

Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Контактный адрес:

Елена Андреевна Ушкалова
Эл. почта: eushk@yandex.ru

Ключевые слова: фторхинолоны, безопасность, регуляторные меры, инвалидизация, ассоциирующаяся с применением фторхинолонов.

В мае 2016 г. Управление США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) рекомендовало ограничить применение фторхинолонов у больных с острым синуситом, обострениями хронического бронхита и неосложненными инфекциями мочевых путей. Основанием для этого решения послужили новые данные по их безопасности, выявленные в процессе фармаконадзора в США, - «инвалидизация, ассоциирующаяся с применением фторхинолонов» (FQAD). В данной статье обсуждаются вопросы безопасности фторхинолонов и регуляторные меры, направленные на предотвращение риска развития серьезных нежелательных реакций при применении этого класса антибиотиков. Особое внимание уделено FQAD и её практическому значению с точки зрения рационального применения фторхинолонов.

Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K.

RUDN University, Moscow, Russia

Contacts:

Elena A. Ushkalova
E-mail: eushk@yandex.ru

Key words: fluoroquinolones, safety, regulatory measures, fluoroquinolone-associated disability.

In May 2016, US FDA advised to restrict fluoroquinolones use in patients with acute sinusitis, acute exacerbations of chronic bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections. The reason for this decision was the new safety data obtained during the pharmacovigilance in the USA – Fluoroquinolone-Associated Disability (FQAD). This article discusses issues of fluoroquinolone safety and regulatory measures to prevent a risk for serious adverse drug reactions in the administration of this antibiotic class. A special attention is paid to FQAD and its clinical significance in terms of rational fluoroquinolone use.

Фторхинолоны, одобренные для медицинского применения в 80-ые годы прошлого века, в настоящее время являются одними из самых широко используемых антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. В США по количеству выписанных рецептов они лидируют среди всех групп антибиотиков, а в РФ занимают 3-е место, уступая лишь пенициллинам и макролидам. Это обусловлено сочетанием благоприятных фармакологических свойств фторхинолонов, включающих широкий спектр действия, в том числе активность в отношении внутриклеточных возбудителей, хорошие фармакокинетические свойства, обеспечивающие создание высоких концентраций в очагах инфекции различной локализации, и хорошую переносимость [1, 2].

Однако, как и все другие лекарственные средства (ЛС), фторхинолоны в очень редких случаях способны вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), которые в связи с их низкой частотой, как правило, не удается выявить в дорегистрационных клинических исследованиях из-за ограниченного числа участников и жестких критериев включения/исключения. Эти НР выявляются органами фармаконадзора при применении ЛС в широкой медицинской практике, когда их начинает принимать большое количество пациентов различного возраста, в том числе с сопутствующими заболеваниями и находящихся на терапии сопутствующими ЛС. При этом, чем

шире применяется препарат, тем быстрее удается выявить его редкие серьезные НР. Спонтанные сообщения о НР (основной метод фармаконадзора) во всех странах посылают не более 1-2% врачей, поэтому эти данные не позволяют определить истинную частоту НР и, тем более, сравнить частоту НР при применении терапевтических альтернатив. В некоторых случаях данные фармаконадзора создают ложное впечатление, что широко применяемое ЛС менее безопасно, чем редко назначаемый (часто именно по причине НР) препарат той же группы, в связи с чем при интерпретации данных фармаконадзора следует всегда учитывать объемы потребления ЛС.

Основной задачей фармаконадзора является предотвращение развития серьезных НР ЛС и их последствий, поэтому при выявлении какой-либо проблемы с безопасностью принимаются регуляторные решения. Серьезность этих решений зависит не только от предполагаемой частоты НР данного препарата, но и показаний к его применению и наличия или отсутствия терапевтических альтернатив с лучшим соотношением польза/риск. Например, ряд препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, представленных на международном фармацевтическом рынке более чем тридцатью международными непатентованными наименованиями (МНН), были отозваны с рынка в связи с развитием серьезных НР, возникающих с частотой 1:5000, а многие противоопухо-

левые препараты, обладающие серьезной токсичностью, продолжают широко применяться в медицинской практике из-за отсутствия альтернатив. В мае 2016 г. Управление США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA) обнародовало новые данные по безопасности фторхинолонов, выявленные в процессе фармаконадзора в США, и в связи с этим рекомендовало ограничить применение препаратов данной группы при остром синусите, обострениях бронхита у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и при неосложненных инфекциях мочевых путей (ИМП), для лечения которых существуют альтернативные варианты.

Безопасность фторхинолонов и регуляторные решения

Фторхинолоны считаются безопасной и хорошо переносимой группой антибактериальных средств, однако их безопасность в значительной степени зависит от химической структуры конкретного препарата. В процессе создания новых фторхинолонов предпринимались многочисленные попытки введения различных радикалов в разные положения хинолонового ядра, однако разработка многих препаратов этой группы была остановлена из-за повышенного риска определенных видов токсичности, а некоторые препараты этой группы были отозваны с мирового фармацевтического рынка уже после выхода в широкую медицинскую практику (таблица 1). В некоторых странах, например, в США, из-за проблем с безопасностью были удалены с рынка и другие препараты фторхинолонов, в том числе спарфлоксацин (повышенный риск развития «пируэтных» аритмий и высокая фототоксичность), ломефлоксацин (фототоксичность) и гатифлоксацин (тяжелые дисгликемии) [3, 4], а частота назначений ряда других препаратов значительно снижается в связи с менее благоприятным соотношением польза/риск (рисунок 1).

Таблица 1. Причины отзыва препаратов фторхинолонов с фармацевтического рынка [3]

| Препарат | Причина отзыва |
|----------------|---|
| Темафлоксацин | «Синдром темафлоксацина» (гемолиз, почечная и печеночная недостаточность, нарушения коагуляции, гипогликемия) |
| Тривафлоксацин | Гепатотоксичность |
| Грепафлоксацин | Удлинение интервала QT на ЭКГ, развитие сердечных аритмий |

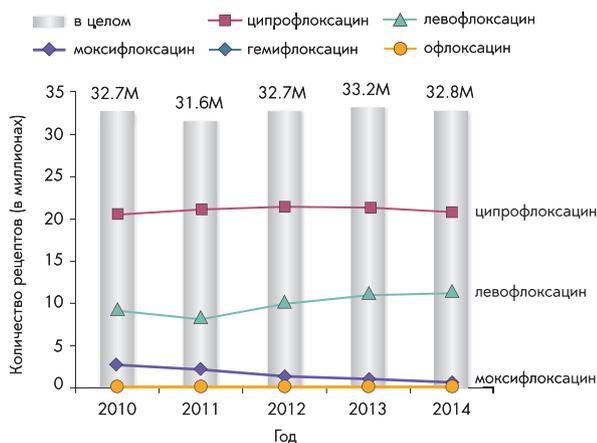


Рисунок 1. Назначения фторхинолонов в США в период 2010-2014 гг.

При этом удалось выявить корреляцию некоторых видов токсичности фторхинолонов с наличием в их структуре определенных химических групп. Так, наиболее высоким потенциалом фототоксичности обладают ЛС, имеющие атом галогена в 8 позиции хинолонового ядра – флероксацин, клинафлоксацин, спарфлоксацин и ломефлоксацин [5]. При применении двух последних препаратов он составляет 8-10% и более [5, 6], в то время как при применении левофлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина и гатифлоксацина не превышает 0,1% [7]. Способность ингибировать hERG калиевые каналы, определяющая кардиотоксичность ЛС, зависит от наличия замещающих групп в 5 позиции хинолонового ядра. Эти группы присутствуют в структуре препаратов с наиболее выраженным кардиотоксическим действием, например, грепафлоксацина и спарфлоксацина, и отсутствуют у наименее токсичных в этом отношении препаратов – левофлоксацина, ципрофлоксацина и офлоксацина [8]. Тяжелые лекарственные поражения печени, наблюдавшиеся при применении отозванных с рынка тривафлоксацина и темафлоксацина, связывают с наличием в их структуре дифторфенилового радикала [9].

Таким образом, совокупные результаты экспериментальных, клинических исследований и данных фармаконадзора позволяют максимально оценить безопасность разных препаратов одной фармакологической группы и оставить на рынке наиболее безопасные из них. Однако с целью оптимизации применения присутствующих на рынке препаратов и предотвращения возникновения проблем с безопасностью, обусловленных их назначениями пациентам с факторами риска развития определенных НР, регуляторные органы вносят предостережения в инструкции по их применению (таблица 2). Последнее регуляторное решение в отношении фторхинолонов было принято в США в мае 2016 г., когда на основании результатов анализа, проведенного его консультативными комиссиями (Antimicrobial Drugs Advisory Committee – AIDAC и Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) [10], FDA рекомендовало ограничить применение фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и

Таблица 2. Регуляторные меры FDA в отношении фторхинолонов

| Год | Регуляторная мера |
|-------------|---|
| 1996 г. | Предостережение о риске разрыва сухожилий |
| 2004 г. | Расширение предостережения о риске разрыва сухожилий (популяция, относящаяся к группе риска) |
| 2004 г. | Предостережение о риске развития периферических нейропатий |
| 2007 г. | Предостережение о риске развития фототоксических реакций |
| 2008 г. | Предостережение в чёрной рамке (Boxed Warning) о риске развития тендинита и разрыва сухожилий |
| 2010 г. | Предостережение в чёрной рамке (Boxed Warning) о риске развития обострений <i>myasthenia gravis</i> с летальными исходами |
| 2013 г. | Предостережение в чёрной рамке (Boxed Warning) о риске развития необратимых периферических нейропатий |
| Май 2016 г. | Предостережение об инвалидирующих и персистирующих НР со стороны костно-мышечной системы, центральной и периферической нервной системы, которые могут возникать одновременно у одного и того же больного; ограничение применения при остром синусите, обострении хронического бронхита у пациентов с ХОБЛ и неосложнённых ИМП, для лечения которых существуют альтернативные варианты |

неосложнённых инфекциях мочевых путей (ИМП), для лечения которых существуют альтернативные варианты [11].

Проанализировав спонтанные сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) при применении фторхинолонов, поступившие в базу данных FDA, и результаты клинических исследований об эффективности антибактериальной терапии в целом при вышеуказанных инфекциях, консультативные комиссии пришли к заключению, что риски, связанные с применением фторхинолонов у этих больных, превышают потенциальную пользу [10]. С одной стороны, это связано с отсутствием убедительных доказательных данных, поддерживающих необходимость применения антибиотиков при легком течении этих инфекций. С другой стороны, с выявлением редкого «синдрома инвалидизации», ассоциирующегося с применением фторхинолонов («Fluoroquinolone-Associated Disability» - FQAD); с третьей стороны, с повышением уровня резистентности возбудителей к фторхинолонам и необходимости сохранения этой важной фармакологической группы для лечения более серьёзных инфекций, например, пневмонии, осложнённых ИМП и обострений ХОБЛ у пациентов с факторами риска инфекции, вызванной возбудителями, резистентными к другим группам антибиотиков.

Спонтанные сообщения об инвалидизирующих НЯ фторхинолонов, полученные FDA

В период с 1 ноября 1997 г. по 30 мая 2015 г. в базу данных FDA поступило 1122 спонтанных сообщений, предполагающих развитие FQAD при применении фторхинолонов [10]. Согласно определению экспертов консультативных комиссий FDA, под FQAD понимали НЯ, которые могут вызывать существенные нарушения способности человека выполнять обычные повседневные функции. В качестве критериев FQAD рассматривали:

- наличие НЯ со стороны **двух или большего числа** следующих систем и органов – костно-мышечной, нейропсихической, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи и органов чувств;

- развитие вышеуказанных НЯ у «исходно здоровых» пациентов, т.е. у пациентов, которые до приёма фторхинолонов были способны выполнять все обычные повседневные функции без выраженных ограничений (в анализ, в том числе, включали пациентов с контролируруемыми хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, гипотиреоз или гиперлипидемия);

- персистирование указанных НЯ в течение минимум 30 дней после отмены фторхинолона.

Для правильной интерпретации данных, полученных при анализе НЯ фторхинолонов, необходимо учитывать объёмы потребления препаратов этой группы и недостатки метода спонтанных сообщений, которые могут привести как к недооценке, так и к переоценке результатов.

В США разрешены к медицинскому применению 5 препаратов фторхинолонов системного действия – цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин и гемифлоксацин, однако широкое применение в амбулаторной практике получили только первые 3, при этом структура потребления фторхинолонов в амбулаторной практике в период с 2010 по 2014 гг. существенно изменилась. Единственным препаратом, назначения которого в течение 5 лет оставались на стабильном уровне, был цiproфлоксацин. Число рецептов на лево-

флоксацин за этот период выросло с 9,3 млн. до 11,3 млн., а на моксифлоксацин, гемифлоксацин и офлоксацин – значительно снизилось (на 78%, 90% и 74% соответственно) [12]. В 2014 г. было выписано около 33 млн. рецептов на фторхинолоны, в том числе около 21 млн. на цiproфлоксацин, 11,3 млн. на левофлоксацин, 609 тыс. на моксифлоксацин, 7006 на гемифлоксацин и 9500 на офлоксацин. Таким образом, назначения цiproфлоксацина и левофлоксацина амбулаторным пациентам существенно превышают таковые других препаратов, что повышает вероятность выявления НЯ именно при применении первых двух.

В силу ограничений метода спонтанных сообщений (недостаточное репортирование, сложности с определением причинно-следственной связи из-за недостатка информации, часто её плохим качеством и наличием вмешивающихся факторов) он не позволяет определить истинную частоту какой-либо НЯ в изучаемой популяции, но позволяет выявить проблемы с безопасностью, которые требуют дальнейшего изучения, и привлечь внимание врачей к необходимости более тщательного выбора при назначении ЛС с учётом индивидуальных факторов риска развития определенных НЯ.

Недостатки качества информации и несоответствие НЯ, описанных в спонтанных сообщениях, критериям «инвалидизации», привели к необходимости исключения из анализа экспертов FDA 944 из 1122 сообщений, в том числе: 540 (57%) – в связи с поражением менее двух систем организма у одного пациента; 139 (15%) – в связи с продолжительностью НЯ менее 30 дней после отмены препарата; 102 (11%) – из-за вмешивающихся факторов; 101 (11%) – из-за развития НЯ у пациентов с другим диагнозом; 62 (6%) – по другим причинам, включая дублирование сообщений и недостаток информации для анализа. В конечный анализ было включено 178 сообщений о НЯ, распределение которых по органам и системам отражено в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, подавляющее большинство НЯ, выявленных при анализе базы данных FDA, уже были включены в инструкцию по применению фторхинолонов и не отвечают критериям серьёзности НЯ, к которым относятся [14]:

- смерть,
- угроза жизни,
- внеплановая госпитализация или ее продление,
- инвалидизация или стойкая утрата трудоспособности или дееспособности,
- врожденные аномалии,
- другое значимое с медицинской точки зрения событие.

Основное беспокойство у экспертов вызвало одновременное развитие НЯ со стороны разных систем и органов у одного и того же пациента (рисунок 2) и их длительное (30 дней и более) сохранение после отмены препарата, что может нарушать качество жизни пациентов в большей степени, чем инфекции, для лечения которых назначали фторхинолоны. Однако абсолютный риск развития «инвалидизирующих» НЯ при применении фторхинолонов оказался низким. Кроме того, эксперты консультативных комиссий FDA подчеркнули и низкий абсолютный риск развития серьёзных НЯ препаратов этой группы, включая сердечные аритмии, тендинопатии и периферические нейропатии [13]. При этом различий в частоте развития «инвалидизирующих» и серьёзных НЯ при применении разных препаратов фторхинолонов не выявлено.

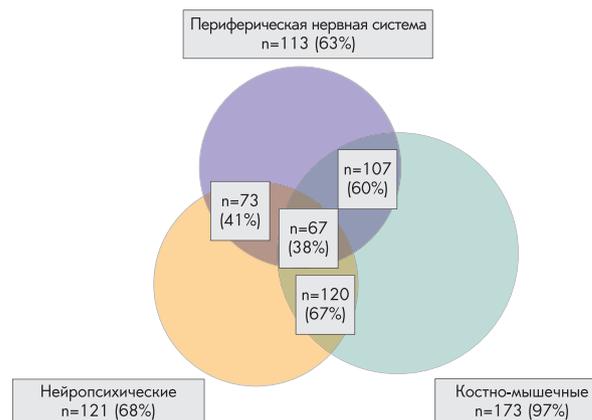
Ещё раз следует подчеркнуть, что эти данные, прежде всего, отражают не более высокую «опасность» наиболее широко

Таблица 3. Распределение «инвалидирующих» НЯ по органам и системам [13]

| Система/ орган | Клинические проявления (число) | % от общего числа инвалидирующих НЯ |
|--|--|-------------------------------------|
| Костно-мышечные (n=173) | Боль в суставах (113) Боль в сухожилиях/тендинит (66) Боль в мышцах (52) Мышечная слабость (32) Отёчность суставов (20) Мышечные спазмы или судороги (17) Разрыв сухожилий (14) Хруст и скрип суставов (13) Боль и отёчность конечностей (11) Скованность в суставах (11) | 97 |
| Нейропсихические (n=121) | Утомляемость (43) Бессонница (38) Тревога (33) Головная боль (24) Головокружение (19) Депрессия (19) Затуманенное сознание (brain fog) (18) Ночные кошмары (15) Нарушения памяти (12) Спутанность сознания (10) Чувство дурноты (lightheadedness) (9) Панические атаки (8) Нарушение концентрации внимания (8) Нарушение равновесия (8) Вертиго (8) Галлюцинации (6) Дезориентация (5) Ощущение чего-то ползущего на/под кожей (4) Недомогание (4) | 68 |
| Со стороны периферической нервной системы (n=113) | Периферическая нейропатия (50) Онемение (41) Покальвание (35) Жгучая боль (36) «Электрическая» или стреляющая боль (17) Мышечные подергивания (17) Тремор (15) Ощущение «булавки и иглока» (5) Парестезии (3) Покальвание (1) | 63 |
| Со стороны органов чувств (зрение, слух и т.д.) (n=57) | Боль в глазу (16) Снижение остроты зрения (15) Шум в ушах (14) Нечеткость зрения (11) Нарушения слуха (5) Ощущение давления в ушах (2) Потеря или нарушение вкуса (2) Чувствительность к свету (1) Двоение в глазах (1) Разрыв сетчатки (1) Боль в ушах (1) Потеря обоняния (1) | 32 |
| Кожные (n=27) | Персистирующая кожная сыпь или угри (13) Потливость (7) Фоточувствительность (7) Чувствительность кожи к прикосновению (6) Потеря волос (5) Покраснение (4) | 15 |
| Сердечно-сосудистые (n=22) | Сердцебиения (16) Тахикардия (10) Боль/дискомфорт в груди (4) | 12 |

применяемых препаратов фторхинолонов, а их огромные масштабы потребления, позволившие выявить эти крайне редкие НЯ. Общее число назначений фторхинолонов в США за указанный период в докладе консультативных комиссий FDA не приводится, однако, если умножить среднее число ежегодных назначений самых широко применяемых препаратов ципрофлоксацина (17,9 млн.) и левофлоксацина (9,5 млн.) на 17 лет, то получится, что на 465 800 000 назначений этих препаратов поступило 156 сообщений об «инвалидирующих» НЯ или 3,3 сообщения на 10 млн. назначений. При этом оценить частоту сообщений на другие препараты, например, офлоксацин (n=2), вообще не представляется возможным, так как в докладе подчеркивается, что число назначений данного препарата «крайне мало», чтобы проводить надежную оценку в масштабах страны [10, 13]. Неизвестным остается и риск развития таких реакций на другие препараты фторхинолонов, которые продолжают достаточно широко использоваться в РФ, но отозваны с рынка США в связи с другими НР (например, ломефлоксацин, спарфлоксацин и гатифлоксацин).

Таким образом, основной находкой анализа спонтанных сообщений, проведенного экспертами консультативных комиссий FDA, является описание нового синдрома – «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» (FQAD), который в очень редких случаях может развиваться при применении препаратов этой группы у пациентов с острым синуситом, обострением хронического бронхита и неосложненными ИМП. У подавляющего большинства пациентов с FQAD (97%) наблюдались костно-мышечные поражения, в том числе тендинит (n=66) и разрывы сухожилий (n=14). Известно, что факторами риска этих осложнений являются пожилой (>60 лет) возраст и сопутствующий прием кортикостероидов. Однако в этом анализе только 17% пациентов, у которых развились данные НЯ, были старше 60 лет, а 74% тендинопатий и разрывов сухожилий наблюдались у лиц в возрасте 30-59 лет. При этом риск их развития оказался одинаковым у пожилых и более молодых пациентов. Среднее время и медиана возникновения НЯ составили 5,4 и 3 дня соответственно, но разброс этих показателей оказался очень широким – от 1 часа после приема первой дозы препарата до 90 дней после его отмены. Почти в половине случаев (48%) НЯ развивались после 1-2 приемов фторхинолона, в 12% – более чем через 10 дней после нача-

**Рисунок 2.** Одновременное развитие НР со стороны разных систем у одного и того же пациента (FQAD) [10]

ла терапии, причём в большинстве из этих случаев уже после окончания лечения.

Однако многие эксперты консультативных комиссий FDA считают доказательства существования синдрома FQAD скудными и требующими дальнейшего подтверждения [15]. Действительно, из более чем 10 тыс. сообщений о потенциальных НР фторхинолонов только 178 случаев соответствовали критериям FQAD [10]. Тем не менее, этот синдром так же, как и риск развития тяжёлых поражений сухожилий у лиц молодого и среднего возраста, требуют дальнейшего изучения.

По мнению автора статьи, недавно опубликованной в авторитетном журнале *The Lancet Infectious Diseases*, основным стимулом для проведения данного анализа явились не столько проблемы с безопасностью фторхинолонов, сколько их нерациональное применение [15]. Исследование, проведенное FDA в 2014 г., показало, что, фторхинолоны, хотя и не рассматриваются в американских руководствах в качестве препаратов выбора для лечения неосложненных инфекций, по частоте назначений при ИМП занимают первое место в США среди всех антибактериальных средств, при обострениях хронического бронхита – второе и при остром синусите – четвертое [16]. В свою очередь, рекомендации FDA направлены не на полное запрещение применения фторхинолонов при этих инфекциях, а на их рациональное использование в соответствии с существующими руководствами в качестве альтернативных средств (при аллергии к препаратам первого ряда, резистент-

ности к ним или неэффективности предшествующего лечения) и на оптимизацию выбора препаратов этой группы [15, 16]. Например, известно, что препараты последних поколений обладают более высокой активностью в отношении возбудителей респираторных инфекций, чем «старые» представители этого класса, поэтому последние не следует применять при инфекциях данной локализации, так как недостаточная эффективность, наряду с неудачей лечения, сопряжена с риском возникновения и распространения резистентных к фторхинолонам штаммов микроорганизмов.

Тем более, полученные при анализе новые данные по безопасности не могут являться ограничением для применения фторхинолонов при других инфекциях, где они являются препаратами выбора. Во вступлении к отчёту о совместном заседании консультативных комиссий FDA подчеркивается, что фторхинолоны внесли значительный вклад в снижение смертности при серьёзных и угрожающих жизни инфекциях, включая внебольничную пневмонию, а польза от их применения при данных инфекциях существенно перевешивает потенциальные риски [10].

Таким образом, новые регуляторные меры FDA в отношении фторхинолонов следует рассматривать не как новый повод для беспокойства, а, скорее, как предмет для дальнейшего изучения и очередное напоминание о необходимости рационального применения антибактериальных средств в условиях роста антибиотикорезистентности [15, 16].

Литература

1. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *USExpert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(1):25-39.
2. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(4):497-505.
3. Rouveix B. Antibiotic safety assessment. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21(3):215-221.
4. Ittner K.P. Gatifloxacin and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2725-2726.
5. Stahlmann R., Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs.* 1999;58(Suppl 2):37-42.
6. Yakovlev S.V. Place of the fluoroquinolones in the treatment of bacterial infections. *Lechashnij vrach.* 2008;(2):59-63. Russian. (Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *Лечащий врач.* 2008;(2):59-63.)
7. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging.* 2010;27(3):193-209.
8. Liu H.H. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010;33:353-369.
9. Ho C.C., Chen Y.C., Hu F.C., et al. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1526-1533.
10. FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee November 5, 2015 r. 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). Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM467383.pdf.
11. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016].
12. IMS Health National Sales Perspective (NSP), Y2014. Source File: NSP_2015-896 FQ AC 2014.
13. Nambiar S., FDA Introductory Remarks. Joint Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee November 5, 2015 Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM472655.pdf
14. European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance (GVP). Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. 2013.
15. Tillotson G.S. FDA and the safe and appropriate antibiotic use of fluoroquinolones. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e11-12.
16. Vance M. New FDA restrictions for fluoroquinolones. *Clinical Rx Forum.* 2016;4(4):1-2.