

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торгова назва: МОКСИФЛОКС-ІНФУЗІЯ®, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл, по 250 мл у пляшці, по 1 пляшці в пачці; по 250 мл у пакеті полімерному, по 1 пакету полімерному в прозорому пластиковому пакеті та пачці.

МНН: Moxifloxacin

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

2.1.1 Негоспітальна пневмонія

Негоспітальна пневмонія визначається як гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях та задишка).

Захворювання на пневмонію складає в середньому від 10 до 13,8 на 1000 населення. Ця патологія займає 30–40 % від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності — лише 0,33 %. З кожних 100 чоловік щорічно 1 хворіє на пневмонію, її частота особливо зростає в зимовий період. Пацієнти старше 60 років мають підвищений ризик розвитку негоспітальної пневмонії.

За результатами всесвітньої статистики, пневмонії займають четверте місце серед причин смерті після серцево-судинних захворювань, злоякісних новоутворень, травм та отруєнь. За останні 30 років летальність від цього захворювання зростає від 1 до 9 %.

2.1.2 Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин

За оцінками експертів ВООЗ, щорічно захворювання шкіри вражають від 30 до 70 % людства. Щорічно понад 2 млн. громадян України потребують дерматологічної та венерологічної допомоги. Хвороби шкіри та підшкірної клітковини складають 5,9 % від усіх захворювань, які щорічно реєструються в Україні.

Захворюваність на хвороби шкіри становить 3 884,7 на 100 тис. населення.

Частота ускладнених інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин невідома. Спектр ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, причиною яких найчастіше є травми або хірургічні втручання, включає в себе як прості інфіковані виразки, так і тяжкий некротизуючий фасціт.

Не проліковані захворювання шкіри та підшкірних тканин можуть поширюватись з залученням м'яких тканин та кісток, що призводить до порушення функціональної здатності або навіть смерті.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Моксифлоксацин призначають тривалістю курсу від 7 до 21 дня для лікування бактеріальних інфекцій. Препарат приймається лише один раз на день і підходить для моноантибіотикотерапії. В численних опублікованих даних оригінального препарату доведено ефективність моксифлоксацину з більш швидким усуненням симптомів захворювання на відміну від препаратів порівняння.

Позалікарняна пневмонія

Показники ефективності лікування складають від 83 до 93 %. Ранній початок лікування стає передумовою скорочення тривалості перебування пацієнта в лікарні та зниження витрат на лікування.

Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин

Рівень клінічної ефективності становить не менше 79,4 % за даними одного з досліджень. Лікування моксифлоксацином пов'язане зі швидким полегшенням симптомів, при цьому 93,2 % пацієнтів (за даними іншого дослідження) відчували або повне виздоровлення, або значне покращення при лікуванні.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Моксифлоксацин не слід застосовувати у пацієнтів віком до 18 років, оскільки за доклінічними даними встановлено, що він спричиняє несприятливий вплив на хрящ молодих тварин. Ефективність та безпечність у дітей та підлітків не вивчені.

Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість, алергічні реакції	На сьогодні пацієнти, сенсibilізовані до будь якого препарату групи хінолонів, або в анамнезі яких були анафілактичні реакції, являються групою ризику для вияву даної побічної реакції. В даний час не відомі надійні методи для прогнозування реакцій гіперчутливості.	Немає превентивних заходів, крім уникнення використання у пацієнтів з гіперчутливістю в минулому до моксифлоксацину або будь-якого іншого антибіотику групи хінолонів.
Подовження інтервалу QTc	Подовження інтервалу QT є одним з негативних ефектів, притаманних для класу фторхінолонів. Жінки та люди похилого віку більш схильні до даного прояву. Пролонгація інтервалу QT несе підвищений ризик для шлуночкових аритмій. На сьогодні немає підтверджених даних про збільшення серцево-судинних ускладнень або смертності внаслідок пролонгації QTc через застосування моксифлоксацину за даними клінічних досліджень.	Слід враховувати можливість подовження інтервалу QT та послідовних негативних ефектів внаслідок застосування супутніх препаратів. Рекомендована доза та швидкість інфузії: не менше 60 хвилин, та не перевищення внутрішньовенної дози 400 мг 1 раз на добу
Судоми	Для фторхінолонів існує властивість збуджувати центральну нервову систему (ЦНС). У пацієнтів з факторами ризику в рідкісних випадках це може призвести до судомних нападів.	Слід враховувати існування в минулому або на момент призначення захворювань та станів, які знижують судомний поріг або можуть провокувати виникнення судом, насамперед це застосування супутніх препаратів з дією на ЦНС, електролітний дисбаланс, зловживання алкоголем або мозкові травми
Периферична нейропатія	Частота розвитку периферичної нейропатії внаслідок застосування моксифлоксацину максимально зустрічається до 0,1 %.	Превентивних заходів, крім тих що своєчасно інформувати лікаря про появу таких симптомів як біль, печіння, поколювання, оніміння та слабкість, немає.
Тендопатія	Тендиніти та розриви сухожилля розглядаються як негативні ефекти властиві для класу фторхінолонів. Пацієнти похилого віку та пацієнти, що отримували одночасно кортикостероїди належать до групи високого ризику щодо запалення сухожилля та їх розриву. Слід звертати увагу, що симптоми можуть виникнути навіть протягом декількох місяців після завершення терапії моксифлоксацином.	Вивчення факторів ризику для тендопатій та розладів з боку сухожилля. Ретельне вивчення минулого досвіду лікування хінолонами.
Тяжкі порушення функції печінки (гепатотоксичність)	Безсимптомне підвищення трансаминаз є одним з проявів медикаментозної гепатотоксичності і відомо як один з негативних ефектів класу фторхінолонів. Важка гепатотоксичність зустрічається рідко. Дослідження показали, що ризик гострого пошкодження печінки, пов'язаний з моксифлоксацином не більше ніж при використанні інших антибактеріальних препаратів	Слід враховувати фактори ризику для посилення контролю імовірності порушення функції печінки такі як: вік, супутні захворювання печінки, супутній прийом ліків, надмірне вживання алкоголю

Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт	Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків може виникати під час використання будь якого антибактеріального препарату широкого спектру дії, включаючи моксифлоксацин.	Попереджувальні заходи для антибіотик-асоційованої діареї не відомі.
Порушення функції нирок	Прямий нефротоксичний ефект моксифлоксацину не встановлений. Імовірність розвитку ниркової недостатності зростає при використанні в минулому пацієнтом фторхінолонів; при існуванні супутніх захворювань нирок; при використанні інших нефротоксичних препаратів; при дегідратації пацієнта.	Адекватне підтримання належного обсягу рідини в організмі може зменшити ризик виникнення ниркової недостатності
Порушення з боку органів зору	Патофізіологія серйозних порушень зору, викликаних моксифлоксацином залишається невідомою. Порушення зору спостерігались у пацієнтів нечасто (до 1 %)	Попереджувальних заходів для серйозних порушень зору невідомо
Тяжкі шкірні побічні реакції	Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз (також відомий як синдром Лаелла), синдром Стівенса-Джонсона та гострий генералізований екзантематозний пустульоз, які можуть бути загрозливими для життя або летальними.	При появі ознак, що вказують на ці реакції, застосування моксифлоксацину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Якщо під час застосування моксифлоксацину розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або гострий генералізований екзантематозний пустульоз, у цього пацієнта лікування моксифлоксацином ніколи не можна поновлювати.
Реакції з боку психіки (депресія, суїцидальні наміри, психоз)	Психічні реакції можуть виникати навіть після першого введення фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Імовірність виникнення суїцидальних думок становить до 0,01 % (1 пацієнт на 10000 з тих, хто отримує моксифлоксацин)	Превентивних заходів немає
Серйозні порушення з боку системи крові (гематологічні порушення)	Можуть виникати ознаки порушення з боку системи крові, наприклад, анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, панцитопенія, збільшення протромбінового часу.	Попереджувальні заходи не відомі.
Загострення міастенії gravis	Імовірність загострення міастенії є одним з негативних ефектів фторхінолонів.	Ризик загострення міастенії виключити не можливо, однак для його зниження слід обережно використовувати препарат у пацієнтів з міастенією
Регургітація/ недостатність клапана серця, розшарування шийної артерії, аневризма та розшарування аорти	Аневризма аорти, розшарування аорти, розшарування шийної артерії, регургітація/недостатність клапанів серця можуть виникнути при застосуванні будь якого препарату з групи фторхінолонів.	Ризик розвитку аневризми або розшарування аорти, регургітації/ недостатності клапанів серця виключити не можливо, однак для його зниження слід обережно використовувати препарат у пацієнтів з сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми аорти, розшарування аорти, захворюванням серцевого клапану, або за присутності схильності та інших факторів ризику.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (У тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Брадикардія	Зменшення частоти серцевих скорочень спостерігали на тваринних моделях. Брадикардія може бути серйозним ускладненням у випадку неспроможності серця забезпечити адекватним кровообігом життєво важливі органи та системи.

Рабдоміоліз, міопатія	міозит,	У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами повідомлялося про побічні ефекти, які вірогідно можуть також виникнути під час лікування моксифлоксацином в тому числі: рабдоміоліз, міозит, міопатія
Розрив м'язів		У рідкісних випадках було відомо про пошкодження м'язів внаслідок судом, в тому числі їх розрив на тлі застосування фторхінолонів (потенційно може бути властиво і для моксифлоксацину), тому даний ризик віднесений до потенційних.
Розрив сухожилля		Під час терапії фторхінолонами, у тому числі моксифлоксацином, існує потенційний ризик розриву сухожилків (особливо ахіллового сухожилка), внаслідок ураження та запалення тканини сухожиль.
Селекція резистентних (штамів)	(поява) ізолятів	В цілому грамнегативні та грампозитивні бактерії чутливі до моксифлоксацину. Але слід брати до уваги, що в окремих географічних регіонах може розвинути набута резистентність до моксифлоксацину у окремих видів бактерій.
Відшарування сітківки		Існує підозра, що фторхінолони можуть володіти здатністю викликати відшарування сітківки, тому даний ризик віднесений до потенційних на підставі опублікованих застережень про випадки відшарування сітківки, при цьому причинно-наслідковий зв'язок між розвитком відшарування сітківки у зв'язку із застосуванням фторхінолонів за отриманими повідомленнями, не можна було встановити.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності та годування груддю у людини не вивчена	На досліджах у тварин експериментально встановлений ризик шкідливого впливу фторхінолонів на хрящі, які несуть основне навантаження. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Ризик у разі застосування у період вагітності та годування груддю не відомий, тому моксифлоксацин не призначають вагітним жінкам.
Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям та підліткам не встановлені	Відсутні дані про ефективність та безпеку застосування моксифлоксацину у дітей та підлітків. Застосування моксифлоксацину дітям (віком до 18 років) протипоказане.
Артропатія у педіатричних пацієнтів	Відомо що хінолони, в тому числі моксифлоксацин, спричиняють ураження хрящів великих суглобів у статеві незрілих тварин. Ризик для людей не відомий, але для його уникнення, у зв'язку з негативним впливом на хрящі молодих тварин, застосування моксифлоксацину дітям (віком до 18 років) протипоказане

VI.2.5 Резюме 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.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Проблема безпеки	Регургітація/недостатність клапана серця, розшарування шийної артерії, аневризма та розшарування аорти (порушення функції клапанів серця, пошкодження шийної артерії або аорти).
Заходи з мінімізації ризику	Пряме інформування спеціалістів системи охорони здоров'я — публікація листа-звернення до медичних працівників (ДНРС) за погодженням ДЕЦ МОЗ України.
Мета й обґрунтування	Підвищення обізнаності медичних працівників щодо можливого ризику з боку клапанів серця, шийної артерії і аорти у пацієнтів, які приймають антибактеріальні засоби з класу фторхінолонів. Пацієнти та медичні працівники повинні розуміти ризик та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість. Рекомендації ЕМА https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf

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

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Поточні додаткові дослідження згідно з категоріями 1–3 не проводяться. Інші додаткові дослідження не плануються.

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення:

На момент складання даної версії ПУР не існує досліджень які є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	17.01.18	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none">– Гіперчутливість, алергічні реакції– Подовження інтервалу QTc– Судоми– Периферична нейропатія– Тендопатія– Тяжкі порушення функції печінки– Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт– Порушення функції нирок– Порушення з боку органів зору– Тяжкі шкірні побічні реакції– Реакції з боку психіки– Порушення з боку системи крові (гематологічні порушення)– Загострення ознак міастенії Важливі потенційні ризики: <ul style="list-style-type: none">– Брадикардія– Рабдоміоліз, міозит, міопатія– Травми м'язів, розрив м'язів– Розрив сухожилля– Відбір чутливих ізолятів– Відшарування сітківки Відсутність інформації: <ul style="list-style-type: none">– Безпека застосування моксифлоксацину у період вагітності та годування груддю у людини не вивчена– Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям та підліткам не встановлені– Артропатія у педіатричних пацієнтів	—
1.1	08.08.19	Доданий ідентифікований ризик «Розвиток аневризми або розшарування аорти», оновлено інформацію щодо розвитку тендиніту та розриву сухожиль, периферичної нейропатії.	Додано на підставі рекомендацій Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді Європейської медичної агенції (PRAC EMA) і вимог ДП ДЕЦ МОЗ України. Доданий ідентифікований ризик «Розвиток аневризми або розшарування аорти», оновлено інформацію щодо розвитку тендиніту та розриву сухожиль, периферичної нейропатії.
2.0	04.02.21	Оновлено і розширено інформацію щодо ризиків «Тяжкі шкірні побічні реакції» і «Регургітація/недостатність клапана серця, розшарування шийної артерії, аневризми та розшарування аорти». Доповнено інформацію щодо ризиків «Порушення з боку системи крові (гематологічні порушення)», «Реакції з боку психіки», «Рабдоміоліз, міозит, міопатія».	Оновлено на підставі: 1. Рекомендації PRAC власникам реєстраційних посвідчень лікарських засобів, що містять моксифлоксацин (для системного використання) внести зміни до інструкції для медичного застосування в розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/moxifloxacin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-amendments-product-information-implementation/00009231/201905_en.pdf 2. Рекомендації PRAC щодо сигналів обговорених на засіданні 31 серпня — 03 вересня 2020 року: лікарські засоби

			фторхінолонів для системного та інгаляційного застосування (ciprofloxacin; levofloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin) — регургітація клапана серця, розшарування шийної артерії, аневризма та розшарування аорти. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf
2.1	12.04.21	Додано додатковий захід з мінімізації ризику «Регургітація/недостатність клапана серця, розшарування шийної артерії, аневризма та розшарування аорти» — публікація листа-звернення до медичних працівників (ДНПС). Додано додатки 3, 10, 11.	Рекомендації ЕМА https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf
3.0	11.02.22	Оновлено додаток 2 (виправлено технічні помилки без зміни інформації з безпеки) Оновлено додаток 11 відповідно затвердженій ДЕЦ редакції листа.	
3.1	13.05.22	Оновлено додаток 2 і текст рутинних заходів відповідно оновленій інформації в ІМЗ	Під час проходження процедури перереєстрації в проекті інструкції для медичного застосування ЛЗ враховано інформацію з безпеки, що міститься в інструкції для медичного застосування референтного ЛЗ Авелокс, розчин для інфузій 400мг/100мл, Байер АГ, Німеччина, та доповнено: розділ «Побічні реакції», а саме «васкуліт» — з боку судин, «фотофобія, увеїт та білатеральна гостра транслюмінація райдужки» — з боку органів зору; розділ «Спосіб застосування та дози» щодо переходу на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4–6 днів в залежності від показань.