



ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО «ФАРМАТРЕЙД»
РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
РИНОЛОКСИН, розчин для інфузій, 500 мг/100 мл
Міжнародне непатентоване найменування: Levofloxacin

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Бактеріальна **пневмонія** залишається частою причиною смертності. У США вона стає причиною більш ніж 60 000 смертей у людей віком 15 років і більше, а також причиною госпіталізації 1525 людей на 100 000 населення. У 10-20% випадків потребується госпіталізація до відділення інтенсивної терапії [File T.M., Marrie T.J., 2010].

Станом на 2007 р. близько 3,9% всіх візитів до лікарів у США були через **інфекції сечовивідних шляхів** [Hsiao C.J. et al., 2010]. Гострий цистит є найбільш розповсюдженим видом неускладнених інфекцій нирок і сечовивідних шляхів. Найчастіше його викликає *Escherichia coli*, рідше *Staphylococcus saprophyticus* [WHO Model Prescribing Information, 2001]. Гострий **пієлонефрит** зазвичай викликають такі бактерії: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* чи *Enterococcus spp* [WHO Model Prescribing Information, 2001].

Інфекційні захворювання шкіри — серйозна соціально-економічна та медична проблема, розв'язання якої значною мірою залежить від рівня життя населення, екології, наукових досягнень у дерматології та використання їх у медичній практиці. Важливим серед причин поширення інфекційних захворювань шкіри є погіршення екологічної ситуації в Україні, зниження імунітету, зростання кількості агресивних штамів мікроорганізмів. В економічно розвинених країнах інфекції шкіри та м'яких тканин становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. За даними вітчизняних досліджень, гнійничкові інфекції шкіри становлять 30-40% всієї дерматологічної патології в осіб працездатного віку, у військовослужбовців цей показник досягає 60%. У дитячій дерматологічній практиці дана патологія відноситься до числа найбільш частих і становить від 30% до 50% всіх випадків звернень до лікаря [Jones M.E. et al., 2003].

Поширеність **простатиту** є значною і порівняною з поширеністю ішемічної хвороби серця та діабетом і становить в середньому 8,2% [Krieger J.N. et al., 2008]. Гострий простатит викликають в основному *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* [WHO Model Prescribing Information, 2001].

Легенева форма сибірської виразки - це гостра інфекційна хвороба тварин і людини, збудником якої є споротвірна бактерія *Bacillus anthracis*, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, по всій території України налічується понад 13,5 тисячі осередків виникнення сибірки.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Діючою речовиною ЛЗ РИНОЛОКСИН, розчин для інфузій є левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S (-) енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

У клінічних дослідженнях як діюча речовина, так і ЛЗ РИНОЛОКСИН, розчин для інфузій мали виражену активність при застосуванні у багатьох дослідженнях, а саме:

- У багатоцентровому, відкритому, рандомізованому дослідженні 110 пацієнтів із середньою та важкою пневмонією приймали левофлоксацин у порівнянні з 114 пацієнтами, які застосовували азитроміцин протягом 10 днів. Клінічна успішність лікування пацієнтів для левофлоксацину становила 94,1 %, у групі азитроміцину – 92,3 % [Frank E., Liu J., Kinasewitz G., et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2002;24(8):1292-308].
- Результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження, в яке було включено 530 пацієнтів, продемонстрували однакову клінічну ефективність левофлоксацину, що застосовується в дозі 750 мг протягом 5 днів і 500 мг протягом 10 днів (92,4 і 91,1 % відповідно) у пацієнтів із позалікарняною пневмонією. Мікробіологічна ефективність склала 93,2 % в групі пацієнтів, що приймали 750 мг левофлоксацину, в порівнянні з 92,4 % в групі пацієнтів, що приймали 500 мг [G. Dunbar et al., High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradig, October 2003 *Clinical Infectious Diseases* 37(6):752-60].
- У багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні 619 пацієнтів з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів отримували або левофлоксацин 750 мг внутрішньовенно, або перорально один раз на день протягом 5 днів, або ципрофлоксацин 400 мг внутрішньовенно та/або ципрофлоксацин 500 мг перорально двічі на день протягом 10 днів. Наприкінці терапії рівень ерадикації становив 79,8 % для левофлоксацину та 77,5% для пацієнтів, які отримували лікування ципрофлоксацином. У мікробіологічно оціненій популяції рівень ерадикації становив 88,3% для левофлоксацину та 86,7% для пацієнтів, які отримували лікування ципрофлоксацином. [Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A. C., Kahn J. B. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008;71(1):17-22].
- У рандомізованому відкритому дослідженні було перевірено ефективність левофлоксацину у новій високій дозі 750 мг для лікування ускладнених інфекцій шкіри. Пацієнтам із ускладненими інфекціями шкіри (n = 399) були призначені випадковим чином левофлоксацин (750 мг, що вводиться один раз на добу внутрішньовенно, перорально або внутрішньовенно/перорально) або тикарцилін-клавуланат із наступним призначенням амоксициліну клавуланату. У мікробіологічно оціненій популяції загальна швидкість ерадикації становила 83,7% у групі лікування левофлоксацином та 71,4 % у групі лікування ТК/АК. [Graham D. R., Talan D. A., Nichols R. L., et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2002;35(4):381-9.].
- У дослідженні було вивчено безпеку та ефективність левофлоксацину порівняно з ципрофлоксацином для лікування хронічного бактеріального простатиту у китайських пацієнтів. Це було багатоцентрове, відкрите, рандомізоване дослідження. До дослідження було залучено чотириста сімдесят одного пацієнта з клінічними симптомами/ознаками, а 408 пацієнтам мікробіологічно підтвердили хронічний бактеріальний простатит. Пацієнти були рандомізовані в групи, що застосовували або перорально левофлоксацин (500 мг), або ципрофлоксацин (500 мг) протягом 4 тижнів. Найпоширенішими бактеріями були кишкова паличка та золотистий стафілокок. Через один-чотири тижні після закінчення 4-тижневого курсу швидкість кліренсу та клінічна ефективність (включаючи клінічне лікування та клінічне поліпшення (93,30% проти 71,86%; $P < 0,05$) були значно вищими у групі, що лікувалась левофлоксацином, ніж у

групі, що застосовувала ципрофлоксацином [Zhang Z. C., Jin F. S., Liu D. M., Shen Z. J., Sun Y. H., Guo Y. L. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients. Asian J Androl. 2012;14(6):870-4].

- За результатами багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження при хронічному бактеріальному простатиті левофлоксацин при застосуванні в дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 28 днів не поступався за ефективністю ципрофлоксацину в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Клінічна ефективність склала 75 % в групі левофлоксацину і 72,8 % в групі ципрофлоксацину. Ерадикація збудників, найбільш частими з яких були *Enterococcus faecalis* і *Escherichia coli*, спостерігалася в 75,0% і 76,8% випадків відповідно. Серед виділених збудників 94,7% штамів були чутливими до левофлоксацину і 90,6% до ципрофлоксацину. Частота рецидивів через 6 місяців після закінчення лікування була подібною в обох групах [Bundrick W. et al., Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study, 2003 Sep;62(3):537-41].

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності застосування ЛЗ за наступних умов:

- Застосування в період вагітності та годування груддю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
<i>Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана</i>	Слід пам'ятати, що лікарський засіб РИНОЛОКСИН може призвести до аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки).	Лікарський засіб РИНОЛОКСИН слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.
<i>Тендиніт і розрив сухожилля</i>	Рідко можливі випадки тендиніту. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів віком від 60 років, у пацієнтів, які отримують	Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо у них виникнуть симптоми тендиніту. При підозрі на тендиніт необхідно негайно припинити лікування левофлоксацином та розпочати належне лікування

	лікарський засіб у дозах 1000 мг на добу, та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди.	(наприклад імобілізацію) ураженого сухожилля
<i>Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини (некроз скелетних м'язів, розрив м'язів/зв'язок)</i>	ЛЗ РИНОЛОКСИН може викликати побічні реакції з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожиль (наприклад ахіллового сухожилля), розрив зв'язок, розрив м'язів.	Внесення відповідного застереження в ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.
<i>Захворювання, спричинені Clostridium difficile</i>	Діарея, особливо тяжкого ступеня, стійка та/або з домішками крові, яка виникає під час або після лікування левофлоксацином (у тому числі протягом кількох тижнів після лікування), може бути симптомам захворювання, зумовленого Clostridium difficile.	При підозрі на захворювання, зумовлене Clostridium difficile, левофлоксацин слід негайно відмінити та у невідкладному порядку розпочати належне лікування.
<i>Гемолітичні реакції</i>	Пацієнти з прихованими або явними порушеннями активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть мати схильність до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолоновими антибіотиками.	У зв'язку з цим у разі необхідності застосування левофлоксацину за цими пацієнтами слід здійснювати нагляд щодо можливого виникнення гемолізу.
<i>Порушення функції нирок</i>	РИНОЛОКСИН може викликати побічні реакції з боку сечовидільної системи: підвищення рівня креатиніну в крові, гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту).	Оскільки левофлоксацин виводиться в основному нирками, потрібна корекція дози для пацієнтів із порушеною функцією нирок.
<i>Судомні напади</i>	Хінолони можуть знижувати судомний поріг і провокувати розвиток судом.	Як і інші хінолони, його слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, та при одночасному лікуванні діючими речовинами, що знижують судомний поріг, наприклад теофіліном.

		У разі виникнення судомного нападу левофлоксацин слід відмінити.
<i>Реакції гіперчутливості</i>	Левовфлоксацин може призвести до серйозних, потенційно летальних реакцій підвищеної чутливості (наприклад від ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку), в окремих випадках після застосування першої ж дози препарату.	При виникненні реакцій гіперчутливості необхідно відмінити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування.
<i>Важкі шкірні реакції/фотосенсибілізація</i>	При застосуванні левофлоксацину повідомлялося про виникнення тяжких бульозних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомлялося про випадки фотосенсибілізації на тлі застосування левофлоксацину.	При виникненні будь-яких реакцій з боку шкіри та/або слизових оболонок слід негайно припинити прийом левофлоксацину, звернутися до лікаря і у разі необхідності розпочати відповідне лікування. Для запобігання фотосенсибілізації рекомендовано, щоб пацієнти не зазнавали без потреби впливу сильного сонячного випромінювання або опромінення штучними джерелами УФ-променів, під час лікування та протягом 48 годин після припинення прийому левофлоксацину.
<i>Гіпоглікемія/гіперглікемія</i>	Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися, як правило, у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми.	У пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози цукру в крові.
<i>Нейротоксичність (психотичні реакції, суїцидальні)</i>	Повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії, яка може швидко наставати,	припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення необоротного стану. Рекомендується з

думки, периферична нейропатія, епілептичні напади)	у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. Дуже рідко вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину.	обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.
Кардіотоксичність (подовження інтервалу QT/шлуночкова тахікардія типу «пірует»)	Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT.	Слід з обережністю відноситися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT
Гепатотоксичність	При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом) повідомлялося про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком.	Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або болі у ділянці живота.
Загострення міастенії	Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з <i>myasthenia gravis</i> .	Левофлоксацин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з <i>myasthenia gravis</i> в анамнезі.
Порушення зору	РИНОЛОКСИН може викликати побічні реакції з боку органів зору: порушення зору, такі як затуманення зору, транзиторна втрата зору.	Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога.
Взаємодія з циклоспорином	Період напіввиведення циклоспоринолу збільшується на 33 % при одночасному прийомі з левофлоксацином.	При одночасному застосуванні ЛЗ РИНОЛОКСИН з циклоспорином рекомендовано бути обережним, та контролювати стан пацієнта.

<i>Взаємодія з антагоністами вітаміну К</i>	При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими.	Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції.
---	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Ушкодження суглобового хряща у дітей</i>	Лікарський засіб протипоказаний для застосування дітям (віком до 18 років), оскільки не виключене ушкодження суглобового хряща.
<i>Резистентність</i>	Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.
<i>Відшарування сітківки</i>	Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування в період вагітності та годування груддю</i>	Через відсутність досліджень та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, лікарський засіб протипоказаний вагітним та жінкам, які годують груддю. Якщо під час лікування препаратом діагностується вагітність, про це слід повідомити лікаря. Левофлоксацин не зумовлював порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана

Заходи з мінімізації ризику: «Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана».
Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику виникнення аневризми та дисекції аорти та регургітації/недостатності серцевого клапана.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків
Ключові моменти: 1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам працівників з Регуляторним органом. 2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам працівників на сайті Регуляторного органу та сайті заявника. 3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами. 4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я. 5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я. 6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.
Мета й обґрунтування: Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик аневризми та дисекції аорти та регургітації/недостатності серцевого клапана та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.
Пропоновані заходи: Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

VI.2.6 План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	10.01.23	Змін у проблемах з безпеки не було	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: Частина I Загальна інформація ЧАСТИНА II: Модуль CV. МОДУЛЬ CVII – ІДЕНТИФІКОВАНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ. Післяреєстраційний досвід Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки. Частина III План з фармаконагляду Частина V Заходи з мінімізації ризиків Частина VI Резюме плану управління ризиками Частина VII Додатки Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка

			характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка Додаток 3. Міжнародний реєстраційний статус лікарського засобу Додаток 10. Деталізована інформація щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків (якщо такі були) Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для медичних представників та пацієнтів Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані
1.1	07.09.23	<i>Змін у проблемах з безпеки не було</i>	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: Частина I Загальна інформація Частина III План з фармаконагляду Частина V Заходи з мінімізації ризиків Частина VI Резюме плану управління ризиками Частина VII Додатки Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка