

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ТАРГЕТРІ

(1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату) 250 мг);

(1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину (у формі левофлоксацину гемігідрату) 500 мг);

6.2 *Складові для загальнодоступного резюме*

6.2.1 **Огляд епідеміології захворювання**

Виникнення ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) пов'язане зі специфічними факторами ризику. Частота безсимптомної наявності бактерій у сечі вагітних жінок становить 2-7%, але в 40% вагітних жінок це явище має тенденцію до прогресування до симптоматичного. Частота бактеріурії також має тенденцію до збільшення з віком і при цьому бактерії в сечі виявляються в 80% жінок літнього віку. ІСШ є найпоширенішими інфекціями в пацієнтів після трансплантації нирки. До 25% цих пацієнтів матимуть ІСШ упродовж першого року після трансплантації. Бактеріальна інфекція, що викликає запалення нирок, є одним з найпоширеніших захворювань нирок. Цей патологічний стан виникає як ускладнення висхідної інфекції сечовивідних шляхів, яка поширюється від сечового міхура до нирок та їх збірних систем. У США щорічний показник захворюваності становить 15-17 випадків на 10000 осіб, і при цьому 80% випадків припадає на жінок.

Запалення (набряк) передміхурової залози – це запальний стан, який недостатньо вивчений. Цей стан часто розглядають як хворобу літніх чоловіків, але в США це найпоширеніша патологія з боку ниркової системи в чоловіків віком <50 років. Хоча справжня причина невідома, за оцінками, набряк передміхурової залози, спричинений бактеріальною інфекцією, становить приблизно 10% від усіх випадків набряку передміхурової залози.

Неускладнене запалення сечового міхура

За оцінками, прості ІСШ (у невагітних здорових жінок) зустрічаються з частотою 0,7 інфекції на людину на рік. П'ятдесят відсотків жінок матимуть щонайменше одну ІСШ у певному періоді свого життя.

Збудник сибірки, що вдихається через дихальні шляхи – *B. anthracis* поширений у всьому світі. Увага, яку європейські вчені приділяли сибірці в XIX столітті, свідчить про її

важливість в Європі як поширеної причини захворювань худоби та людей. Випадки захворювання людей виникали часто не лише в осіб, які контактували з хворими та мертвими тваринами, але й серед працівників промислових підприємств, які переробляють продукти, забруднені спорами сибірки, наприклад, текстильні вироби, які містять волокна тваринного походження.

Раптове загострення хронічної обструктивної хвороби легень, в тому числі запалення основних дихальних шляхів легень

Довготривале запалення основних дихальних шляхів легень – це стан, при якому більшу частину місяця спостерігається тривале запалення в верхній частині дихальних шляхів зі слизом, що викликає кашель. Загострення описує стан, що характеризується раптовим погіршенням запалення. Тривале запалення головних дихальних шляхів легень зустрічається в 3-17% населення більшості розвинених країн і може бути смертельним, якщо його не лікувати.

Раптова бактеріальна інфекція порожнин навколо носових проходів (пазух)

Ця інфекція призводить до того, що порожнини навколо носових ходів (пазухи) запалюються та набрякають. Це заважає дренажу й викликає накопичення слизу. При раптовій бактеріальній інфекції в пазухах може бути важко дихати через ніс. Ділянки навколо очей та обличчя можуть відчуватися опухлими, а пацієнта може турбувати пульсуючий біль в обличчі або головний біль.

Найчастіше інфекція викликається звичайною застудою. Інші причини включають алергію, бактеріальні та грибкові інфекції. Повідомлялося, що раптова бактеріальна інфекція на пазухах ускладнює до 2% випадків застуди та грипоподібних захворювань в дорослих і до 10% таких випадків у дітей. За відсутності лікування або неналежного лікування це може призвести до серйозних ускладнень. Більше того, ця інфекція може розвинути в хронічну інфекцію придаткових пазух носа, що призведе до серйозного захворювання.

Інфекція легень, яка набута поза межами лікарні (CAP)

Інфекція легень, яка набута поза межами лікарні, визначається як запалення легень, яке не було набуте в лікарні або закладі тривалого догляду. CAP – це раптовий стан. Залежно від країни та досліджуваних груп населення, CAP може уражати від 1,6 до 11,6 осіб з 1000 упродовж року. Пацієнти старше 60 років мають більш високий ризик розвитку CAP. Частота піків CAP припадає на зимовий сезон. До 61% пацієнтів з CAP госпіталізуються. Зафіксовані показники смертності дорослих, госпіталізованих з CAP, варіюються від 6% до 14%. Рівень смертності пацієнтів з тяжкою CAP, які потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, високий і коливається від 22% до понад 50%.

Ускладнені інфекції шкіри та структур шкіри

Ускладнені інфекції шкіри та структури шкіри (cSSSI) є найпоширенішим типом бактеріальної інфекції й можуть варіюватися за тяжкістю від легкого запалення до обширного руйнування тканин із загрозливим для життя поширенням інфекції всередині організму (сепсис). Точна частота виникнення cSSSI невідома. cSSSI, які класифікуються як ускладнені, включають інфіковані виразки шкіри, спричинені поганим кровопостачанням (ішемічні виразки), високий рівень цукру в крові, що ушкоджує нерви та кровоносні судини в ступнях, великі абсцеси, інфекції ран від укусів людей або тварин,

інфекції, що зачіпають глибші м'які тканини, такі як хірургічні або посттравматичні ранові інфекції, та інфекцію відмерлого глибокого шару шкіри (некротичний фасціт). Неліковані cSSSI можуть поширюватися та спричиняти значне руйнування тканин, інфекцію кісткової тканини, високий рівень цукру в крові, що ушкоджує нерви та кровоносні судини в ступнях, хірургічне видалення стоп або навіть втрату руки чи ноги, а також смерть.

6.2.2 Резюме користі лікування

У двох дослідженнях Левофлоксацин порівнювали з Ципрофлоксацином та Ломефлоксацином щодо ефективності та безпеки при лікуванні раптового запалення нирок. Всього було включено 186 пацієнтів. З них 89 пацієнтів в обох дослідженнях разом одержували Левофлоксацин 250 мг один раз на день; 58 одержували Ципрофлоксацин 500 мг двічі на день в першому дослідженні та 39 одержували Ломефлоксацин 400 мг один раз на день в другому дослідженні. Через 5-9 днів після завершення лікування в пацієнтів, які одержували Левофлоксацин, було еліміновано 95% бактерій порівняно з 94% у групі Ципрофлоксацину та 95% у групі Ломефлоксацину. В обох дослідженнях загальний показник клінічного одужання при застосуванні Левофлоксацину становив 92%. Автори дійшли висновку, що пероральне застосування один раз на день, доведена ефективність та добра переносимість роблять Левофлоксацин чудовим засобом вибору для лікування раптової інфекції нирок (Richard et al. 1998).

Це дослідження було проведено з метою порівняння безпеки та ефективності застосування Левофлоксацину та Ципрофлоксацину для лікування тривалого набряку передміхурової залози. Для лікування Левофлоксацином 500 мг один раз на добу або Ципрофлоксацином 500 мг два рази на добу упродовж 28 днів було відібрано 377 чоловіків з цим захворюванням у анамнезі та лабораторними ознаками набряку передміхурової залози. Показники клінічного успіху були подібними (75% для Левофлоксацину та 72,8% для Ципрофлоксацину), як і швидкість елімінації бактерій (75% для Левофлоксацину та 76,8% для Ципрофлоксацину). Автори дійшли висновку, що Левофлоксацин 500 мг один раз на добу упродовж 28 днів є настільки ж ефективним, як Ципрофлоксацин 500 мг два рази на добу упродовж 28 днів для лікування тривалого бактеріального запалення передміхурової залози (Bundrick et al 2003).

Левофлоксацин був включений до складу деяких засобів для внутрішньовенного введення, призначених для лікування пацієнтів, в яких розвинулася інфекція сибірки, викликана вдиханням через дихальні шляхи, що відбулося в США в вересні та жовтні 2001 року (AHFS-DI 2005).

6.2.3 Невідомі дані, що стосуються користі лікування

Застосування хінолонів у дітей було обмежено через занепокоєння щодо їхньої токсичності для хрящової тканини.

6.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Відома інформація	Застереження
Стан, який виникає, коли аортальний клапан серця не закривається щільно, утворюється балоноподібне випинання аорти, і серйозний стан, при якому виникає розрив у внутрішньому шарі головної артерії тіла (аорти).	Дослідження та повідомлення про випадки вказують на підвищений ризик балоноподібного випинання аорти та серйозного стану, при якому виникає розрив у внутрішньому шарі головної артерії (аорти) організму, особливо в пацієнтів похилого віку, а також захворювання аорти та типу серцевого клапана, при якому клапан між лівими камерами серця не закривається повністю, що дозволяє крові просочуватися назад через клапан після прийому фторхінолонів.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Левовфлоксацин необхідно застосовувати лише після ретельної оцінки користі та ризиків, а також після розгляду інших методів терапії в пацієнтів з сімейним анамнезом балоноподібного випинання при захворюванні аорти або хвороби серцевого клапана, що спостерігається з народження, або в пацієнтів з діагнозом вже існуючого балоноподібного випинання в аорті та/або серйозного стану, при якому виникає розрив у внутрішньому шарі головної артерії (аорти) організму, або за наявності інших факторів ризику або передумов – як для балоноподібного випинання в аорті, так і для стану, при якому виникає розрив у внутрішньому шарі основної артерії тіла та протікають серцеві клапани/неспроможність серцевих клапанів, або додатково для судинних розладів та для стану, що виникає, коли клапан основної артерії серця щільно не закривається.
Інвалідизація (недієздатність) та	Дуже рідко в пацієнтів, які одержували хінолони та	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та

Ризик	Відома інформація	Застереження
потенційно тривалі побічні ефекти	фторхінолони, повідомлялося про тривалі (упродовж місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції на засіб, що впливають на різні системи організму, іноді – на кілька систем (скелетно-м'язова, нервова, психічна та сенсорна), незалежно від віку та наявних факторів ризику.	ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Прийом Левофлоксацину необхідно негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної небажаної реакції, а пацієнтам необхідно порадити звернутися до лікаря за порадою.

6.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризику з точки зору проблем безпеки

Для всіх лікарських засобів існує Інформація про лікарський засіб (Інструкція з медичного застосування), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим спеціалістам у галузі охорони здоров'я детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цьому документі відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків – Поширення безпосереднього листа з інформацією для медичних працівників було завершено МАН, який інформує медичних працівників про ризик регургітації серцевого клапана, про що повідомлялося при системному та інгаляційному застосуванні фторхінолону. ДНРС також стверджує, що фторхінолони необхідно застосовувати лише після ретельної оцінки їх ймовірної користі та ризиків, в тому числі ризик аневризми аорти.

6.2.6 Запланований план післяреєстраційних досліджень

Перелік досліджень в плані післяреєстраційних досліджень

Дослідження/діяльність (в тому числі номер дослідження)	Завдання	Розглянуті проблема безпеки/питання ефективності	Статус	Запланована дата подання (проміжних та) кінцевих результатів
Відсутній				

6.2.7 Резюме змін до Плану управління ризиками з часом

Не застосовується, оскільки це перший RMP для засобу.