

**Резюме плану управління ризиками лікарського засобу
МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг,
по 5 таблеток в блістері, по 1 блістеру в пачці
(МНН – Moxifloxacin)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань.

Лікарський засіб застосовується за наступними показаннями моксифлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використання інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування таких інфекцій:

- *Гострий бактеріальний синусит.*
- *Загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт. – для початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним, або коли вказане лікування було неефективним:*
- *Негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом;*
- *Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статевої системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційованих з тубооваріальним абсцесом чи абсцесами органів малого таза.*

- Можна застосовувати пероральну форму для закінчення курсу лікування, в якому стартова терапія парентеральною формою препарату Моксифлоксацин була ефективною і призначеною за такими показаннями:

- негоспітальна пневмонія;*
- ускладнені інфекції шкіри та підшкірних структур.*

Захворювання органів дихання займають перше місце серед захворювань інших органів і систем, а частота даної патології (хвороби) складає у дорослих 61 %, у підлітків – 39,9 %, у дітей – 61 %. Інфекції дихальних шляхів на сьогоднішній день складають суттєву частку в структурі і смертності населення. Частота запалень легень (пневмоній) і інфекційних загострень хронічного запалення бронхів (бронхіту) в 2011 році в Україні склала 14,4%.

Інфекції нижніх дихальних шляхів залишаються найбільш смертоносною інфекційною хворобою, від якої щорічно у світі помирає 3–3,5 млн осіб.

Негоспітальна пневмонія дотепер є «наріжним каменем» практичної охорони здоров'я внаслідок високої захворюваності та смертності.

Запальні захворювання органів малого тазу є серйозною проблемою охорони здоров'я, що надає істотний вплив на здоров'я жінок репродуктивного віку. Ця група захворювань займає лідируючу позицію у структурі гінекологічної захворюваності та є найчастішою причиною госпіталізації жінок. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у світі щорічно реєструється 448 млн. нових випадків Запальних захворювань органів малого тазу (до 60% від загальної кількості гінекологічних захворювань). Пік захворюваності (4–12%) посідає вік 17 – 28 років, що пов'язано із сексуальною активністю та низькою частотою використання бар'єрних методів контрацепції.

В економічно розвинених країнах інфекції шкіри і м'яких тканин складають 1/3 всіх захворювань. За даними вітчизняних досліджень, інфекції шкіри складають 30–40% шкірних захворювань у всіх осіб працездатного віку, у військовослужбовців цей показник досягає 60%. У дітей – дана патологія відноситься до числа найбільш поширених і досягає від 30% до 50% всіх випадків звернень до лікаря. Значимість проблеми підкреслюється тим фактом, що серед первинних звернень до загального хірурга частота цих захворювань сягає 70%. Смертність при таких захворюваннях досягає 50% і більше.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником ЛЗ МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на тривалому ефективному застосуванні в медичній практиці діючої речовини моксифлоксацину.

В багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 569 пацієнтів з госпіталізованою із негоспітальною пневмонією, порівнювали послідовну внутрішньовенну та пероральну монотерапію моксифлоксацину та комбіновану схему лікування (внутрішньовенне введення цефтріаксону плюс послідовне внутрішньовенне та пероральне застосування левофлоксацину). Загальний показник клінічного одужання становив 86,9% у групі моксифлоксацину та 89,9% – у групі терапії порівняння.

В клінічному випробуванні за участю 2733 пацієнтів з 12 країн світу з діагнозом негоспітальної пневмонії. Терапія моксифлоксацином (у середньому тривалістю 10 днів) була високоефективною: у 96,7% пацієнтів (n = 2152) зареєстровано покращення та 93,2% пацієнтів були вилікувані від інфекції.

В клінічному випробуванні за участю 813 пацієнтів з діагнозом «Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин» (абсцес, інфікована діабетична стопа, ранова інфекція або інфікована ішемічна виразка) та хірургічним втручанням порівнювали ефективність застосування моксифлоксацин внутрішньовенно/перорально (400 мг) та піперацилін-тазобактам внутрішньовенно з подальшим пероральним введенням амоксицилін-клавуланату. Встановлено, що показники клінічного успіху 88,6% (82,2%) та 89,6% (80,9%) для груп моксифлоксацину та піперацилін-тазобактаму/амоксицилін-клавуланату відповідно.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Препарат застосовується лише дорослим через можливі ризики застосування дітям.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості	У хворих з підвищеною індивідуальною чутливістю можуть виникати побічні реакції у вигляді анафілаксії, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічного набряку / ангіоневротичного набряку, включаючи набряк гортані (що	Препарат протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. При появі реакцій гіперчутливості прийом препарату слід припинити і звернутися до лікаря. Ризик розвитку реакцій гіперчутливості, пов'язаний з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в

	потенційно загрожує життю).	розділах «Протипоказання», «Особливості застосування» «Побічні реакції».
Подовження інтервалу QT _c	Протипоказаний до застосування пацієнтам з вродженим або діагностованим набутим подовженням інтервалу QT, порушеннями електролітного балансу, зокрема при нескоригованій гіпокаліємії; клінічно значущій брадикардії; клінічно значущій серцевій недостатністю і зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка; симптоматичними аритміями в анамнезі.	Не застосовувати препарат з іншими лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT, слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають препарати, що можуть знижувати рівень калію, не слід перевищувати рекомендовану дозу. Якщо під час лікування препаратом виникають симптоми аритмії, слід припинити лікування та зробити ЕКГ. Ризик подовження інтервалу QT _c , в разі необхідності застосування лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Передозування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості».
Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт	Моксифлоксацин може призводити до випадків діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД), та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний	Важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюваній або підтвердженій ААД або ААК лікування із застосуванням протимікробних засобів,

	<p>коліт та діарею, асоційовану з <i>Clostridium difficile</i>, що спостерігалися у зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії.</p>	<p>включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.</p> <p>Ризик виникнення діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт, пов'язаний з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах «Особливості застосування» «Побічні реакції».</p>
<p>Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції</p>	<p>Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (скелетно-м'язову, нервову, психічну та органи чуття) у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та</p>	<p>Важливо враховувати ймовірність виникнення тривалих, інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій. Слід негайно припинити застосування моксифлоксацину при розвитку перших симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря.</p> <p>Ризик виникнення тривалих, інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, пов'язаних з</p>

	існуючих факторів ризику.	застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділі «Особливості застосування».
Запалення сухожилка та розрив сухожилків	Під час терапії хінолонами та фторхінолонами можуть спостерігатися запалення та розриви сухожилків (особливо ахіллового сухожилка) іноді – двосторонні, що розвиваються протягом 48 годин після початку лікування і можуть виникати навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилків підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю, пацієнтів з трансплантатами солідних органів та у хворих, які отримують супутнє лікування кортикостероїдами.	Протипоказано застосовувати пацієнтам із захворюванням сухожиль, що пов'язані з лікуванням хінолонами, в анамнезі. Слід уникати одночасного застосування із кортикостероїдами. При появі перших симптомів тендиніту (наприклад болісного набрякання, запалення) застосування моксифлоксацину слід припинити та розглянути альтернативну терапію. Для ушкодженої(-их) кінцівки(-ок) слід розпочати відповідне лікування (наприклад, іммобілізація). При розвитку симптомів тендинопатії не слід застосовувати кортикостероїди. Ризик виникнення запалення сухожилка та розриву сухожилків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції».
Гепатотоксичність	При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного	У зв'язку з обмеженими клінічними даними застосування препарату також протипоказано пацієнтам з

	<p>гепатиту, що може призводити до розвитку печінкової недостатності (включаючи летальні випадки).</p>	<p>порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) та пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ (у 5 разів вище верхньої межі норми). У разі виникнення симптомів фульмінантного гепатиту, таких як астенія, що швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед продовженням лікування. При появі ознак порушення функції печінки необхідно провести дослідження функції печінки. Ризик виникнення гепатотоксичності, пов'язаний з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості», «Спосіб застосування та дози».</p>
<p>Посилення міастенії</p>	<p>Можливе посилення симптомів міастенії.</p>	<p>Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою міастенією (<i>myasthenia gravis</i>), оскільки її симптоми можуть посилюватися. Ризик посилення міастенії, пов'язаний з застосуванням</p>

		лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції».
Гемолітичні розлади	Пацієнти з недостатністю активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а також пацієнти, у яких ця патологія є в родинному анамнезі, схильні до розвитку гемолітичних реакцій під час лікування хінолонами. У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано такі побічні реакції, які могли б, можливо, також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: гемолітична анемія.	Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів. Ризик виникнення гемолітичних розладів, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції».
Реакції з боку психіки	Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (нервову, психічну) у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та існуючих факторів ризику.	Слід негайно припинити застосування моксифлоксацину при розвитку перших симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря. Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідних заходів. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам з психічними

	<p>Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія чи психічні реакції прогресували до розвитку суїцидальних думок і таких проявів самоагресії, як спроби самогубства.</p>	<p>захворюваннями або наявністю таких в анамнезі. Ризик виникнення реакції з боку психіки, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції».</p>
<p>Аневризма аорти і дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевих клапанів</p>	<p>Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми аорти та розшарування стінки аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та розвиток регургітації на аортальному і мітральному клапанах після застосування фторхінолонів. Повідомлялося про рідкісні випадки аневризми аорти та розшарування стінки аорти, іноді ускладнені розривом (у тому числі летальним), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які застосовували фторхінолони. Ризик розвитку аневризми і розшарування стінки аорти, а також їх розриву</p>	<p>Фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших терапевтичних можливостей для пацієнтів з аневризмою або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі чи для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти, або захворюванням серцевих клапанів, а також за наявності інших факторів ризику або станів, що сприяють розвитку і аневризми аорти та розшарування стінки аорти, і регургітації/недостатності клапанів серця (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або васкулярний синдром Ехлерса – Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит) або також аневризми</p>

	<p>може бути підвищений у пацієнтів, які отримують одночасну терапію системними кортикостероїдами.</p>	<p>аорти та її розшарування (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаюса або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена), або також регургітації/ недостатності клапанів серця (наприклад, інфекційний ендокардит).</p> <p>У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю у грудях або спині пацієнтам слід негайно звернутися до лікаря за невідкладною допомогою.</p> <p>Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи гострої задишки, прискореного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.</p> <p>Ризик виникнення аневризми аорти і дисекції аорти та регургітації/недостатності серцевих клапанів, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції». Рутинних заходів для управління ризику не достатньо, для цього <u>Заявником буде ініційовано додаткові заходи</u> для мінімізації даного ризику – інформування медичної спільноти.</p>
--	--	--

Судоми	Відомо, що хінолони можуть викликати судоми. У мавп фіксували випадки нейротоксичності (ураження ЦНС, яке проявлялося судомами). Вказані ефекти спостерігалися тільки після прийому високих доз моксифлоксацину або після довготривалого застосування препарату.	Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку ЦНС або інші фактори ризику, що можуть провокувати виникнення судом або знижувати судомний поріг. При появі судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів. Ризик виникнення судом, пов'язаних з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування», «Побічні реакції».
Фотосенсибілізація	При застосуванні хінолонів у пацієнтів відзначаються реакції фотосенсибілізації. Проте дослідження показали, що моксифлоксацин відрізняється нижчим ризиком виникнення фотосенсибілізації. Багато хінолонів є фотореактивними і можуть провокувати реакції фототоксичності, виявляти фотомутагенний та фотоканцерогенний ефекти. При цьому є дані про відсутність фототоксичних та фотогенотоксичних властивостей у моксифлоксацину при його тестуванні в рамках	Незважаючи на це, слід рекомендувати пацієнтам уникати як ультрафіолетового опромінення, так і тривалої та/або інтенсивної дії сонячного світла під час лікування моксифлоксацином. Ризик виникнення фотосенсибілізації, пов'язаний з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості».

	<p>комплексної програми під час досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>. В таких самих умовах хінолони демонстрували вказані ефекти.</p>	
<p>Артропатія у дітей та підлітків, що ростуть</p>	<p>Відомо, що хінолони спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у молодих тварин. Найнижча пероральна доза моксифлоксацину, яка призводить до артротоксичного ефекту у молодих собак, у чотири рази перевищувала максимальну рекомендовану терапевтичну дозу 400 мг (передбачену для 50 кг маси тіла), розраховану на підставі співвідношення доза/маса тіла (мг/кг), із концентрацією в плазмі крові, у два чи три рази вищою за концентрацію, передбачену в разі застосування максимальної терапевтичної дози.</p>	<p>Моксифлоксацин спричиняє ураження хрящів у молодих тварин, тому застосування препарату дітям (віком до 18 років) протипоказано. Ризик виникнення артропатії у дітей та підлітків, що ростуть, пов'язаний з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Фармакологічні властивості», «Побічні реакції», «Діти».</p>
<p>Периферична нейропатія</p>	<p>У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпестезій, дизестезій або слабкості.</p>	<p>Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікаря у разі розвитку в них таких симптомів нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, для попередження розвитку</p>

		потенційно необоротних станів. Ризик виникнення периферичної нейропатії, пов'язаної з застосуванням лікарського засобу, описано в Інструкції для медичного застосування в розділах: «Особливості застосування», «Побічні реакції».
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Тяжкі шкірні реакції	Лікар повинен також враховувати інформацію, що під час застосування тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), також відомий як синдром Лайелла), синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які могли загрожувати життю або бути летальними. У разі призначення лікарського засобу пацієнтів слід попереджати про ознаки та симптоми тяжких реакцій шкіри і ретельно спостерігати за станом пацієнтів. При появі ознак та симптомів, що свідчать про такі реакції, моксифлоксацин слід негайно відмінити і розглянути альтернативне лікування. Якщо при терапії моксифлоксацином у пацієнта розвинулись тяжкі шкірні реакції, такі як ССД, ТЕН або ГГЕП, лікування моксифлоксацином у цього пацієнта у жодному разі не слід поновлювати.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня.

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

До препарату МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, додається інструкція для медичного застосування, що містить 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.

Лікарський засіб МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, має додаткові заходи з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи стосуються ризику: ***аневризма аорти та розшарування стінки аорти, регургітація/недостатність клапанів серця.***

Метою заходів є розробка і розміщення на відповідних ресурсах Лист звернення до медичних та фармацевтичних працівників для додаткового інформування про важливість ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та розгляду інших терапевтичних можливостей при застосуванні ЛЗ МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з аневризмою або вродженою вадою серцевого клапана в анамнезі чи для пацієнтів із діагностованою аневризмою аорти та/або розшаруванням стінки аорти чи захворюванням серцевих клапанів, а також за наявності інших факторів ризику або станів що сприяють розвитку даній патології.

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

Лікарський засіб МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг, в плані післяреєстраційного розвитку не запланований.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

План управління ризиками надається вперше для реєстрації лікарського засобу МОКСИФЛОКСАЦИН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 400 мг.