

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Мофіцин, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл

Резюме плану управління ризиками складається окремо для кожного лікарського засобу, що включений до плану управління ризиками.

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

#### Негоспітальна пневмонія.

Негоспітальна пневмонія - це запалення легенів, яке було отримано поза лікарнею чи установою тривалого догляду. Негоспітальна пневмонія має гострий початок. Залежно від країни та досліджуваної групи населення, захворюваність може коливатися від 1,6 до 11,6 на 1000 осіб протягом певного року. Пацієнти старше 60 років мають вищий ризик розвитку негоспітальної пневмонії. Пік захворюваності припадає на зимовий сезон. До 61% пацієнтів з негоспітальною пневмонією потрапляють до стаціонару, а середні показники смертності серед госпіталізованого дорослого населення, коливаються від 6% до 14%. Смертність пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, які потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, висока, коливається від 22% до понад 50%.

#### Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин є найпоширенішим типом бактеріальної інфекції та можуть варіюватися за ступенем тяжкості від легкого запалення до обширного руйнування тканин із загрозливим життю поширенням інфекцій всередині організму (сепсис). Точна поширеність захворювань шкіри та підшкірних тканин невідома невідома. Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин, включають інфіковані виразки шкіри, спричинені поганим кровопостачанням (ішемічні виразки), інфекції діабетичної стопи, великі абсцеси, інфекції ран від укусів людини або тварин, інфекції, що включають глибокі м'які тканини, такі як хірургічні або посттравматичні ранові інфекції, та інфікування мертвого глибокого шару шкіри (некротичний фасцит). При відсутності лікування, інфекції можуть поширюватися і спричиняти значне руйнування тканин, інфекцію кісток, інфекцію діабетичної стопи, призводити до ампутації кінцівок або смерті.

### VI.2.2. Резюме результатів лікування

#### Негоспітальна пневмонія.

У кількох дослідженнях брали участь пацієнти з негоспітальною пневмонією, які потребували госпіталізації. Це дослідження TARGET (662 пацієнта), дослідження MOXIRAPID (317 пацієнтів), дослідження CAPRIE (401 пацієнт) у пацієнтів літнього віку та дослідження MOTIV (748 пацієнтів). Підсумовуючи, моксифлоксацин показав рівень одужання від 83% до 93%. Рання початок клінічної відповіді, що спостерігається при застосуванні моксифлоксацину, скорочував тривалість перебування в стаціонарі та призводив до зниження витрат на лікування.

#### Ускладнені інфекційні захворювання шкіри та підшкірних тканин.

Дослідження Джордано та його колег (367 пацієнтів), дослідження STIC (632 пацієнта) та дослідження RELIEF (670 пацієнтів) показали рівень клінічноговилікування від 79,4% до 88,7%. У дослідженні ARTOS (6594 пацієнти) досліджували ефективність, безпеку та переносимість моксифлоксацину в повсякденних умовах у пацієнтів із ускладненими інфекціями шкіри та підшкірних тканин. Лікування моксифлоксацином асоціювалося зі швидким полегшенням симптомів, при цьому у 93,2% пацієнтів спостерігалось або повне зникнення симптомів, або покращення під час спостереження.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо ефективності застосування ЛЗ за наступних умов:

- Застосування моксифлоксацину у дітей та підлітків
- Артропатія (у дітей)

Досвід застосування в даній популяції відсутній, так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення ефективності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

Важливими ідентифікованими ризиками є проблеми безпеки або побічні реакції, які демонструють зв'язок між прийомом цього препарату та виникненням побічних реакцій.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Гіперчутливість, анафілактоїдна реакція</i>	Виходячи з медичних міркувань щодо анафілактичних реакцій загалом, можна вважати, що пацієнти, які чутливі до будь-яких хінолонів, мають підвищений ризик. Немає надійного, перевіреного методу, щоб передбачити цю реакцію.	Не відомо жодних профілактичних заходів, крім уникнення контакту з пацієнтами з відомою гіперчутливістю в анамнезі. Протипоказанням є підвищена чутливість до моксифлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин.
<i>Регургітація / недостатність серцевого клапана</i>	Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, і регургітації аортального та мітрального клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони.	Тому фторхінолони слід застосовувати після ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі і пацієнтам з діагнозом аневризми чи дисекції аорти або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.
<i>Аневризма і розшарування аорти</i>	Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти, особливо у пацієнтів	Тому фторхінолони слід застосовувати після ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» та після

	<p>літнього віку після застосування фторхінолонів. Повідомлялось про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони.</p>	<p>розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів у сімейному анамнезі і пацієнтам з діагнозом аневризми чи дисекції аорти або із захворюванням серцевого клапана, або за наявності інших факторів ризику.</p> <p>У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудях або у спині пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.</p>
<p><i>Подовження інтервалу QTc</i></p>	<p>Подовження інтервалу QT розглядається як ефект класу фторхінолонів. Жінки та пацієнти літнього віку також можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Подовження інтервалу QT може призвести до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій. На сьогоднішній день у клінічних дослідженнях не спостерігалось серцево-судинних захворювань або смертності, пов'язаних із подовженням інтервалу QTc при лікуванні моксифлоксацином.</p>	<p>Відомі випадки серцевої аритмії (подовження інтервалу QT), гіпокаліємії та підсилення ефекту подовження інтервалу QT супутнім застосуванням інших лікарських засобів.</p> <p>Не слід перевищувати рекомендовану дозу та швидкість інфузії (400 мг протягом 60 хвилин) моксифлоксацину.</p>
<p><i>Судомні напади</i></p>	<p>Фторхінолони мають збудливу дію на центральну нервову систему (ЦНС). У рідкісних випадках це може призвести до судомних судом у пацієнтів з факторами ризику.</p>	<p>Повідомлялося про випадки порушення ЦНС, які можуть спричинити судомні або зниження судомного порога. Пацієнтам які застосовують супутні препарати, що знижують судомний поріг, слід врахувати що судомний поріг може бути зниженим внаслідок застосування моксифлоксацину, також це стосується порушення електролітного балансу, зловживання алкоголем або наявність мозкової травми.</p>

<i>Периферична нейропатія</i>	Периферична нейропатія або полінейропатія. Може виникати з частотою від 1 пацієнта на кожні 10 000 до 1 пацієнта на 1 000 пацієнтів, які лікуються моксифлоксацином	Невідомі інші заходи профілактики, крім інформування лікаря, якщо у пацієнта з'являються такі симптоми, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість.
<i>Тендинопатія</i>	Тендиніт і розрив сухожилля розглядаються як ефект класу фторхінолонів. Пацієнти літнього віку та ті, хто одночасно лікуються кортикостероїдами, мають високий ризик розвитку запалення та розриву сухожиль. Симптоми можуть виникати протягом кількох місяців після завершення терапії моксифлоксацином.	Слід виявити інші фактори ризику тендинопатії, такі як розлади сухожиль в анамнезі, пов'язані з лікуванням хінолонами перд поатком лікування.
<i>Гепатотоксичність</i>	Безсимптомне підвищення трансаміназ є загальними проявами лікарської гепатотоксичності, які також вважаються ефектом класу фторхінолонів. Важке ураження печінки виникає рідко. Дослідження показали, що ризик гострого ураження печінки, пов'язаний із застосуванням моксифлоксацину, не є значно вищим, ніж при застосуванні кількох інших антимікробних препаратів, які зазвичай використовуються.	Контролюйте фактори ризику ураження печінки, такі як вік, наявні захворювання печінки, одночасне застосування ліків та надмірне вживання алкоголю.
<i>Діарея, пов'язана з прийомом антибіотиків (включаючи коліт) в умовах стаціонару</i>	Під час застосування антибіотиків широкого спектру дії, включаючи моксифлоксацин, може виникнути діарея, пов'язана з прийомом антибіотиків.	Заходи профілактики невідомі.
<i>Ниркова недостатність</i>	Прямого нефротоксичного ефекту моксифлоксацину не встановлено. Факторами, що провокують розвиток ниркової недостатності під час терапії фторхінолонами, є вік, наявні ниркові розлади, застосування інших потенційно нефротоксичних засобів та зниження гідратації пацієнта.	Профілактикою даного ризику є достатній прийом рідини пацієнтами, які застосовують моксифлоксацин.
<i>Серйозні розлади зору</i>	Патофізіологія серйозних порушень зору, спричинених моксифлоксацином, залишається неясною. З частотою від 1 пацієнта	Невідомо жодних факторів, які запобігають серйозним порушенням зору

	з кожних 1000 до 1 пацієнта з кожних 100 пацієнтів, які лікуються моксифлоксацином, спостерігатимуться порушення зору.	
<i>Серйозні бульозні шкірні реакції</i>	Повідомлялося про випадки бульозних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз при застосуванні моксифлоксацину, який вражає шкіру тіла та слизову оболонку.	Найефективніший захід, щоб запобігти погіршенню стану – це якомога раніше розпізнати його та припинити прийом моксифлоксацину.
<i>Депресія, суїцидальність і психоз</i>	Психічні реакції можуть виникнути навіть після першого прийому фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Від 1 пацієнта на кожні 100 000 до 1 пацієнта з кожних 10 000 пацієнтів, які отримують лікування моксифлоксацином, можуть виявляти суїцидальні нахили.	Заходи профілактики невідомі.
<i>Серйозні гематологічні порушення</i>	З частотою від 1 пацієнта з кожних 1000 до 1 пацієнта з кожних 100 пацієнтів, які лікуються моксифлоксацином, може виникнути анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія та подовжений протромбіновий час / збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення.	Заходи профілактики невідомі.
<i>Загострення міастенії</i>	Загострення міастенії розглядається як ефект класу фторхінолонів.	Повністю запобігти цьому неможливо. Однак щоб зменшити ризик лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс.

**Важливі потенційні ризики**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<i>Брадикардія</i>	При дослідженнях на тваринах спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень. На сьогодні немає доказів того, що брадикардія є незалежною побічною реакцією моксифлоксацину.
<i>Рабдоміоліз, міозит і міопатія</i>	Передбачається, що фторхінолони можуть викликати рабдоміоліз. Повідомлялося про декілька випадків рабдоміолізу при лікуванні іншими фторхінолонами.

<i>Розрив м'язів</i>	Пошкодження м'язів, у тому числі розрив, є побічною реакцією після застосування інших фторхінолонів. Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні побічні реакції при застосуванні хінолонів або фторхінолонів.
<i>Розрив зв'язок</i>	Фторхінолони можуть бути причиною розриву зв'язок. Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам, які в минулому мали серйозні побічні реакції при застосуванні хінолонів або фторхінолонів.
<i>Резистентність ізолятів</i>	Загалом, до моксифлоксацину чутливі грамнегативні та грампозитивні бактерії. Поширеність набутої резистентності може відрізнятися географічно та для окремих видів.
<i>Відшарування сітківки</i>	У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливають на різні системи організму та органи чуття.  У разі погіршення зору або будь-якого впливу на органи зору необхідно негайно звернутися за консультацією до лікаря-офтальмолога

#### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<i>Застосування моксифлоксацину у дітей та підростаючих підлітків</i>	Занепокоєння щодо розвитку резистентності та можливого виникнення артропатії у молодих тварин обмежує використання хінолонів дітям до 18 років. Програма розвитку для оцінки безпеки та ефективності моксифлоксацину у дітей віком від 3 місяців і старше триває.
<i>Артропатія (у дітей)</i>	Як і всі інші хінолони, моксифлоксацин викликав артротоксичність у молодих собак породи породи бігль. Ризик для людини невідомий. Програма розвитку для оцінки безпеки та ефективності моксифлоксацину у дітей віком від 3 місяців і старше триває.

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

Для лікарського засобу **Мофіцин, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл** є 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 **Мофіцин, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл**

має додаткові заходи з мінімізації ризиків, оскільки нові дані свідчать про те, що системні та інгаляційні фторхінолони можуть збільшити ризик регургітації/недостатності серцевого клапану. Додаткові заходи з мінімізації ризику реалізуються через звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я щодо проблеми з безпеки «*Регургітація/недостатність серцевого клапана*», що знаходиться у відкритому доступі [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf) Також проводяться регулярні заходи з мінімізації ризиків. Реєстратр проводить

плановий моніторинг та оцінку профілю безпеки лікарського засобу Мофіцин, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл.

Також проводяться рутинні заходи з мінімізації ризиків. Власник реєстраційного посвідчення проводить регулярний моніторинг та оцінку профілю безпеки ЛЗ **Мофіцин, розчин для інфузій, 400 мг/250 мл**.

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

Не застосовано.

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

Перший ПУР, змін не було.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	17.12.2021	–	–
0.2	09.09.2022	Оновлення ПУР у зв'язку із додатковими заходами з фармаконагляду, пов'язаними із ризиком	Частина I, Частина III, Частина V, Частина VI, Додаток 10 та 11 оновлені