

## Новая информация из раздела безопасности использования лекарственного средства

23 мая 2023

### Напоминание об ограничении применения хинолонов и фторхинолонов, в связи с развитием инвалидизирующих, потенциально необратимых нежелательных реакций

Комитет по оценке рисков Европейского медицинского агентства (*PRAC EMA*) разместил информацию, предназначенную повторно дополнительно информировать специалистов системы здравоохранения (ССЗ) и держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) об ограничении применения хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах, в связи с риском развития серьезных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций.

Ограничения были введены в 2019 году после обзора и анализа данных об очень редких, но серьезных нежелательных реакциях. Обсервационное исследование<sup>1</sup>, спонсируемое *EMA*, показало, что, хотя использование фторхинолоновых антибиотиков сократилось, данные лекарственные препараты продолжают **назначать по не утверждённым показаниям**.

В обзор были включены следующие фторхинолоны и хинолоны: *cinoxacin, ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, pипemidic acid, prulifloxacin* и *rufloxacin*. Обзор касался лекарственных препаратов только для системного применения, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах.

**Фторхинолоны и хинолоны** — группа лекарственных препаратов, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицинской практике в качестве антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия с активностью в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Фторхинолоны имеют большую ценность при определенных инфекциях, в том числе в ряде опасных для жизни инфекционных заболеваниях, когда альтернативные антибактериальные лекарственные средства недостаточно эффективны.

**Фторхинолоны не следует применять:**

- для лечения инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без антибактериальной терапии, такие как инфекционные заболевания горла - фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит;
- для лечения не бактериальных инфекций, например, не бактериального (хронического) простатита;
- для предупреждения диареи путешественника или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (инфекции, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря);
- для лечения легких и средней степени тяжести бактериальных инфекций, за исключением случаев, когда другие антибактериальные лекарственные средства, рекомендованные для лечения этих инфекций, не могут быть использованы.

Очень важно **избегать** применения фторхинолонов и хинолонов у пациентов, в анамнезе которых имеются серьезные нежелательные реакции при приеме вышеуказанных лекарственных средств. **С особой осторожностью** следует **применять** у пожилых людей, пациентов с заболеваниями почек; пациентов после трансплантации органов, так как у данных пациентов повышенный риск повреждения сухожилий. У пациентов, получающих терапию системными кортикостероидами, также повышенный риск развития серьезных нежелательных реакций при применении фторхинолонов, в связи с чем, необходимо избегать совместного применения данных препаратов.

В обсервационном исследовании<sup>1</sup> оценивались данные, полученные от учреждений первичной медицинской помощи в шести Европейских странах (Бельгия, Франция, Германия, Нидерланды, Испания и Великобритания) в период с 2016 по 2021 год. Результаты исследования предполагают, что меры, принятые для ограничения использования данных препаратов, имели умеренное воздействие (modest impact).

В связи с вышеизложенным, ДРУ необходимо разработать, согласовать и распространить Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения (НОССЗ). В НОССЗ следует подчеркнуть необходимость применения фторхинолонов только по одобренным показаниям и после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных пациентов\*.

### **Информация для специалистов системы здравоохранения**

- ✓ Результаты обсервационного исследования, спонсируемого *EMA* (*EUPAS37856*), предполагают, что фторхинолоны продолжают назначать по не одобренным показаниям.
- ✓ *EMA* также отмечает, что исследование имело ограничения, и поэтому следует проявлять осторожность при интерпретации полученных данных.

---

\* – 26.05.2023 были внесены изменения на основании соответствующих изменений на сайте EMA

- ✓ Специалистам системы здравоохранения напоминают о значительном ограничении применения хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах, проведенного ЕМА в 2018 году, в связи с риском развития длительных (до нескольких месяцев или лет), серьезных, инвалидизирующих, потенциально необратимых нежелательных реакций, затрагивающих различные, иногда несколько, систем организма человека (скелетно-мышечную, нервную, психическую системы и органы чувств).
- ✓ Риск развития нежелательных реакций можно снизить, применяя фторхинолоны только по одобренным показаниям и после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных пациентов\*.
- ✓ С особой осторожностью следует применять фторхинолоны у пожилых людей, пациентов с заболеваниями почек; пациентов после трансплантации органов, так как у данных пациентов повышенный риск повреждения сухожилий. У пациентов, получающих терапию системными кортикостероидами, также повышенный риск развития серьезных нежелательных реакций при применении фторхинолонов, в связи с чем, необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
- ✓ До начала применения фторхинолонов, пациентов следует проинформировать о рисках, связанных с применением данных препаратов, включая длительные, серьезные нежелательные реакции и рекомендовать прекратить прием препарата и обратиться к врачу при появлении первых признаков и симптомов нежелательных реакций.
- ✓ Следует прекратить прием фторхинолонов и рассмотреть альтернативное лечение при появлении первых признаков воспаления сухожилий или боли, а также в случае появления симптомов невропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

### **Рекомендуемые изменения в Общую характеристику лекарственных препаратов (ОХЛП).**

В ОХЛП всех хинолонов и фторхинолонов, помимо поправок, рекомендованных ниже, в конце раздела «Показания» следует включить информацию:

**Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств.**

**Из раздела «Показания» к применению всех хинолонов и фторхинолонов следует удалить следующие показания:**

- ✓ Фарингиты
- ✓ Тонзиллиты

\* – 26.05.2023 были внесены изменения на основании соответствующих изменений на сайте ЕМА

- ✓
- ✓ Ларингиты
- ✓ Острый бронхит
- ✓ Профилактика диареи путешественников:
  - профилактика инфекционного гастроэнтерита (диареи путешественника);
  - предотвращение диареи путешественников.
- ✓ Предоперационная подготовка при лечении хронического холестеатомного отита и хронического отита, распространяющегося на кость
- ✓ Септицемия
- ✓ Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта у пациентов с ослабленной иммунной системой
- ✓ Предотвращение обострений рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин:
  - профилактика частой, рецидивирующей инфекции мочеполового тракта;
  - длительная профилактика рецидивирующей инфекции мочеполового тракта;
  - профилактика часто повторяющихся инфекций мочевыводящих путей;
  - предотвращение системных инфекций мочевыводящих путей;
  - профилактика системных инфекций мочевыводящих путей.
- ✓ Предотвращение инфекций при проведении хирургических процедур:
  - профилактика после оперативного вмешательства или процедур на мочеполовой системе:
    - профилактика после оперативного вмешательства или проведения процедур (вмешательств) на мочеполовой системе;
    - профилактика рецидивирующей инфекции мочеполового тракта после трансуретрального оперативного вмешательства или трансректальной биопсии простаты.
- ✓ Вагинальные инфекции
- ✓ Менингит
- ✓ Инфекции цереброспинальной жидкости
- ✓ Эндокардит
- ✓ Госпитальные (внутрибольничные) пневмонии
- ✓ Наружный отит

Дополнительно из раздела «Показания» лекарственного препарата **Пефлоксацин (pefloxacin)** следует удалить следующие показания:

- ✓ Острый и хронический простатит, включая тяжелые формы
- ✓ Острый неосложненный пиелонефрит
- ✓ Злокачественный наружный отит
- ✓ Обострение бронхолегочной инфекции при муковисцидозе

**Применение всех хинолонов и фторхинолонов по описанным ниже показаниям возможно, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данным показаниям является невозможным либо необоснованным:**

- ✓ Неосложненный цистит:
  - Острый неосложненный цистит
  - Острый цистит у женщин
  - Острый неосложненный цистит у женщин в период пременопаузы
  - Рецидивирующий цистит у женщин
  - Острая неосложненная инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей (цистит)
- ✓ Хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения:
  - Обострение хронической обструктивной болезни легких, включая хронический бронхит;
  - Обострение хронического бронхита;
  - Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения.
- ✓ Острый бактериальный риносинусит:
  - Острый синусит;
  - Острый бактериальный синусит.
- ✓ Острый средний отит

**Ниже представлены рекомендуемые формулировки ряда показаний для следующих действующих веществ:**

### **Ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*)**

*Взрослые пациенты:*

- ✓ Гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*.
- ✓ Инфекции костей и суставов.
- ✓ Лечение инфекций у пациентов с нейтропенией, если есть подозрение, что лихорадка вызвана бактериальной инфекцией.

- ✓ Неосложненный острый цистит

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Острый пиелонефрит.
- ✓ Осложненные инфекции мочевого тракта.

*Дети и подростки:*

- ✓ Бронхо-легочные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом.
- ✓ Осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит.

***Левифлоксацин (levofloxacin) - рекомендации по показаниям категории I\****

- ✓ Острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей (см. раздел 4.4).
- ✓ Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей / осложненные инфекции кожи и кожных структур.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

***Моксифлоксацин (moxifloxacin) - рекомендации по показаниям категории I\****

- ✓ Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

***Офлоксацин (ofloxacin)***

- ✓ Острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- ✓ Бактериальный простатит, эпидидимоорхит.

- ✓ Воспалительные заболевания органов малого таза, в сочетании с другими антибактериальными препаратами.
- ✓ Уросепсис (применимо только для внутривенного введения).
- ✓ Неосложненный цистит

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Уретрит

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Инфекции костей и суставов.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Острый бактериальный синусит

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Внебольничная пневмония

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Профилактика бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.

- ✓ В комплексной терапии лечения туберкулеза.
- ✓ Обострение хронического синусита.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Хронический средний гнойный отит.
- ✓ Инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественника).

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- ✓ Легочная форма сибирской язвы: пост-контактная профилактика и лечение.
- ✓ Лечение бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.
- ✓ Хронический бактериальный синусит.
- ✓ Туберкулез легких, вызванный резистентными микобактериями, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.
- ✓ Острый средний отит.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

### **Норфлоксацин (*norfloxacin*)**

- ✓ Острая инфекция мочевыводящих путей у мужчин.
- ✓ Неосложненный острый пиелонефрит.
- ✓ Осложненный острый цистит.
- ✓ Бактериальный простатит.
- ✓ Эпидидимоорхит, включая случаи вызванные чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*
- ✓ Гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*.



- ✓ Инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественника).
- ✓ Профилактика бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией.
- ✓ Неосложненный острый цистит.

[Торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным.

- ✓ Уретрит, включая случаи, вызванные чувствительными *Neisseria gonorrhoeae*.
- ✓ Осложненные инфекции мочевыводящих путей, исключая осложненные формы пиелонефрита.
- ✓ Периоперационная профилактика в инвазивной урологической хирургии.

\*показания категории 1 для всех хинолонов и фторхинолонов:

недавно выявленная проблема по безопасности (длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые нежелательные реакции), оказывает ограниченное влияние на соотношение польза / риск и не требует изменения раздела показаний. Соотношение польза / риск остается благоприятным.

**Показания, не требующие изменений:**

- ✓ Осложненные инфекции мочевыводящих путей / пиелонефрит.
- ✓ Простатит, эпидидимоорхит.
- ✓ Уретрит и цервицит.
- ✓ Половой тракт / гинекологические инфекции.
- ✓ Хронические легочные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у взрослых пациентов с муковисцидозом.
- ✓ Бронхо-легочные инфекции у пациентов с муковисцидозом или бронхоэктазами.
- ✓ Внебольничная пневмония.
- ✓ Пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями.
- ✓ Туберкулез.
- ✓ Хронический синусит.
- ✓ Злокачественный наружный отит.
- ✓ Хронический гнойный средний отит.
- ✓ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей / осложненные инфекции кожи и кожных структур.
- ✓ Желудочно-кишечные инфекции.

- ✓ Инфекции костей и суставов.
- ✓ Внутривнутрибрюшные инфекции.
- ✓ Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.
- ✓ Легочная форма сибирской язвы: пост-контактная профилактика и лечение.
- ✓ Инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Для показаний категории 1, *PRAC* считает, что польза превышает риски, особенно риск развития длительных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций. Это объясняется тяжестью заболеваний, возможным развитием серьезных осложнений, включая предотвращение появления необратимых анатомических или функциональных поражений, благоприятное распределение фторхинолонов в тканях, специфичность патогена, покрываемого микробиологическим спектром фторхинолонов. На основании полученных данных, *PRAC* пришел к выводу, что эти показания следует сохранить.

Для всего класса хинолонов и фторхинолонов в начало раздела «Предостережения и особые указания» было рекомендовано включить следующую информацию по безопасности:

Следует избегать применения [международное непатентованное наименование] у пациентов, в анамнезе которых развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон или фторхинолон-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.8). Лечение таких пациентов [международное непатентованное наименование] следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения пользы/риска (см. раздел 4.3)

Следующие предостережения было рекомендовано включить в раздел «Предостережения и особые указания»:

### ***Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции***

Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающиеся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции, следует немедленно прекратить прием [международное непатентованное наименование] и обратиться к врачу.

## ***Тендинит и разрыв сухожилия***

Тендинит и разрыв сухожилия (особенно, ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов.

При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием [международное непатентованное наименование] и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

*Для левофлоксацин-содержащих лекарственных препаратов для системного применения, перечень факторов риска в первом вышеупомянутом предложении должен дополнительно включать «в случае приема левофлоксацин в суточной дозе 1000 мг».*

## ***Периферическая невропатия***

Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипостезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимающих хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют [международное непатентованное наименование] следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Следующую информацию о нежелательных реакциях было рекомендовано включить в раздел «Нежелательные реакции» (отмеченные звездочкой):

Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани\*

Заболевания нервной системы\*

Общие расстройства и нарушения в месте введения\*

Психические нарушения\*

Нарушения со стороны органа зрения\*

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия\*

\*Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные, иногда несколько систем организма человека и органы чувств, (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии ассоциированные с парестезией, депрессию, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

1. *“Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing [Medicinal Products](#) for Systemic and Inhalation Use” (EUPAS37856)*<sup>1</sup>
2. *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10 - 12 May 2023* News12/05/2023  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023>
3. *Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects* News12/05/2023  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially>.
4. *Annex III Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and the package leaflets*  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annex-iii_en.pdf)

Информацию подготовила главный специалист  
РКФЛ УП “Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении”

Кучко А.М.