

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ЛЕВОЦИН-Н, розчин для інфузій, 500 мг/100 мл

#### VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

##### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань

Лікарський засіб ЛЕВОЦИН-Н, розчин для інфузій, призначають дорослим для лікування таких інфекційних захворювань, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами, як:

- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (тільки у разі, якщо визнано неефективним або недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цих інфекцій);
- гострий пієлонефрит та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- хронічний бактеріальний простатит.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

*Негоспітальна пневмонія (НП)* — гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах та супроводжується симптомами ураження нижніх дихальних шляхів (гарячка; кашель; виділення харкотиння, можливо гнійного; біль у грудях та задишка) і рентгенологічними ознаками свіжих вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи. Є клінічною формою пневмонії.

Найбільш частими збудниками пневмонії є пневмокок, мікоплазма, хламідії, гемофільна паличка (як правило, у курців), респіраторні віруси, золотистий стафілокок, мараксела. В Україні в 2017 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію склала 384,0 на 100 тис. населення, а смертність — 11,7 на 100 тис. населення, тобто померло майже 3 % із тих, хто захворів на пневмонію.

Етіотропною терапією НП є антибактеріальні препарати для системного застосування. Антибіотикотерапію необхідно починати відразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів із НП, які потребують госпіталізації [1].

*Гострий пієлонефрит (ГП)* — це неспецифічне запалення нирок, при якому одночасно або послідовно уражаються паренхіма нирки, система каналців, ниркові філіжанки, балія. Причиною патології є різні мікроорганізми, що потрапили до сечовивідної системи.

Класичним початком гострого пієлонефриту є раптове підвищення температури, що супроводжується ознобом, головним болем, загальною слабкістю. Пацієнта турбує безперервний ниючий біль у ділянці нирок, набряклість, підвищення артеріального тиску, напади нудоти і блювання.

За частотою ГП займає друге місце серед інфекційних захворювань після гострих респіраторних інфекцій і складає 16 % всіх захворювань нирок. Гнійні його форми розвиваються у 1/3 хворих. Летальність при ГП і його ускладненнях займає перше місце у структурі смертності урологічних стаціонарів. Гострий пієлонефрит може бути самостійним захворюванням, але частіше він ускладнює перебіг сечокам'яної хвороби, гіперплазії передміхурової залози, цукрового діабету, запальних захворювань жіночих статевих органів [2].

*Хронічний бактеріальний простатит (ХБП)* — бактеріальна інфекція передміхурової залози. Його слід диференціювати від інших форм простатиту, таких як гострий бактеріальний простатит та синдром хронічного тазового болю.

Хронічний бактеріальний простатит є відносно рідкісним захворюванням, яке зазвичай проявляється уривчастою картиною інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ). Він характеризується як рецидивні інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків, що виникають через хронічну інфекцію в передміхуровій залозі. Симптоми можуть бути повністю відсутні, поки не почнеться інфекція сечового міхура, а найнеприємнішою проблемою зазвичай є рецидивний цистит [3].

Хронічний бактеріальний простатит зустрічається менш ніж у 5 % пацієнтів із пов'язаними із простатою симптомами нижніх сечових шляхів, не обумовленими ДГПЗ [4].

*Інфекції шкіри та м'яких тканин* - однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів за хірургічною допомогою є інфекції шкіри і м'яких тканин (близько 10% госпіталізацій в стаціонари). Основними збудниками інфекцій шкіри і м'яких тканин є золотистий стафілокок і піогенні стрептококи. Неускладнені інфекції, як правило, поверхневі, з залученням до патологічного процесу шкіри і підшкірної клітковини (фурункул і фурункулез, карбункул, гідраденіт, рожа, целюліт, неускладнені абсцеси), як правило, не вимагають хірургічних втручань. При ускладнених інфекціях залучаються поверхневі і глибокі шкірні структури (некротичний целюліт, фасцит, піоміозит, мионекроз і ін.). Найбільш часто для лікування неускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин застосовується емпірична антибактеріальна терапія, хоча до теперішнього часу обґрунтованих рекомендацій саме для лікування цих інфекцій не існує. Для вибору емпіричного режиму антибактеріальної терапії необхідно мати надійні клінічні дані про наявність інфекції, щоб уникнути необґрунтованого і надмірного застосування антибіотиків і знизити ймовірність розвитку резистентності флори. Фторхінолони характеризуються підвищеною активністю проти грампозитивної флори і активністю щодо анаеробної флори [5].

*Джерела інформації (літературні посилання):*

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії / Мостовой Ю.М. / К. : Центр ДЗК, 2016.
2. Інфекції сечостатевої системи: пієлонефрит / О.В. Шуляк, Український медичний часопис. - 2014. - № 4.
3. Сучасні підходи до діагностики та лікування бактеріального простатиту. Український журнал медицини, біології та спорт / Горпінченко І. І., Миколаєнко О. О. /2018
4. Мікробіологічні особливості бактеріального простатиту / Ковальчук О.В., Руденко Т. Є., Гамалія І. А. Український медичний журнал 2016; 6 (114)
5. Інфекції шкіри і м'яких тканин: сучасні погляди і стратегія антибіотикотерапії / П. Андрющенко, д. мед. н., професор, В.В. Ващук, к. мед. н., Г.І. Герич; Т.В. Хомченко.

## **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

Загальна летальність при пневмонії становить близько 20-30 випадків на 100 тис. осіб на рік. Смертність серед амбулаторних хворих з низьким ступенем ризику не більше 1%, а у хворих, госпіталізованих з пневмонією - до 14% (у критичних хворих до 30-40%) [1]. При пневмонії клінічна ефективність левофлоксацину перевершувала ефективність терапії цефтріаксоном, цефуроксимом (у т.ч. в поєднанні з еритроміцином або доксицикліном) і склала 96 і 90%, бактеріологічна ефективність - 98 і 85% відповідно; відмінності були статистично достовірні. За даними I. Harding (2001), левофлоксацин був більш ефективним при лікуванні позалікарняної пневмонії, ніж кларитроміцин, бензилпенициліном, цефтріаксоном, амоксицилін/клавулановою кислотою. Велика кількість досліджень підтвердило не тільки клінічне перевагу ЛФ, але і його економічну перевагу над іншими антибактеріальними препаратами [2]. Таким чином, монотерапія ЛФ не поступається за ефективністю традиційним комбінованого лікування у хворих з високою ймовірністю

летального результату [3].

Інфекції шкіри і м'яких тканин (ШМТ), шкіри потребують застосування антибіотиків. Там, де інфекція, ймовірно, має полімікробний характер (інфекції в безпосередній близькості від статевих шляхів, прямої кишки, СДС, кусані рани тощо), лікування антибіотиками має охоплювати широкий спектр патогенних мікроорганізмів, у тому числі фторхінолонами III-IV покоління, включаючи левофлоксацин [4].

Механізм дії фторхінолонів полягає в пригніченні ферментів ДНК-гірази, топоізомераз II та IV, що призводить до порушення реплікації мікробної ДНК і зовнішньої мембрани мікробних клітин [5].

Левофлоксацин відноситься до антибіотиків з широким спектром дії і ідеально підходить для системного лікування різних захворювань, в тому числі і простатиту (гострого, хронічного, бактеріального). Він здатен швидко проникати в тканини простати. На даний момент левофлоксацин при простатиті вважається золотим стандартом в лікуванні простатиту [6].

*Джерела інформації (літературні посилання):*

1. Community- acquired pneumonia cost-effective antimicrobial therapy / Cunha BA, Postgrad Med 1996; 99: 109-122.
2. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety IV and / or oral levofloxacin versus ceftriaxon and / or cefuroxim axetil in treatment of adults with community- acquired pneumonia / File TM, Segreti J, Dunbar L et al. Antimicrob Agent Chemother 1997
3. Killing activity of levofloxacin and ciprofloxacin against S. pneumonia in vitro and vivo / Marcus A, Isert D, Klesel N, Selbert C, 1995
4. Інфекції шкіри і м'яких тканин: сучасні погляди і стратегія антибіотикотерапії / В.П. Андрющенко, д. мед. н., професор, В.В. Ващук, к. мед. н., Г.І. Герич, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу.
5. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / Яковлев В.П., Яковлев С.В. // Новые антибиотики. - 2002. - Т. 4. № 2.
6. Pharmokinetic profil of levofloxacin following once-daily 500mg oral or IV doses / Chein SC, Rogge MC, Gisclon LG, et al. Antimicrob Agent Chemother 1997; 47: 2256-2260.18. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community- acquired pneumonia. Clin Ther. 1998; 20: 820-837.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Інформація відсутня.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик                             | Що відомо  | Запобіжні заходи   |
|-----------------------------------|--|--|
| <b>1. Реакції гіперчутливості</b> | Алергічні реакції, викликані фторхінолонами, зустрічаються не більш ніж у 1–2 % хворих. Левофлоксацин може час від часу спричиняти серйозні, потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад ангіоневротичний | Протипоказано застосовувати ЛЗ при відомій підвищеній чутливості до левофлоксацину, інших антибіотиків групи хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Слід уникати застосування |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози.</p>  | <p>левофлорксацину пацієнтам із серйозними побічними реакціями в анамнезі після застосування лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони.</p> <p>У разі клінічного прояву тяжких реакцій підвищеної чутливості необхідно припинити застосування левофлорксацину, звернутися до лікаря та почати відповідне лікування.</p> <p>Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>   |
| <p><b>2. Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана</b></p> | <p>Ризик ураження аорти викликає збільшення доз і тривалості застосування фторхінолонів. Як правило, ураження аорти на тлі прийому фторхінолонів розвивався протягом 60–90 діб від початку терапії. Згідно з даними С.С. Lee та співавторів, терапія фторхінолонами протягом 3–14 діб призводила до ризику розвитку аневризми та дисекції аорти в 2,41 рази, а довше 14 діб - у 2,83 рази. У дослідженнях на тваринах зростання аневризм аорти у мишей підтвердилося ехокардіографічно вже поспіль 48 ч від початку введення фторхінолонів. Встановлено, що люди похилого віку мають підвищений ризик розвитку аневризми аорти та розшарування аорти. Приблизно 75% розшарування аорти зустрічається у пацієнтів у віці від 40 до 70 років, причому більшість у віці від 50 до 65 років продемонстрували, що чоловіки схильні до уражень аорти при терапії ФХ у два рази частіше, чим жінки. Слід відзначити, що дисекцію аорти, не асоційовану із застосуванням</p> | <p>Фторхінолони 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 чи сприятливих умов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> як і при аневризмі та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит, відомий атеросклероз) або додатково:</li> <li><input type="checkbox"/> при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу</li> </ul> |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>фторхінолонів, також частіше спостерігали у пацієнтів чоловічого статі.</p>   | <p>або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ при регургітації/ недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.</li> </ul> <p>У разі появи раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам потрібно негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.</p> <p>Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.</p> <p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p> |
| <p><b>3. Ушкодження сухожилля (включаючи тендиніт і розрив сухожилля)</b></p> | <p>Частота фторхінолон-асоційованої тендинопатії або розриву сухожилля у здорової популяції за оцінками становить від 0,14% до 0,4%. Дослідження, проведене у Великобританії, підрахувало, що надмірний ризик розвитку тендинопатії, пов'язаної з фторхінолонами, становить 3,2 на 1000 пацієнтороків. Тендиніт та розриви сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двосторонні, можуть виникати вже протягом 48 годин після</p> | <p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | початку лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування у пацієнтів, які отримували добові дози 1000 мг левофлоксацину. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантаціями цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. |  |
| <b>4. Пролонговані, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції</b> | У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомлялося про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька відразу, системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову системи, психіку та органи чуття).                                     | Застосування препарату слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися за консультацією до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій. |

## **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

**Інформація відсутня**

## **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

**Інформація відсутня**

### **VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що представлені для кожної проблеми безпеки, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Також, для одного важливого ідентифікованого ризику «Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана» застосовуються додаткові заходи з мінімізації ризиків, що представлені у Додатку 11 Частини VII даного плану управління ризиками.

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

Проведення нових досліджень не планується.

## VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

| Версія | Дата       | Проблема безпеки   | Коментар  |
|--------|------------|--|---|
| 01     | 15.01.2018 | <p><b>Ідентифіковані ризики</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції;</li><li>- епілепсія;</li><li>- скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів;</li><li>- ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту);</li><li>- вплив левофлоксацину на циклоспорин;</li><li>- подовження інтервалу QT;</li><li>- тендиніт та розриви сухожиль;</li><li>- захворювання, спричинені <i>Clostridium difficile</i>, включаючи псевдомембранозний коліт;</li><li>- пацієнти, схильні до судом;</li><li>- пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази;</li><li>- тяжкі бульозні реакції;</li><li>- коливання рівнів глюкози у крові (дисглікемія);</li><li>- фотосенсибілізація;</li><li>- психотичні реакції;</li><li>- периферична нейропатія;</li><li>- гепатобіліарні порушення, включаючи некротичний гепатит та гостру печінкову недостатність;</li><li>- загострення міастенії гравіс;</li><li>- порушення зору;</li><li>- суперінфекція</li></ul> <p><b>Потенційні ризики</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Резистентність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> до левофлоксацину;</li><li>- вплив теofilіну, фенбуфену чи подібних нестероїдних протизапальних лікарських засобів на левофлоксацин;</li><li>- вплив пробенециду і циметидину на левофлоксацин;</li><li>- вплив левофлоксацину на антагоністів вітаміну К;</li><li>- визначення опіатів у сечі;</li></ul> | Погоджено в рамках процедури перереєстрації 26.04.2018 наказом №799 |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>- гематологічні розлади, включаючи лейкопенію, еозинофілію, тромбоцитопенію, нейтропенію, панцитопенію, агранулоцитозну гемолітичну анемію;</li><li>- дисгевзія;</li><li>- втрата слуху;</li><li>- несумісність при змішуванні з гепарином або лужними розчинами (гідрокарбонатом натрію)</li></ul> <p><b>Відсутня інформація</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Застосування у дітей та підлітків;</li><li>- застосування у період вагітності та годування груддю;</li><li>- безпека при застосуванні левофлоксацину більше 28 днів.</li></ul> |  |
|--|--|--|--|