WITH PLACEBO AND WITH CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF TRAVELERS’ DIARRHEA. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 74(6), 1060–1066. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.1060>

Thuong-Guyot, M., Domarle, O., Pocidalo, J. J., & Hayem, G. (1994). Effects of fluoroquinolones on cultured articular chondrocytes flow cytometric analysis of free radical production. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 271(3), 1544–1549.

Tomé, A. M., & Filipe, A. (2011). Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug Safety, 34(6), 465–488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>

Torre-Cisneros, J., San-Juan, R., Rosso-Fernández, C. M., Silva, J. T., Muñoz-Sanz, A., Muñoz, P., … Aguado, J. M. (2015). Tuberculosis Prophylaxis With Levofloxacin in Liver Transplant Patients Is Associated With a High Incidence of Tenosynovitis: Safety Analysis of a Multicenter Randomized Trial. Clinical Infectious Diseases, 60(11), 1642–1649. <https://doi.org/10.1093/cid/civ156>

Torres, A., & Liapikou, A. (2012). Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 13(8), 1203–1212. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.688952>

Trojánek, M., Dědičová, D., Žemličková, H., Jakubů, V., Malíková, E., Reisingerová, M., … Stejskal, F. (2015). Enteric fever imported to the Czech Republic: epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. Folia Microbiologica, 60(3), 217–224. <https://doi.org/10.1007/s12223-014-0348-9>

Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Chen, C. P. C., Chang, H.-N., Wong, A. M. K., Lin, M.-S., & Pang, J.-H. S. (2011). Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. Journal of Orthopaedic Research, 29(1), 67–73. <https://doi.org/10.1002/jor.21196>

Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Chen, H.-C., Hsu, Y.-H., Lin, M.-S., Wu, C.-W., & Pang, J.-H. S. (2009). Ciprofloxacin-mediated inhibition of tenocyte migration and down-regulation of focal adhesion kinase phosphorylation. European Journal of Pharmacology, 607(1), 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.02.006>

Tsai, W.-C., Hsu, C.-C., Tang, F.-T., Wong, A. M. K., Chen, Y.-C., & Pang, J.-H. S. (2008). Ciprofloxacin-mediated cell proliferation inhibition and G2/M cell cycle arrest in rat tendon cells. Arthritis & Rheumatism, 58(6), 1657–1663. <https://doi.org/10.1002/art.23518>

Tsai, W.-C., & Yang, Y.-M. (2011). Fluoroquinolone-associated tendinopathy. Chang Gung Medical Journal, 34(5), 461–467.

Tsai, Y., Huang, T., Hsu, R. W., Weng, Y., Hsu, W., Huang, K., & Peng, K. (2009). Necrotizing Soft-tissue Infections and Primary Sepsis Caused by vibrio vulnificus and vibrio cholerae non-o1. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 66(3), 899–905. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31816a9ed3>

Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M., & Whitley, R. J. (2004). Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases, 39(9), 1267–1284. <https://doi.org/10.1086/425368>

Van Der Linden, P. D., Van Puijenbroek, E. P., Feenstra, J., In ‘T Veld, B. A., Sturkenboom, M. C. J. M., Herings, R. M. C., … Stricker, B. H. C. (2001). Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42

Assessment report EMA/818158/2018 Page 78/80

spontaneous reports in the period 1988 to 1998. Arthritis Care & Research, 45(3), 235–239. [https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)45:3<235::AID-ART254>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1529-0131%28200106%2945%3A3%3C235%3A%3AAID-ART254%3E3.0.CO;2-7)

van Rossum, A. P., Pas, H. H., Fazzini, F., Huitema, M. G., Limburg, P. C., Jonkman, M. F., & Kallenberg, C. G. M. (2006). Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis. Arthritis & Rheumatism, 54(3), 986–991. <https://doi.org/10.1002/art.21669>

Veeramachaneni, S. B., & Sethi, S. (2006). Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. COPD, 3(2), 109–115.

Venekamp, R. P., Burton, M. J., van Dongen, T. M., van der Heijden, G. J., van Zon, A., & Schilder, A. G. (2016). Antibiotics for otitis media with effusion in children. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009163.pub3>

Verschuur, H. P., de Wever, W. W. H., & van Benthem, P. P. G. (2004). Antibiotic prophylaxis in clean and clean-contaminated ear surgery. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (3), CD003996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003996.pub2>

Vollenweider, D. J., Jarrett, H., Steurer-Stey, C. A., Garcia-Aymerich, J., & Puhan, M. A. (2012). Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010257>

von Keutz, E., Rühl-Fehlert, C., Drommer, W., & Rosenbruch, M. (2004). Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. Archives of Toxicology, 78(7), 418–424. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0551-6>

Wadworth, A. N., & Goa, K. L. (1991). Lomefloxacin. Drugs, 42(6), 1018–1060. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142060-00009>

Wang, C., Han, C., Geng, N., Fan, A., Wang, Y., Yue, Y., … Xue, F. (2016). Efficacy of oral moxifloxacin for aerobic vaginitis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 35(1), 95–101. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2513-8>

Wang, J. M.-P., & Zahedi, S. (2014). A possible case of levofloxacin-associated amnesia, depression, and paresthesia. Connecticut Medicine, 78(4), 229–230.

Wang, L., Wu, Y., Tan, Y., Fei, X., Deng, Y., Cao, H., … Chen, L. (2014). Cytotoxic effects of the quinolone levofloxacin on rabbit meniscus cells. Journal of Applied Toxicology, 34(8), 870–877. <https://doi.org/10.1002/jat.2903>

Wanner, A., Salathé, M., & O’Riordan, T. G. (1996). Mucociliary clearance in the airways. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 154(6 Pt 1), 1868–1902. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970383>

Wedzicha, J. A., Miravitlles, M., Hurst, J. R., Calverley, P. M. A., Albert, R. K., Anzueto, A., … Krishnan, J. A. (2017). Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. European Respiratory Journal, 49(3), 1600791. <https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016>

Wefers Bettink-Remeijer, M., Brouwers, K., van Langenhove, L., De Waard, P. W. T., Missotten, T. O., Martinez Ciriano, J. P., & Van Aken, E. (2009). Uveitis-like syndrome and iris transillumination after the use of oral moxifloxacin. Eye (London, England), 23(12), 2260–2262. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.234>

WHO. (2001). Guidelines for the management of sexually transmitted infections (No. WHO/HIV\_AIDS/2001.01). World Health Organization.

WHO. (2005a). Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Retrieved from <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9241592656/en/>

WHO. (2005b). The Treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th revision. World Health Organization.

WHO. (2008). Fluoroquinolones in children. Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2011). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update (No. WHO/HTM/TB/2011.6). WHO: World Health Organization.

WHO. (2018). Salmonella (non-typhoidal). Fact sheet. Retrieved January 26, 2018, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>

Wickman, P. A., Black, J. A., Moland, E. S., & Thomson, K. S. (2006). In vitro activities of DX-619 and comparison quinolones against gram-positive cocci. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 50(6), 2255–2257. <https://doi.org/10.1128/AAC.00011-06>

Willermain, F., Deflorenne, C., Bouffioux, C., Janssens, X., Koch, P., & Caspers, L. (2010). Uveitis-like syndrome and iris transillumination after the use of oral moxifloxacin. Eye; London, 24(8), 1419; author reply 1419-20. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/eye.2010.19](https://doi.org/http%3A/dx.doi.org/10.1038/eye.2010.19)

Assessment report EMA/818158/2018 Page 79/80

Williams, R. J., Attia, E., Wickiewicz, T. L., & Hannafin, J. A. (2000). The Effect of Ciprofloxacin On Tendon, Paratenon, and Capsular Fibroblast Metabolism. The American Journal of Sports Medicine, 28(3), 364–369. <https://doi.org/10.1177/03635465000280031401>

Windfuhr, J. P., Toepfner, N., Steffen, G., Waldfahrer, F., & Berner, R. (2016). Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 273(4), 973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>

Wise, R., Andrews, J. M., Ashby, J. P., & Matthews, R. S. (1988). In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of other agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 32(5), 617–622. <https://doi.org/10.1128/AAC.32.5.617>

Wise, R., Baldwin, D. R., Andrews, J. M., & Honeybourne, D. (1991). Comparative pharmacokinetic disposition of fluoroquinolones in the lung. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 28(suppl\_C), 65–71. <https://doi.org/10.1093/jac/28.suppl_C.65>

Wiström, J., Gentry, L. O., Palmgren, A. C., Price, M., Nord, C. E., Ljungh, A., & Norrby, S. R. (1992). Ecological effects of short-term ciprofloxacin treatment of travellers’ diarrhoea. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 30(5), 693–706.

Wiström, J., Jertborn, M., Hedström, S. A., Alestig, K., Englund, G., Jellheden, B., & Norrby, S. R. (1989). Short-term self-treatment of travellers’ diarrhoea with norfloxacin: a placebo-controlled study. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 23(6), 905–913.

Wiström, J., Norrby, S. R., Burman, L. G., Lundholm, R., Jellheden, B., & Englund, G. (1987). Norfloxacin versus placebo for prophylaxis against travellers’ diarrhoea. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 20(4), 563–574.

Wolff, M., Regnier, B., Daldoss, C., Nkam, M., & Vachon, F. (1984). Penetration of pefloxacin into cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 26(3), 289–291. <https://doi.org/10.1128/AAC.26.3.289>

Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., & Yuen, K. (2005). Biliary tract disease as a risk factor for Plesiomonas shigelloides bacteraemia: a nine-year experience in a Hong Kong hospital and review of the literature. The New Microbiologica, 28(1), 45–55.

Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., … Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 17 Suppl 6, E1-59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>

Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Huchon, G., Ieven, M., Leven, M., … European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2005). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. The European Respiratory Journal, 26(6), 1138–1180. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00055705>

Workowski, K. A., Bolan, G. A., & Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, 64(RR-03), 1–137.

Yeung, S. M., & Tailor, S. A. N. (2003). Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Ciprofloxacin. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, 56(3). <https://doi.org/10.4212/cjhp.v56i3.508>

You, I.-C., Ahn, M., Yoon, K.-W., & Yoon, K.-C. (2008). A case of Vibrio vulnificus keratitis. Japanese Journal of Ophthalmology, 52(2), 131–133. <https://doi.org/10.1007/s10384-008-0511-4>

Zaigraykin, N., Kovalev, J., Elias, N., & Naschitz, J. E. (2006). Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. The Israel Medical Association Journal: IMAJ, 8(10), 726–727.

Zalacain, R., Sobradillo, V., Amilibia, J., Barrón, J., Achótegui, V., Pijoan, J. I., & Llorente, J. L. (1999). Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. The European Respiratory Journal, 13(2), 343–348.

Zalmanovici Trestioreanu, A., Green, H., Paul, M., Yaphe, J., & Leibovici, L. (2010). Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007182.pub2>

Zaslau, S. (2004). Blueprints Urology. Malden, Mass: Blackwell Publishing.

Zeidan, S., Esposito, L., Rostaing, L., & Kamar, N. (2013). The Achilles tendon of preventing BK virus nephropathy. Transplant Infectious Disease, 15(6), E268–E269. <https://doi.org/10.1111/tid.12141>

Žemličková, H., Jakubů, V., Marejková, M., & Urbášková, P. (2014). Resistance monitoring working group: resistance to erythromycin, ciprofloxacin, and tetracycline in human isolates of Campylobacter spp. in the Czech Republic tested by the EUCAST standard method. Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie: Casopis

Assessment report EMA/818158/2018 Page 80/80

Spolecnosti Pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti J.E. Purkyne, 63(3), 184–190.

Zheng, H., Sun, Y., Lin, S., Mao, Z., & Jiang, B. (2008). Yersinia enterocolitica infection in diarrheal patients. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 27(8), 741. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0562-y>

Zoorob, R., Sidani, M. A., Fremont, R. D., & Kihlberg, C. (2012). Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections. American Family Physician, 86(9), 817–822