

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ТИМОКСІ

(1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить моксифлоксацину 400 мг (у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду))

#### 6.2 Складові для загальнодоступного резюме

##### 6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Моксифлоксацин — це антибіотик широкого спектру дії, показаний для лікування різноманітних бактеріальних інфекцій, таких як виражене загострення хронічного бронхіту, гострий бактеріальний синусит, негоспітальна пневмонія, ускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини, та запальні захворювання органів малого таза.

##### Гострий бактеріальний синусит

Гострий синусит (гострий риносинусит) призводить до запалення та набряку порожнин навколо носових ходів (пазух). Це перешкоджає дренажу та спричиняє накопичення слизу. При гострому гаймориті може бути важко дихати через ніс. Область навколо очей і обличчя може бути набряклою, пацієнт може відчувати пульсуючий біль в обличчі або головний біль. Гострий гайморит найчастіше викликається звичайною застудою. Інші тригери включають алергію, бактеріальні та грибкові інфекції. Повідомлялося, що гострий бактеріальний синусит ускладнює до 2% простудних і грипоподібних захворювань у дорослих і до 10% таких випадків у дітей. Цю захворювання може призвести до серйозних ускладнень, якщо його не лікувати або не долікувати; Крім того, гострий бактеріальний синусит може перерости в хронічний синусит, що може призвести до серйозних захворювань.

- Гволтні Дж.М.-молодший, Візінгер Б.А., Патрі Дж.Т. Гострий негоспітальний бактеріальний синусит: значення антимікробного лікування та природний перебіг. *Clin Infect Dis.* 15 січня 2004 р.; 38(2):227-33. Epub 2003, 19 грудня. PubMed PMID: 14699455.

##### Виражені загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт

Хронічний бронхіт – це стан, при якому спостерігається тривале запалення у верхній частині дихальних шляхів із кашлем, що виділяє слиз, більшість днів протягом місяця. Виражене загострення описує стан із раптовим погіршенням запалення. Хронічний бронхіт зустрічається у 3-17% населення більшості розвинених країн і може бути летальним, якщо його не лікувати.

- Ball P, Make V. Гострі загострення хронічного бронхіту: міжнародне порівняння. *Грудна клітина.* Березень 1998 р.; 113(3 додаток):199S-204S. PubMed PMID: 9515893.

##### Негоспітальна пневмонія

Негоспітальна пневмонія (НП) визначається як запалення легенів, яке не було отримано в лікарні чи закладі тривалого догляду. НП є гострим станом. Залежно від країни та досліджуваної популяції, НП може вражати від 1,6 до 11,6 з 1000 осіб протягом певного року. Пацієнти старше 60 років мають вищий ризик розвитку НП. Пік захворюваності на НП припадає на зимовий сезон. До 61% пацієнтів з НП госпіталізуються. Рівень смертності серед дорослих, госпіталізованих із НП, коливається від 6% до 14%. Рівень смертності

пацієнтів із важкою НП, які потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, є високим і коливається від 22% до понад 50%.

- Волден А.П., Кларк Г.М., Маккечні С., Хаттон П., Гордон А.С., Релло Дж., Чіче Дж.Д., Стюбер Ф., Гаррард К.С., Хайндс К.Дж.; Дослідники ESICM/ECCRN GenOSept. Пацієнти з позаликарняною пневмонією, госпіталізовані до європейських відділень інтенсивної терапії: епідеміологічне дослідження когорти GenOSept. Критичний огляд. 1 квітня 2014 р.; 18(2): R58. doi: 10.1186/cc13812. PubMed PMID: 24690444; PubMed Central PMCID: PMC4056764.

#### Запальні захворювання органів малого таза

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) — це інфекція верхніх відділів статевих шляхів у жінок та одна з найпоширеніших причин захворювань у жінок дитородного віку. Цей стан викликає гострий біль і дискомфорт, а у багатьох жінок призводить до довготривалих проблем, таких як хронічний біль, безпліддя або позаматкова (ектопічна) вагітність, на додаток до значних економічних витрат і психологічного стресу. Частота ЗЗОМТ досягає піку у віковій групі від 18 до 29 років з 88,7 госпіталізацій із ЗЗОМТ на 10 000. Понад 90% випадків госпіталізації з ЗЗОМТ припадає на жінок віком від 18 до 49 років. Рівень смертності від неускладненого ЗЗОМТ дуже низький.

Жінки з клінічно вираженим ЗЗОМТ піддаються ризику пошкодження яйцепроводів (маткових труб) і подальшому виникненню несприятливих репродуктивних ускладнень, причому ЗЗОМТ, викликаний хламідійною інфекцією, визначений як найважливіша причина безпліддя та несприятливого перебігу вагітності, якій можна запобігти.

- Simms I, Stephenson JM. Епідеміологія запальних захворювань органів малого таза: що ми знаємо і що нам потрібно знати? Інфікування статевим шляхом. квітень 2000 р.; 76(2):80-7. огляд. PubMed PMID: 10858707; PubMed Central PMCID: PMC1758284.

#### Ускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини

Ускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини (сSSSI) є найпоширенішим типом бактеріальної інфекції та можуть варіюватися за ступенем тяжкості від легкого запалення до значного руйнування тканин із небезпечним для життя поширенням інфекції всередині організму (сепсис). Точна частота сSSSI невідома. СSSSI, які були класифіковані як ускладнені, включають інфіковані виразки шкіри, спричинені порушенням кровопостачання (ішемічні виразки), інфекції діабетичної стопи, великі абсцеси, інфекції ран від укусів людини або тварин, інфекції, що вражають більш глибокі м'які тканини, такі як хірургічні або посттравматичні ранові інфекції, та інфекція мертвого глибокого шару шкіри (некротичний фасціїт). Неліковані сSSSI можуть поширюватися та спричиняти серйозне руйнування тканин, інфекцію кісткової тканини, інфекцію діабетичної стопи, місцеву ампутацію або навіть втрату кінцівки та смерть.

- Ніколс Р.Л., Флорман С. Клінічні прояви інфекцій м'яких тканин та інфекцій у місці хірургічного втручання. Clin Infect Dis. 1 вересня 2001 р.; 33 Додаток 2: S84-93. огляд. PubMed PMID: 11486304.

### **6.2.2 Резюме користі лікування**

#### Гострий бактеріальний синусит

В одному дослідженні у дорослих пацієнтів із симптомами гострого синуситу було зроблено висновок, що 10-денний режим прийому моксифлоксацину перорально був таким же ефективним, як і цефуроксим аксетил (Burke et al. 1999). В іншому дослідженні показник клінічного успіху наприкінці лікування був значно вищим у групі моксифлоксацину, ніж у групі цефуроксиму (Siegert et al. 2000).

### Виражені загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт

Lorenz et al. (2001) порівняли моксифлоксацин з макролідами для оцінки клінічних результатів, результатів безпеки та здоров'я. Між групами не було суттєвих відмінностей, але аналіз щоденних оцінок пацієнтів щодо певних симптомів, характерних для гострого загострення хронічного обструктивного захворювання легень, показав більш швидкий рівень відповіді в групі моксифлоксацину. Інше дослідження продемонструвало, що для лікування гострого загострення хронічного обструктивного захворювання легень 5-денний курс моксифлоксацину був клінічно еквівалентним і бактеріологічно кращим, ніж 7-денний курс кларитроміцину (Wilson et al. 1999).

### Негоспітальна пневмонія (НП)

Дослідження, проведене Hoeffken et al. (2001) дійшли висновку, що пероральний прийом моксифлоксацину був принаймні таким же клінічно ефективним і так само добре переносився, як пероральний прийом кларитроміцину для лікування НП. В іншому дослідженні було зроблено висновок, що пероральний прийом моксифлоксацину, як монотерапії, був так само ефективним, як прийом амоксициліну і/або кларитроміцину, і переносився краще, ніж амоксицилін і/або кларитроміцин для лікування НП (Torres et al, 2003).

### Запальне захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ)

Дослідження, проведене Asciogly et al. (2013) продемонстрували, що моксифлоксацин був клінічно/мікробіологічно таким же ефективним, як і комбінація офлоксацин плюс метронідазол, у лікуванні неускладненого ЗЗОМТ і був пов'язаний із меншою кількістю побічних реакцій і меншою вартістю лікування.

### Ускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини

У дослідженні Giordano et al. (2005), проведеного у дорослих пацієнтів із ускладненою інфекцією шкіри та підшкірної клітковини, результати свідчать про те, що внутрішньовенний/пероральний моксифлоксацин був таким же ефективним і добре переносився, як внутрішньовенний піперацилін/тазобактам із подальшим пероральним амоксициліном/клавуланатом.

### 6.2.3 Невідомі дані, що стосуються користі лікування

Не застосовується.

### 6.2.4 Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентификовані ризики

Ризик	Відома інформація	Застереження
Захворювання, яке виникає, коли серцевий аортальний клапан не закривається щільно, утворюється випуклість аорти, яка нагадує повітряну кулю, і це викликає серйозний стан, при якому відбувається розрив внутрішнього шару головної артерії тіла (аорти).	Дослідження та звіти про випадки вказують на підвищений ризик набряку в аорті, схожого на повітряну кулю, і серйозного стану, при якому відбувається розрив внутрішнього шару головної артерії тіла (аорти), особливо у літніх пацієнтів, а також аорти та захворювання клапану серця при якому клапан між лівими камерами серця не закривається повністю, що дозволяє крові просочуватися назад через клапан після прийому фторхінолонів.	Пацієнтам, в анамнезі зі станом, який виникає, коли серцевий аортальний клапан не закривається щільно, набряком аорти, що нагадує повітряну кулю, і серйозним станом, коли відбувається розрив внутрішнього шару головної артерії тіла (аорти), пов'язаної з лікуванням хінолонами, не можна приймати моксифлоксацин. Моксифлоксацин слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі і ризиків, а також після розгляду інших методів лікування у пацієнтів із сімейним анамнезом балоноподібного випинання аорти або захворювання серцевого клапана, наявного від народження, або пацієнтів, у яких раніше діагностовано балоноподібне випинання аорти та/або серйозний стан, при якому відбувається розрив внутрішнього шару головної артерії тіла (аорти), або за наявності інших факторів ризику або станів, що цьому сприяють. Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі раптового болю в животі, грудях або спині. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.
Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно необоротні серйозні побічні реакції (з боку опорно-рухового апарату, нервової	У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони незалежно від віку, повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалих (тривають місяці або роки), інвалідизуючих та потенційно тривалих	Пацієнти з тривалими, інвалідизуючими та потенційно незворотними серйозними побічними реакціями (з боку опорно-рухового апарату, нервової системи, психіки та органів чуття), пов'язаними з лікуванням хінолонами, не повинні приймати моксифлоксацин.

<b>Ризик</b>	<b>Відома інформація</b>	<b>Застереження</b>
системи, психіки та органів чуття)	серйозних побічних реакцій на лікарські засоби, що впливають на різні, іноді декілька систем організму (опорно-руховий апарат, нервову систему, психіку та органи чуття) і існуючі фактори ризику.	Застосування моксифлоксацину слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід порадити звернутися до свого лікаря за порадою.

### **6.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків щодо проблем безпеки**

Для всіх лікарських засобів наявна інформація про застосування (інструкція для медичного застосування), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цьому документі відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризику - Власники реєстраційних посвідчень здійснили розповсюдження листа-звернення до медичних працівників (ДНПС), який інформував медичних працівників щодо ризику регургітації серцевого клапана, про що повідомлялося при системному та інгаляційному застосуванні фторхінолонів. У листі-зверненні також вказано, що фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки ймовірних користі і ризику, включаючи аневризму аорти.

## 6.2.6 План запланованих післяреєстраційних досліджень

### Перелік досліджень у плані післяреєстраційних досліджень

Дослідження/діяльність (включаючи номер дослідження)	Цілі	Проблеми безпеки/питання ефективності	Статус	Запланована дата подання (проміжних та) кінцевих результатів
Немає				

## 6.2.7 Зведене резюме змін до Плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментарі
0.1	Червень 2017	/	Перша версія, подана разом із заявою на отримання реєстраційного посвідчення. Дата: червень 2017 року
0.2	Березень 2018	<p>Було внесено наступні зміни щодо безпеки:</p> <p><u>Додано важливі виявлені ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Депресія, схильність до самогубства і психоз</li> <li>• Серйозні гематологічні порушення</li> </ul> <p><u>Наступну інформацію було перенесено з потенційних ризиків до визначених:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периферична нейропатія</li> </ul> <p><u>Додано важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Розрив м'язів</li> <li>• Розрив зв'язок</li> <li>• Відшарування сітківки</li> </ul> <p><u>Наступну інформацію було видалено з розділу відсутньої інформації:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування моксифлоксацину разом із препаратами, що</li> </ul>	Ця версія ПУР оновлена відповідно до зауважень, отриманих від Державного Експертного Центру 12.01.2018. Перелік проблем безпеки було узгоджено з поточною версією Переліку проблем безпеки відповідно до затвердженого плану управління ризиками (ПУР) активних речовин у продукті (CMDh/330/2015, Rev.8, лютий 2018 р.). Також було оновлено Додаток 3 (Міжнародні реєстраційні посвідчення за країнами).

		<p>подовжують інтервал QTc, у пацієнтів із супутніми факторами ризику подовження інтервалу QTc</p>	
0.3	Червень 2018	/	Внесення змін до розділу V.1 до VI.2.2. згідно з зауваженнями від Державного Експертного Центру.
0.4	Квітень 2019	/	Зміни у відповідних розділах після публікації рішення ЄС щодо формулювання статті 31 для фторхінолонів в Інструкції для медичного застосування.
1.0	Липень 2023	<p>Важливі виявлені ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Регургітація серцевого клапана, аневризми та розшарування аорти</li> <li>• Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції на лікарські засоби (з боку опорно-рухового апарату, нервової системи, психіки та органів чуття)</li> </ul> <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Жодного</li> </ul> <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ні</li> </ul>	<p>Поправка у відповідних розділах після вилучення кількох ризиків зі списку проблем безпеки</p> <p>Дата: липень 2023 року</p>