

ЗАТВЕРДЖЕНОНаказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.12.2021 № 2730

Ресстраційне посвідчення

№ UA/18989/02/02

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики». (Листок-вкладиш з інформацією для пацієнтів)

Заявник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

**МОКСИФЛОКСАЦИН (У ВИГЛЯДІ ГІДРОХЛОРИДУ) 400 МГ
ТАБЛЕТКИ
MOXIFLOXACIN (AS HYDROCHLORIDE) 400 MG TABLET**

таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг; по 10 таблеток у стрипі;
по 10 стрипів у картонній упаковці.

75

WHO-PQ RECOMMENDED PATIENT INFORMATION LEAFLET

*This patient information leaflet focuses on uses of the medicine covered by WHO's Prequalification Team - Medicines. The recommendations for use are based on WHO guidelines and on information from stringent regulatory authorities.**

The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.

* https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

Information for the patient

[TB230 trade name][†]
Moxifloxacin (hydrochloride)

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have questions about the medicine, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness seem to be the same as yours.
- If you are concerned about any side effects, talk to your health care provider. This includes unwanted effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What [TB230 trade name] is and what it is used for
2. What you need to know before you take [TB230 trade name]
3. How to take [TB230 trade name]
4. Possible side effects
5. How to store [TB230 trade name]
6. Contents of the pack and other information

1. What [TB230 trade name] is and what it is used for

[TB230 trade name] contains moxifloxacin as the active ingredient. This belongs to a group of antibiotics called fluoroquinolones.

[TB230 trade name] is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis.

[TB230 trade name] is only indicated as a second-line antimycobacterial drug when use of first line drugs is not appropriate due to resistance or intolerance.

To help clear up your TB completely, you must keep taking this medicine for the full time of treatment, even if you begin to feel better before. This is very important. It is also important that you do not miss any doses.

2. What you need to know before you take [TB230 trade name]

Do not take [TB230 trade name]:

- If you are allergic (hypersensitive) to the active ingredient moxifloxacin, to any other quinolone antibiotics or to any of the other ingredients of [TB230 trade name].
- If you have previously had problems with your tendons related to treatment with quinolone antibiotics (see section 'Warnings and precautions' and section 4, 'Possible side effects').
- If you were born with or have
 - a condition with certain abnormalities in the electrocardiogram (ECG, electrical recording of the heart), so called QT-prolongation
 - a salt imbalance in the blood, especially low concentrations of potassium in the blood (hypokalaemia)
 - a very slow heart rate (bradycardia)

[†] Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility.

- a weak heart (heart failure)
- a history of abnormal heart rhythms (arrhythmias)
- Severe liver disease or increased liver enzymes (transaminases) higher than 5 times the upper normal limit.

Warnings and precautions

- [TB230 trade name] can change your heart's ECG, especially if you are female or elderly. If you experience **palpitations** or an **irregular heartbeat** during treatment, you should tell your health care provider immediately. He/she may wish to perform an ECG to measure your heart rhythm.
 - if you are taking other medicines that result in certain ECG abnormalities (see section "Other medicines and [TB230 trade name]") your health care provider may adjust the dose of your medicine and will closely monitor your heart rhythm and your blood potassium levels. This is because [TB230 trade name] can cause QT-prolongation, a certain change on the ECG.
 - If you are taking any medicine that decreases your blood potassium levels, talk to your health care provider before taking [TB230 trade name].
- The risk of heart problems may increase with higher doses. Therefore, you should keep to the prescribed dose.
- You should not take fluoroquinolone/quinolone antibacterial medicines, including moxifloxacin, **if you have experienced any serious adverse reaction in the past when taking a quinolone or fluoroquinolone**. In this situation, you should inform your health care provider as soon as possible.
- If you suffer from **epilepsy** or a condition which makes you likely to have convulsions, talk to your health care provider before taking [TB230 trade name]. Quinolone antibiotics, including [TB230 trade name], may cause convulsions. If this happens, stop taking [TB230 trade name] and contact your health care provider immediately.
- You may experience **mental health problems** even when taking quinolone antibiotics, including [TB230 trade name], for the first time. In very rare cases depression or mental health problems have led to suicidal thoughts and self-endangering behaviour such as suicide attempts (see section 4, 'Possible side effects'). If you develop such reactions, stop taking [TB230 trade name] and inform your health care provider immediately.
- If you have or have ever had any mental health problems, consult your health care provider before taking [TB230 trade name].
- If you suffer from **myasthenia gravis** (abnormal muscle fatigue leading to weakness and in serious cases paralysis), taking [TB230 trade name] may worsen the symptoms of your disease. If you think you are affected, consult your health care provider immediately.
- Tell your health care provider:
 - If you have been diagnosed with an enlargement or "bulge" of a large blood vessel (**aortic aneurysm** or large vessel peripheral aneurysm).
 - If you have experienced a previous episode of **aortic dissection** (a tear in the aorta wall) or **heart valve disease**.
 - If you have a family history of aortic aneurysm or aortic dissection, heart valve disease, or other risk factors or predisposing conditions (e.g. connective tissue disorders such as Marfan syndrome, or vascular Ehlers-Danlos syndrome, or vascular disorders such as Takayasu arteritis, giant cell arteritis, Behçet's disease, high blood pressure, rheumatoid arthritis, or known atherosclerosis).

Sudden, severe pain in your abdomen, chest or back, or developing breathlessness, palpitations or swelling (fluid build-up) in your belly or legs may be signs of aortic dissection or heart valve disease. **If you get any of these, go immediately to an emergency room.**
- If you or any member of your family have glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (**G6PD**, a rare hereditary disease), tell your health care provider, who will advise whether [TB230 trade name] is suitable for you.
- There is a small risk that you may experience a severe, sudden **allergic reaction** (an anaphylactic reaction/shock) even with the first dose. Symptoms include tightness in the chest, feeling dizzy,

- feeling sick or faint, or dizziness when standing up. If so, stop taking [TB230 trade name] and seek medical help immediately.
- If you have a **liver disease**, consult your health care provider before taking [TB230 trade name].
 - [TB230 trade name] may cause a rapid and severe inflammation of the liver which could lead to life-threatening liver failure (including fatal cases, see section 4, 'Possible side effects'). If you suddenly feel unwell and/or are being sick and also have yellowing of the whites of the eyes (jaundice), dark urine, itching of the skin, a tendency to bleed or liver induced disease of the brain (symptoms of a reduced liver function or a rapid and severe inflammation of the liver) please contact your health care provider before taking any more tablets.
 - If you develop a **skin reaction or blistering / peeling** of the skin and/or mucosal reactions (see section 4, 'Possible side effects'), contact your health care provider immediately before you continue treatment.
 - Quinolone antibiotics may make your skin become more sensitive to sunlight or UV light. You should avoid prolonged exposure to sunlight or strong sunlight and should not use a sunbed or any other UV lamp while taking [TB230 trade name].
 - You may rarely experience symptoms of **nerve damage** (neuropathy) such as pain, burning, tingling, numbness and/or weakness especially in the feet and legs or hands and arms. If this happens, stop taking [TB230 trade name] and inform your health care provider immediately in order to prevent the development of potentially irreversible condition.
 - You may develop **diarrhoea** whilst or after taking antibiotics including [TB230 trade name]. If this becomes severe or persistent or you notice that your stool contains blood or mucus you should stop taking [TB230 trade name] immediately and consult your health care provider. In this situation you should not take medicines that stop or slow down bowel movement.
 - Pain and swelling in the **joints** and inflammation or rupture of **tendons** may occur rarely. Your risk is increased if you are elderly (above 60 years of age), have received an organ transplant, have kidney problems or if you are being treated with corticosteroids. Inflammation and ruptures of tendons may occur within the first 48 hours of treatment and even up to several months after stopping of moxifloxacin therapy. At the first sign of pain or inflammation of a tendon (for example in your ankle, wrist, elbow, shoulder or knee), stop taking [TB230 trade name], contact your health care provider and rest the painful area. Avoid any unnecessary exercise as this might increase the risk of a tendon rupture.
 - If you are elderly and have **kidney problems**, make sure that you drink plenty whilst taking [TB230 trade name]. If you get dehydrated, this may increase the risk of kidney failure.
 - If you have **diabetes**, fluoroquinolone antibiotics such as [TB230 trade name] can make it harder to keep your blood sugar under control. Check your blood sugar regularly and speak to your health care provider if you get any problems.
 - If your **eyesight** becomes impaired or if your eyes seem to be affected whilst taking [TB230 trade name], consult an eye specialist.

Prolonged, disabling and potentially irreversible serious side effects

Fluoroquinolone/quinolone antibacterial medicines, including [TB230 trade name], have been associated with very rare but serious side effects, some of them being long lasting (continuing months or years), disabling or potentially irreversible. This includes tendon, muscle and joint pain of the upper and lower limbs, difficulty in walking, abnormal sensations such as pins and needles, tingling, tickling, numbness or burning (paraesthesia), sensory disorders including impairment of vision, taste and smell, and hearing, depression, memory impairment, severe fatigue, and severe sleep disorders. If you experience any of these side effects after taking [TB230 trade name], contact your health care provider immediately prior to continuing treatment. You and your health care provider will decide on continuing the treatment.

Children and adolescents

In children, [TB230 trade name] may cause damage to the cartilage. Therefore, children should only take [TB230 trade name] when the health care provider considers the benefit to outweigh the risks.

Other medicines and [TB230 trade name]

Please tell your health care provider if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription. These may affect the action of [TB230 trade name] or [TB230 trade name] may affect their action.

You must tell your health care provider if you are taking;

- Other medicines that can affect your heart rhythm, such as:
 - medicines that affect your heart rate or rhythm (e.g. *quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide*),
 - medicines used to treat severe mental disorders (e.g. *phenothiazines, pimozide, sertindole, haloperidol, sultopride*),
 - tricyclic antidepressants (treatments for depression such as *amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline*),
 - other drugs used to treat infections (e.g. *sparfloxacin, intravenous erythromycin, pentamidine, antimalarials*, particularly *halofantrine*),
 - some antihistamines (e.g. *terfenadine, astemizole, mizolastine*),
 - other medicines (e.g. *cisapride, bepridil*).
- Other medicines that lower your blood potassium levels (e.g. some diuretics [medicines that make you pass water], some laxatives and enemas [high doses], corticosteroids [anti-inflammatory drugs], amphotericin B).
- Any medicine containing *magnesium* or *aluminium* (such as *antacids* for indigestion), *iron, zinc* or *didanosine* or any medicine containing *sucralfate* (to treat stomach disorders) can reduce the action of [TB230 trade name]. Take your tablet of [TB230 trade name] 6 hours before or after taking the other medicine.
- Any medicine containing *charcoal* at the same time as [TB230 trade name]. Charcoal reduces the action of [TB230 trade name]. It is recommended that these medicines are not used together.
- If you are currently taking drugs to thin your blood (oral anticoagulants such as *warfarin*), it may be necessary for your health care provider to monitor your blood clotting time.

[TB230 trade name] with food

You can take [TB230 trade name] with food or between meals.

Pregnancy and breast-feeding

If you become pregnant, or are planning to become pregnant, you must contact your health care provider to discuss the potential benefits and risks of your tuberculosis therapy to you and your child.

Since the safety of taking [TB230 trade name] during pregnancy has not been investigated in humans, you should avoid becoming pregnant during treatment. You or your partner need to use a reliable form of barrier contraception (for example, a condom), or oral (pill) or other hormonal contraceptives (for example, implant or injection).

Since moxifloxacin passes over into the mother's milk and might hurt the development of your child's skeleton, you should not breastfeed while taking [TB230 trade name].

Driving and using machines

[TB230 trade name] may make you feel dizzy or light-headed, you may experience a sudden, transient loss of vision, or you may faint for a short period. If you are affected, do not drive or operate machines.

[TB230 trade name] contains lactose.

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor or health care provider before taking this medicinal product.

3. How to take [TB230 trade name]

Always take [TB230 trade name] exactly as your health care provider told you. You should check with your health care provider if you are not sure.

The recommended dose for adults and children weighing at least 30 kg is one 400 mg tablet once daily.

In certain cases your health care provider may prescribe a higher dose, as in the table below:.

Body weight	Number of 400-mg tablets	Daily dose
30 to less than 36 kg	1 or 1.5	400–600 mg
36 to less than 46 kg	1.5	600 mg
46 to less than 56 kg	1.5 or 2	600–800 mg
56 kg and over	2	800 mg

You can take [TB230 trade name] with food or between meals.

[TB230 trade name] is for oral use. You may split a tablet in 2 along the score line to obtain a dose of 1.5 tablets, but do not crush the tablet or chew it when swallowing as it has a bitter taste; swallow it with plenty of liquid. Try to take the tablet at approximately the same time each day.

Children weighing 24 to 30 kg may be given one 400-mg tablet of [TB230 trade name] daily.

Children weighing less than 24 kg should be given other formulations, e.g. dispersible tablets containing 100 mg moxifloxacin. If these formulations are not available, you may prepare a mixture for the child using a 400-mg tablet of [TB230 trade name] in 10 mL of liquid as explained below, to achieve the following doses:

Child's weight	How much mixture to draw up
5 to less than 7 kg	2 mL
7 to less than 10 kg	3 mL
10 to less than 16 kg	5 mL
16 to less than 24 kg	5 mL* to 7.5 mL
24 kg and over	(Use tablet)

*For children needing a 5 mL dose you can split the tablet in half along the score line and give half a tablet instead.

For preparing this mixture you need:

- Two small bowls
- drinking water
- a teaspoon and
- a 10 mL oral syringe (dispenser), showing measurements of 0.5 mL

The following steps should be applied:

1. Measure out 10 mL drinking water using the dispenser and put it in the first bowl.
2. Add one [TB230 trade name] tablet.
3. Stir gently until dispersed.
4. Look up the child's weight on in the above table (left hand column).

5. Then look to the right under “How much mixture to draw up”, which shows how much of the liquid mixture you need to draw up.
6. Use the dispenser to draw up the correct amount of liquid mixture from the first bowl. Make sure there are no bubbles in the mixture when you measure the amount drawn up.
7. Add a small amount of sweet food—no more than one teaspoon—to the second bowl. This is to hide the bitter taste of the medicine.
8. Mix the sweet food and medicine-containing liquid well.
9. Give the whole contents of the second bowl (medicine in the sweet food) to the child straight away.
10. If there is anything left in the second bowl, rinse the bowl with a small amount of water and get the child to drink it all. If the child cannot drink from the bowl, use a spoon or use a bottle to feed the child the remaining liquid. This is to make sure that the child gets the full dose.
11. Give the child something to drink after taking the medicine.
12. Throw away any liquid left in the first bowl.

Repeat these steps every time you need to give the medicine.

If you take more [TB230 trade name] than you should

If you take more than the prescribed dose, get medical help immediately. Try to take any remaining tablets, the packaging or this leaflet with you to show the health care provider what you have taken.

If you forget to take [TB230 trade name]

If you forget to take your tablet, you should take it as soon as you remember on the same day. If you do not remember on the same day, take your normal dose (one tablet) on the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you are unsure about what to do ask your health care provider.

If you stop taking [TB230 trade name]

It is important that you complete the course of treatment even if you begin to feel better. If you stop taking [TB230 trade name] too soon, your infection may not be completely cured and the infection may return or your condition may get worse. The bacteria causing your infection may become resistant to [TB230 trade name].

If you have any further questions on the use of this product, ask your health care provider.

4. Possible side effects

Like all medicines, [TB230 trade name] can cause side effects, although not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by [TB230 trade name], or those caused by any other medicines you may be taking at the same time, or by the disease itself. For this reason, it is important that you inform your health care provider of any change in your health.

If you notice

- abnormal heart rhythms including heart beating too fast (rare side effect) or irregular heart beat (torsade de pointes) or stopping of heart beat (both very rare and potentially life-threatening side effects)
- that you suddenly start feeling unwell or notice yellowing of the whites of the eyes, dark urine, itching of the skin, a tendency to bleed or disturbances of thought or wakefulness (these can be signs and symptoms of fulminant inflammation of the liver potentially leading to life-threatening liver failure (a very rare side effect, fatal cases have been observed))
- rashes, reddening, peeling or blistering of the skin and mucous membranes (the lining of eyes, nose, mouth and genitals), especially with fever or chills, which could be due to very rare and potentially life-threatening side effects called Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, or another condition of unknown frequency called acute generalised exanthematous pustulosis which mainly affects armpits, groin and face.
- inflammation of blood vessels, signs of which could be red spots on your skin, usually on your lower legs or effects like joint pain (very rare side effect)

82

- a severe, sudden generalised allergic reaction incl. very rarely a life-threatening shock, e.g. difficulty in breathing, drop of blood pressure, fast pulse (rare side effect)
- swelling including swelling of the airway (rare side effect, potentially life-threatening)
- convulsions (rare side effect)
- troubles associated with the nervous system such as pain, burning, tingling, numbness and/or weakness in extremities (rare side effect)
- depression, in very rare cases leading to self-harm, such as suicidal ideations/thoughts, or suicide attempts (rare side effect)
- insanity, potentially leading to self-harm, such as suicidal ideations/thoughts, or suicide attempts (very rare side effect)
- severe diarrhoea containing blood and/or mucus, so called antibiotic associated colitis incl. pseudomembranous colitis, which in very rare circumstances, may develop into complications that are life-threatening (rare side effects)
- pain and swelling of the tendons, i.e. tendinitis (rare side effect) or a tendon rupture (very rare side effect)
- muscle weakness and tenderness or pain, especially with high temperature and passing dark urine, which may be due to muscle breakdown (frequency not known) **stop taking [TB230 trade name] and tell your health care provider immediately** as you may need urgent medical advice.

Also inform your healthcare provider immediately if:

- you suffer from myasthenia gravis and notice a worsening of the symptoms (very rare)
- you suffer from diabetes and you notice that your blood sugar is increased or decreased (rare or very rare side effect).

If you get transient loss of vision (very rare side effect) see an eye specialist immediately.

If you are elderly with existing kidney problems and you notice decrease in urine output, swelling in your legs, ankles or feet, fatigue, nausea, drowsiness, shortness of breath or confusion (these can be signs and symptoms of kidney failure, a rare side effect), consult your health care provider immediately.

Other side effects which have been observed during treatment with [TB230 trade name] are listed below by how likely they are:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Infections caused by resistant bacteria or fungi, e.g. thrush or vaginitis (oral and vaginal infections caused by Candida)
- Headache
- Dizziness
- Feeling sick (nausea)
- Being sick (vomiting)
- Stomach and abdominal ache
- Diarrhoea
- Increase of special liver enzymes in the blood (transaminases)
- change of the heart rhythm (ECG) in patients with low blood potassium level

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Allergic reactions
- Changes in the electrical activity of the heart (ECG), palpitations, irregular and fast heartbeat
- Low red blood cell count (anaemia)
- Low white blood cells count
- Low numbers of special white blood cells (leukocytes, neutrophils)
- Decrease or increase of special blood cells necessary for blood clotting (platelets)
- Increased specialised white blood cells (eosinophils)
- Decreased blood clotting
- Increased blood lipids (fats)

83

- Feeling anxious, restless, or agitated
- Tingling sensation (pins and needles) and/or numbness
- Changes in taste (in very rare cases loss of taste)
- Feeling confused and disorientated
- Sleep problems (e.g. sleeplessness or sleepiness)
- Shaking
- Sensation of dizziness (spinning or falling over)
- Problems with vision (including double or blurred vision)
- Chest pain (angina)
- Widening of the blood vessels (flushing)
- Difficulty in breathing (including asthmatic conditions)
- Decreased appetite and food intake
- Wind and constipation
- Stomach upset (indigestion or heartburn)
- Inflammation of the stomach
- Increase of a special digestive enzyme in the blood (amylase)
- Problems with liver function (increase of bilirubin in the blood, increase of special liver enzymes in the blood, such as gamma-glutamyl-transferase and/or alkaline phosphatase)
- Itching, rash, skin hives, dry skin
- Joint pain, muscle pain
- Dehydration
- Feeling unwell (usually weakness or tiredness), aches and pains such as back, chest, pelvic pains and pains in the extremities
- Confusion and disorientation
- Sweating.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Severe, sudden allergic reaction including very rarely life-threatening shock (e.g. difficulty in breathing, drop of blood pressure, fast pulse), swelling (including potentially life-threatening swelling of the airway)
- Severe diarrhoea containing blood and/or mucus (antibiotic associated colitis including pseudomembranous colitis), which very rarely, may develop into complications that are life-threatening
- Jaundice (yellowing of the whites of the eyes or skin), inflammation of the liver
- Pain and swelling of the tendons (tendinitis)
- Increased blood sugar
- Increased blood uric acid
- Feeling particularly emotional
- Depression (which in very rare cases may lead to self-harm, such as suicidal ideations/thoughts, or suicide attempts)
- Hallucination
- Problems with skin sensations
- Changes in smelling
- Unusual dreams
- Problems with balance and co-ordination (due to dizziness)
- Convulsions
- Disturbed concentration
- Problems with speech
- Partial or total loss of memory
- Ringing or noise in the ears, hearing impairment including deafness (usually reversible)
- Faster heart rate than normal
- Fainting

- High or low blood pressure
- Difficulty in swallowing
- Inflammation of the mouth
- Muscle cramps or twitching
- Muscle weakness
- Kidney problems (including an increase in special kidney laboratory test results like urea and creatinine), kidney failure
- Swelling (of the hands, feet, ankles, lips, mouth or throat).

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people):

- Severe heart rhythm problems (torsade de Pointes), stopping of heart (cardiac arrest) (see section 2, What you need to know before you take [TB230 trade name])
- Severe inflammation of the liver, potentially leading to life-threatening liver failure (including fatal cases)
- rashes, reddening, peeling or blistering of the skin and mucous membranes (the lining of eyes, nose, mouth and genitals), especially with fever or chills, (Stevens-Johnson-Syndrome, toxic epidermal necrolysis)
- Rupture of tendons
- Increased blood clotting, significant decrease of special white blood cells (agranulocytosis), low levels of all blood cells (pancytopenia)
- abnormally low sodium levels in the blood due to retaining too much water (syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH)
- Low blood sugar, sometimes severe enough to lead to coma
- A feeling of self-detachment (not being yourself)
- Feeling mentally unwell (potentially leading to self-harm, such as suicidal ideations/thoughts, or suicide attempts)
- Transient loss of vision
- Skin feeling more sensitive
- Inflammation of joints
- Muscles feeling stiff
- Worsening of the symptoms of myasthenia gravis (abnormal muscle fatigue leading to weakness and in serious cases paralysis)

Side effects whose frequency is not known:

- Red skin with many small pustules, especially in armpits, groin and face (acute generalised exanthematous pustulosis)
- muscle breakdown associated with muscle weakness and tenderness or pain, especially with high temperature and passing dark urine (rhabdomyolysis)

Very rare cases of long lasting (up to months or years) or permanent adverse drug reactions, such as tendon inflammations, tendon rupture, joint pain, pain in the limbs, difficulty in walking, abnormal sensations such as pins and needles, tingling, tickling, burning, numbness or pain (neuropathy), depression, fatigue, sleep disorders, memory impairment, as well as impairment of hearing, vision, and taste and smell have been associated with administration of quinolone and fluoroquinolone antibiotics, in some cases irrespective of pre-existing risk factors.

Also, there have been very rare cases of the following side effects reported following treatment with other quinolone antibiotics, which might possibly also occur during treatment with [TB230 trade name]:

- Increased blood sodium levels
- Increased blood calcium levels
- A special type of reduced red blood cell count (haemolytic anaemia)
- Muscle reactions with muscle cell damage
- Increased sensitivity of the skin to sunlight or UV light

- Troubles associated with the nervous system such as pain, burning, tingling, numbness and/or weakness in extremities

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your health care provider. This includes unwanted effects not listed in this leaflet. If available, you can also report side effects directly through the national reporting system. By reporting side effects, you can help improve understanding about the safety of this medicine.

5. How to store [TB230 trade name]

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Store below 30°C in a dry place. Protect from light. Store in the original container.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What [TB230 trade name] contains

The active ingredient is moxifloxacin (as hydrochloride). Each tablet contains moxifloxacin hydrochloride equivalent to 400 mg moxifloxacin.

The other ingredients are:

Core tablet: Croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate and microcrystalline cellulose.

Film coat: Hydroxypropyl methylcellulose, iron oxide red, polyethylene glycol, purified talc and titanium dioxide.

What [TB230 trade name] looks like and contents of the pack

Moxifloxacin 400mg tablets is a brick red coloured, capsule shaped, biconvex film coated tablets having lip break line on one side and plain on the other side.

Moxifloxacin 400mg tablets is provided in Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and cold blister foil. Each blister pack contains 5 tablets and 1 or 20 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is also provided in Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 5 tablets and 1 or 20 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is provided in Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and cold blister foil. Each blister pack contains 7 tablets and 10 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is also provided in Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 7 tablets and 10 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is provided in Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and

cold blister foil. Each blister pack contains 10 tablets and 10 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is also provided in Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 10 tablets and 10 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Moxifloxacin 400mg tablets is provided in Alu-PVC blister pack made of blister aluminium foil and PVC blister. Each blister pack contains 10 tablets and 10 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Supplier and Manufacturer

Supplier

Macleods Pharmaceuticals Limited
Atlanta Arcade, 3rd Floor, Church Road, near
Leela Hotel,
Andheri-Kurla Road
Andheri (East)
400 059 Mumbai
India
Phone: +91-22-66762800
Fax: +91-22-2821 6599
E-mail: vijay@macleodspharma.com
sjadhav@macleodspharma.com

Manufacturer

Macleods Pharmaceuticals Limited
Unit II, Plot No. 25-27
Survey No. 366, Premier Industrial Estate
Kachigam, Daman (U.T.)
India
Telephone: + 91 0260 2244337
Fax: + 91 0260 2241565

Macleods Pharmaceuticals Ltd
Block No. N-2, Village Theda, P.O. Lodhi Majra,
Tehsil Nalagarh, Baddi,
Dist. Solan,
Himachal Pradesh 174 101,
India
TEL: +91 01795 661400,
Fax: +91 01795 661452
Email: jayaramk@macleodspharma.com

For any information about this medicine, contact the local representative of the supplier.

This leaflet was last revised in June 2021

*Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) website:
<https://extranet.who.int/pgweb/medicines>*

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.12.2021 № 2730

Ресстраційне посвідчення

№ UA/18989/02/02

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. **(Коротка характеристика лікарського засобу)**

Заявник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

**МОКСИФЛОКСАЦИН (У ВИГЛЯДІ ГІДРОХЛОРИДУ) 400 МГ
ТАБЛЕТКИ
MOXIFLOXACIN (AS HYDROCHLORIDE)400 MG TABLET**

таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг; по 10 таблеток у стрипі;
по 10 стрипів у картонній упаковці.

WHO-PQ RECOMMENDED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This summary of product characteristics focuses on uses of the medicine covered by WHO's Prequalification Team - Medicines. The recommendations for use are based on WHO guidelines and on information from stringent regulatory authorities.
The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.*

*https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

[TB230 trade name]†

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains moxifloxacin hydrochloride equivalent to 400 mg moxifloxacin.

Excipients with known effects: 50 mg lactose monohydrate per tablet.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Brick red coloured, capsule shaped, biconvex film coated tablets having lip break line on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

[TB230 trade name] is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

[TB230 trade name] is only indicated as a second-line antimycobacterial drug when use of first line drugs is not appropriate due to resistance or intolerance.

Consideration should be given to official treatment guidelines and recommendations for tuberculosis. Official guidance will normally include WHO and local health authorities' guidance.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults, adolescents and children weighing at least 30 kg, and above 15 years of age:

The recommended dose is one 400 mg tablet once daily.

A higher dose may be used in certain MDR/RR-TB regimens. Unless there is risk of toxicity, the high dose may be used if antimicrobial levels may be lowered because of pharmacokinetic interactions, malabsorption or other metabolic reasons or if the strain has low-level fluoroquinolone resistance.

† Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility.

Dosing recommendations for high dose moxifloxacin treatment

Body weight	Number of 400-mg tablets	Daily dose
30 to less than 36 kg	1 or 1.5	400–600 mg
36 to less than 46 kg	1.5	600 mg
46 to less than 56 kg	1.5 or 2	600–800 mg
56 kg and over	2	800 mg

Therapeutic drug monitoring is advised when the dose is at the upper and lower ends of the range to minimize the adverse therapeutic consequences of over-and under-exposure, respectively.

Children weighing less than 30 kg and under 15 years of age:

The recommended daily dose in children is 10 to 15 mg/kg bodyweight. The daily dose should be restricted to 10 mg/kg in those less than 6 months old.

Children weighing 24 to 30 kg may be given one 400-mg tablet of [TB230 trade name] daily.

Children weighing less than 24 kg should be given other formulations, e.g. dispersible tablets containing 100 mg moxifloxacin. If such formulations are not available, an extemporaneous formulation may be prepared from a moxifloxacin 400-mg tablet in 10 mL of water to achieve the following daily doses:

Child's weight	Volume of extemporaneous formulation	Daily dose ⁺
5 to less than 7 kg	2 mL	80 mg
7 to less than 10 kg	3 mL	120 mg
10 to less than 16 kg	5 mL	200 mg
16 to less than 24 kg	5 mL* to 7.5 mL	200–300 mg
24 kg and over	(Use tablet)	400 mg (1 tablet)

⁺ Dispersing the tablet in water may facilitate administration in patients in lower weight-bands and avoids fractioning solid formulations, although bioavailability is uncertain (use of dispersible tablets is preferred if available).

*Children requiring a 200-mg dose may alternatively be given half a tablet of [TB230 trade name] by breaking it along the score line.

For detailed instructions for preparing such a formulation, see section 6.6: “Method of administration, extemporaneous formulation for children”.

Renal impairment

No adjustment of dosage is required in patients with impaired renal function or in patients on chronic dialysis, including haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is recommended in hepatic impairment (see also section 4.4).

Elderly

No dosage adjustment is required in the elderly.

Missed dose and vomiting after a dose

It is important that the patient takes the medicine regularly as prescribed. Missing doses can increase the risk of resistance to [TB230 trade name] and reduce its effectiveness.

The patient should take a missed dose if it was due fewer than 12 hours ago. If more than 12 hours have passed since the dose was due, the patient should omit the missed dose and take the next scheduled dose at the usual time. The patient should not take a double dose.

If the patient vomits within 1 hour of taking [TB230 trade name], the patient should take an extra dose. If vomiting occurs more than an hour after taking the dose, the patient does not need to take an extra dose and can take the next dose as usual when it is due.

Method of administration

Oral use

[TB230 trade name] should be swallowed whole with sufficient liquid, and may be taken with food or between meals.

4.3 Contraindications

[TB230 trade name] is contraindicated in:

-Patients with hypersensitivity to moxifloxacin, other quinolones or to any of the excipients listed in section 6.1.

- Patients with a history of tendon disease/disorder related to quinolone treatment
- Patients with transaminases increase >5 fold ULN

Both in preclinical investigations and in humans, changes in cardiac electrophysiology have been observed following exposure to moxifloxacin, in the form of QT prolongation. For reasons of drug safety, moxifloxacin is therefore contraindicated in patients with:

- Known QT prolongation (congenital or acquired)
- Electrolyte disturbances, particularly uncorrected hypokalaemia
- Clinically relevant bradycardia
- Clinically relevant heart failure with reduced left-ventricular ejection fraction
- History of symptomatic arrhythmias

4.4 Special warnings and precautions for use

The use of moxifloxacin should be avoided in patients who have experienced serious adverse reactions in the past when using quinolone or fluoroquinolone containing products (see section 4.8). Treatment of these patients with moxifloxacin should only be initiated in the absence of alternative treatment options and after careful benefit/risk assessment (see also section 4.3).

Prolongation of QTc interval and potentially QTc-prolongation-related clinical conditions

Moxifloxacin has been shown to prolong the QTc interval on the electrocardiogram in some patients. In the analysis of ECGs obtained in the clinical trial program, QTc prolongation with moxifloxacin was 6 msec \pm 26 msec, 1.4% compared to baseline. As women tend to have a longer baseline QTc interval compared with men, they may be more sensitive to QTc-prolonging medications. Elderly patients may also be more susceptible to drug-associated effects on the QT interval.

Other drugs that prolong the QT interval (see also section 4.5) should be used only when strictly needed and with caution in patients receiving moxifloxacin. High dose therapy with moxifloxacin should be avoided. ECGs and serum potassium levels should be closely monitored.

Medication that can reduce potassium levels should be used with caution in patients receiving moxifloxacin (see also sections 4.3 and 4.5).

Moxifloxacin should be used with caution in patients who are taking medications associated with clinically significant bradycardia (see also section 4.3).

Moxifloxacin should be used with caution in patients with ongoing proarrhythmic conditions (especially women and elderly patients), such as acute myocardial ischaemia or QT prolongation as this may lead to an

increased risk for ventricular arrhythmias (including torsade de pointes) and cardiac arrest (see also section 4.3). The magnitude of QT prolongation may increase with increasing concentrations of the drug. Therefore, the recommended dose should not be exceeded.

If signs or symptoms of cardiac arrhythmia occur during treatment with moxifloxacin, treatment should be stopped and an ECG should be performed.

Prolonged, disabling and potentially irreversible serious adverse drug reactions

Very rare cases of prolonged (continuing months or years), disabling and potentially irreversible serious adverse drug reactions affecting different, sometimes multiple, body systems (musculoskeletal, nervous, psychiatric and senses) have been reported in patients receiving quinolones and fluoroquinolones irrespective of their age and pre-existing risk factors. Moxifloxacin should be discontinued immediately at the first signs or symptoms of any serious adverse reaction and patients should be advised to contact their health care provider for advice.

Hypersensitivity / allergic reactions

Hypersensitivity and allergic reactions have been reported for fluoroquinolones including moxifloxacin after first administration. Anaphylactic reactions can progress to a life-threatening shock, even after the first administration. In these cases moxifloxacin should be discontinued and suitable treatment (e.g. treatment for shock) initiated.

Severe liver disorders

Cases of fulminant hepatitis potentially leading to liver failure (including fatal cases) have been reported with moxifloxacin (see section 4.8). Patients should be advised to contact their health care provider prior to continuing treatment if signs and symptoms of fulminant hepatic disease develop such as rapidly developing asthenia associated with jaundice, dark urine, bleeding tendency or hepatic encephalopathy.

Liver function tests/investigations should be performed in cases where indications of liver dysfunction occur.

Patients with pre-existing impaired liver function

No dosage adjustment is recommended for mild, moderate, or severe hepatic insufficiency. However, some changes in the metabolism of moxifloxacin were observed in patients with hepatic insufficiency. Therefore, moxifloxacin should be used with caution in these patients.

Serious bullous skin reactions

Cases of severe or life-threatening skin reactions like Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis or acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported with moxifloxacin. Patients should be advised to contact their health care provider immediately if skin or mucosal reactions occur, before continuing treatment.

Patients predisposed to seizures

Quinolones are known to trigger seizures. They should be used with caution in patients with CNS disorders or in the presence of other risk factors which may predispose to seizures or lower the seizure threshold. In case of seizures, treatment with moxifloxacin should be discontinued and appropriate measures instituted.

Peripheral neuropathy

Cases of sensory or sensorimotor polyneuropathy resulting in paraesthesias, hypoaesthesias, dysaesthesias, or weakness have been reported in patients receiving quinolones including moxifloxacin. Patients receiving moxifloxacin should be advised to inform their health care provider prior to continuing treatment if symptoms of neuropathy such as pain, burning, tingling, numbness, or weakness develop, in order to prevent the development of an irreversible condition.

Psychiatric reactions

Psychiatric reactions may occur even after the first administration of quinolones, including moxifloxacin. In very rare cases depression or psychotic reactions have progressed to suicidal thoughts and self-endangering behaviour such as suicide attempts. In the event that the patient develops these reactions, moxifloxacin

should be discontinued and appropriate measures instituted. Caution is recommended if moxifloxacin is to be used in psychotic patients or in patients with history of psychiatric disease.

Antibiotic-associated diarrhoea including colitis

Antibiotic-associated diarrhoea (AAD) and antibiotic-associated colitis (AAC), including pseudomembranous colitis and *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea, have been reported in association with the use of broad spectrum antibiotics including moxifloxacin and may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. Therefore it is important to consider this diagnosis in patients who develop serious diarrhoea during or after the use of moxifloxacin. If AAD or AAC is suspected or confirmed, ongoing treatment with antibacterial agents, including moxifloxacin, should be discontinued and adequate therapeutic measures should be initiated immediately. Furthermore, appropriate infection control measures should be undertaken to reduce the risk of transmission. Medicines inhibiting peristalsis are contraindicated in patients who develop serious diarrhoea.

Patients with myasthenia gravis

Moxifloxacin should be used with caution in patients with myasthenia gravis because the symptoms can be exacerbated.

Tendinitis, tendon rupture

Tendinitis and tendon rupture (especially but not limited to Achilles tendon), sometimes bilateral, may occur as early as within 48 hours of starting treatment with quinolones and fluoroquinolones and may occur even several months after discontinuation of treatment. The risk of tendinitis and tendon rupture is increased in older patients, patients with renal impairment, patients with solid organ transplants, and those treated concurrently with corticosteroids. Therefore, concomitant use of corticosteroids should be avoided.

At the first sign of tendinitis (e.g. painful swelling, inflammation) treatment with moxifloxacin should be discontinued and alternative treatment should be considered. The affected limb(s) should be appropriately treated (e.g. immobilisation). Corticosteroids should not be used if signs of tendinopathy occur.

Aortic aneurysm and dissection and heart-valve regurgitation/incompetence

Epidemiologic studies report an increased risk of aortic aneurysm and dissection and of aortic or mitral valve regurgitation or incompetence after intake of fluoroquinolones, particularly in the older population. Therefore, fluoroquinolones should only be used after careful benefit-risk assessment and after consideration of other therapeutic options in patients with positive family history of aneurysm disease or congenital heart disease, or in patients diagnosed with pre-existing aortic aneurysm or dissection or heart valve disease, or in presence of other risk factors or conditions predisposing for these conditions (e.g. Marfan syndrome, vascular Ehlers-Danlos syndrome, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, Behcet's disease, hypertension, rheumatoid arthritis, atherosclerosis).

In case of sudden abdominal, chest or back pain, patients should be advised to immediately consult a health care provider in an emergency department. Patients should also be advised to seek immediate medical attention if they develop acute dyspnoea, new onset of heart palpitations, or oedema of the abdomen or lower extremities.

Patients with pre-existing renal disorders

Elderly patients with renal disorders should use moxifloxacin with caution if they are unable to maintain adequate fluid intake, because dehydration may increase the risk of renal failure.

Vision disorders

If vision becomes impaired or any effects on the eyes are experienced, an eye specialist should be consulted immediately.

Dysglycaemia

As with all fluoroquinolones, disturbances in blood glucose, including both hypoglycaemia and hyperglycaemia have been reported with moxifloxacin. In moxifloxacin-treated patients, dysglycaemia occurred predominantly in elderly diabetic patients receiving concomitant treatment with an oral hypoglycaemic agent (e.g. sulfonylurea) or with insulin. In diabetic patients, careful monitoring of blood glucose is recommended.

Prevention of photosensitivity reactions

Quinolones have been shown to cause photosensitivity reactions in patients. However, studies have shown that moxifloxacin has a lower risk to induce photosensitivity. Nevertheless patients should be advised to avoid exposure to UV irradiation or extensive/strong sunlight during treatment with moxifloxacin.

Patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Patients with a family history of, or actual glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency are prone to haemolytic reactions when treated with quinolones. Therefore, moxifloxacin should be used with caution in these patients.

Paediatric population

Due to adverse effects on the cartilage in juvenile animals (see section 5.3), and to limited documentation of the safety, moxifloxacin should only be used in children and adolescents with *M. tuberculosis* infection if the benefit is considered to exceed the risk and there are no treatment alternatives.

Excipients

[TB230 trade name] contains a small amount of lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption may experience symptoms of intolerance.

It is important to consider the contribution of excipients from all the medicines that the patient is taking.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Cytochrome P450 mediated interactions

In vitro studies with cytochrome P450 isoenzymes (CYP) indicate that moxifloxacin does not inhibit CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP1A2, suggesting that moxifloxacin is unlikely to alter the pharmacokinetics of drugs metabolized by these enzymes. Also, CYP450 isoenzymes are not known to be involved in the metabolism of moxifloxacin. Considering these results, metabolic interactions via cytochrome P450 enzymes are unlikely.

Clinical studies have shown that there are **no** interactions following concomitant administration of moxifloxacin with *ranitidine, probenecid, oral contraceptives, calcium supplements, morphine administered parenterally, theophylline, ciclosporin or itraconazole*.

Rifampicin

When co-administered with multiple doses of rifampicin, moxifloxacin AUC decreases by approximately 30%. The clinical consequences of this are unknown, and no dose adjustment is recommended on co-administration.

Rifapentine

When co-administered with multiple doses of rifapentine, moxifloxacin AUC decreased by 17%. The clinical consequences of this are unknown, and no dose adjustment is recommended on co-administration.

Rifabutin

No data are available on the effect of co-administration on the exposure to moxifloxacin and rifabutin.

QT-prolonging agents

An additive effect on QT interval prolongation of moxifloxacin and other agents that prolong the QT interval cannot be excluded. This effect might lead to an increased risk of ventricular arrhythmias, notably torsade de pointes. Therefore moxifloxacin should be used with caution in patients treated with any of the following drugs (see also section 4.4):

- antiarrhythmics class IA (e.g. *quinidine, hydroquinidine, disopyramide*),
- antiarrhythmics class III (e.g. *amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide*),

- antipsychotics (e.g. *phenothiazines, pimozide, sertindole, haloperidol, sultopride*),
- tricyclic antidepressants (e.g. *amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline*),
- certain antimicrobial agents (*saquinavir, sparfloxacin, erythromycin (intravenous), pentamidine, antimalarials*, particularly *halofantrine*),
- certain antihistamines (*terfenadine, astemizole, mizolastine*),
- others (e.g. *cisapride, intravenous vincamine, bepridil, diphemanil*).

Potassium lowering agents

Moxifloxacin should be used with caution in patients who are taking medication that can reduce potassium levels (e.g. loop and thiazide-type diuretics, laxatives and enemas [high doses], corticosteroids, amphotericin B) or medication that is associated with clinically significant bradycardia.

Concomitant use with corticosteroids may also increase the risk of tendon disorders (see section 4.4).

Bivalent and trivalent cations

Formation of chelates with iron, aluminium and magnesium may inhibit the absorption of moxifloxacin. Taking agents containing these cations at the same time as, or close to, the intake of moxifloxacin may decrease moxifloxacin exposure by 25-60%. An interval of at least 6 hours should be left between administration of agents containing bivalent or trivalent cations (e.g. antacids containing *magnesium* or *aluminium*, *didanosine* tablets, *sucralfate* and agents containing *iron* or *zinc*) and administration of moxifloxacin.

Concomitant administration of *charcoal* with an oral dose of 400mg moxifloxacin led to a pronounced prevention of drug absorption and a reduced systemic availability of the drug by more than 80%. Therefore, the concomitant use of these two drugs is not recommended (except for overdose cases, see also section 4.9).

Glibenclamide

In studies conducted in diabetic volunteers, concomitant administration of oral moxifloxacin with glibenclamide resulted in a decrease of approximately 21% in the peak plasma concentrations of glibenclamide. However, the observed pharmacokinetic changes for glibenclamide did not result in any clinically relevant changes of the pharmacodynamic parameters (blood glucose, insulin).

Changes in INR

A large number of cases showing an increase in oral *anticoagulant* activity have been reported in patients receiving antibiotics, especially fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines, cotrimoxazole and some cephalosporins. The infectious and inflammatory conditions, age and general status of the patient appear to be risk factors. Under these circumstances, it is difficult to evaluate whether the infection or the antibiotic therapy caused the INR (international normalised ratio) disorder. A precautionary measure would be to more frequently monitor the INR in patients on *warfarin* or any similar anticoagulants.

4.6 Fertility, pregnancy and breastfeeding

Pregnancy

The safety of moxifloxacin in human pregnancy has not been investigated. Moxifloxacin should only be used in pregnancy if the benefit is considered to outweigh the risks, and there are no available treatment alternatives. Reversible joint injuries are described in children receiving some quinolones; however this effect has not been reported as occurring on exposed foetuses. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Pregnancy should be avoided in women treated with moxifloxacin. Adequate contraceptive measures should be taken.

Breast-feeding

The use of moxifloxacin during breast-feeding is contraindicated. As with other quinolones, moxifloxacin has been shown to cause lesions in the cartilage of the weight bearing joints of immature animals. Preclinical data indicate that small amounts of moxifloxacin passes into breast milk.

Fertility

No specific studies with moxifloxacin in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. Animal studies do not indicate impairment of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of moxifloxacin on the ability to drive and use machines have been performed. However, fluoroquinolones including moxifloxacin may cause impairment of the patient's ability to drive or operate machinery due to CNS reactions (e.g. dizziness; acute, transient loss of vision, see section 4.8) or acute and short lasting loss of consciousness (syncope, see section 4.8). Patients should be advised to see how they react to moxifloxacin before driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions based on all clinical trials with moxifloxacin 400 mg (oral and sequential therapy) sorted by frequencies are listed below. Of note, the majority of available safety data on moxifloxacin has been generated in patients with conditions other than tuberculosis in studies of less than three weeks duration.

Adverse events considered at least possibly related to moxifloxacin treatment are listed below by body system, organ class and frequency. Apart from nausea and diarrhoea all adverse reactions were observed at frequencies below 3%.

Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from available data).

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Infections and infestations	Superinfections due to resistant bacteria or fungi e.g. oral and vaginal candidiasis				
Blood and the lymphatic system disorders		Anaemia Leucopenia Neutropenia Thrombocytopenia Thrombocythaemia Blood eosinophilia Prothrombin time prolonged/INR increased		Prothrombin level increased/INR decreased Agranulocytosis Pancytopenia	
Immune system disorders		Allergic reaction (see section 4.4)	Anaphylaxis incl. very rarely life-threatening shock (see section 4.4) Allergic oedema / angioedema (including laryngeal oedema, potentially life-threatening, see section 4.4)		

65

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Endocrine disorders				Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)	
Metabolic and nutrition disorders		Hyperlipidaemia	Hyperglycaemia Hyperuricaemia	Hypoglycaemia Hypoglycaemic coma	
Psychiatric disorders*		Anxiety reactions Psychomotor hyperactivity/ agitation	Emotional lability Depression (in very rare cases potentially culminating in self-injurious behaviour, such as suicidal ideation/thoughts, or suicide attempts, see section 4.4) Hallucination Delirium	Depersonalisation Psychotic reactions (potentially culminating in self-injurious behaviour, such as suicidal ideation/thoughts, or suicide attempts, see section 4.4)	
Nervous system disorders*	Headache Dizziness	Paraesthesia-and dysaesthesia Taste disorders (incl. ageusia in very rare cases) Confusion and disorientation Sleep disorders (predominantly insomnia) Tremor Vertigo Somnolence	Hypoaesthesia Smell disorders (incl. anosmia) Abnormal dreams Disturbed coordination (incl. gait disturbances, esp. due to dizziness or vertigo) Seizures incl. grand mal convulsions (see section 4.4) Disturbed attention Speech disorders Amnesia Peripheral neuropathy and polyneuropathy	Hyperaesthesia	
Eye disorders*		Visual disturbances incl. diplopia and blurred vision (especially in the course of CNS reactions, see section 4.4)	Photophobia	Transient loss of vision (especially in the course of CNS reactions, see sections 4.4 and 4.7) Uveitis and bilateral acute iris transillumination (see section 4.4)	

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Ear and labyrinth disorders*			Tinnitus Hearing impairment incl. deafness (usually reversible)		
Cardiac disorders**	QT prolongation in patients with hypokalaemia (see sections 4.3 and 4.4)	QT prolongation (see section 4.4) Palpitations Tachycardia Atrial fibrillation Angina pectoris	Ventricular tachyarrhythmias Syncope (i.e., acute and short lasting loss of consciousness)	Unspecified arrhythmias Torsade de pointes (see section 4.4) Cardiac arrest (see section 4.4)	
Vascular disorders		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea (including asthmatic conditions)			
Gastrointestinal disorders	Nausea Vomiting Gastrointestinal and abdominal pains Diarrhoea	Decreased appetite and food intake Constipation Dyspepsia Flatulence Gastritis Increased amylase	Dysphagia Stomatitis Antibiotic associated colitis (incl. pseudo-membranous colitis, in very rare cases associated with life-threatening complications, see section 4.4)		
Hepatobiliary disorders	Increase in transaminases	Hepatic impairment (incl. LDH increase) Increased bilirubin Increased gamma-glutamyl-transferase Increase in blood alkaline phosphatase	Jaundice Hepatitis (predominantly cholestatic)	Fulminant hepatitis, potentially leading to life-threatening liver failure (incl. fatal cases, see section 4.4)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash Urticaria Dry skin		Bullous skin reactions like Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (potentially life-threatening, see section 4.4)	Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		Arthralgia Myalgia	Tendinitis (see section 4.4) Muscle cramp Muscle twitching Muscle weakness	Tendon rupture (see section 4.4) Arthritis Muscle rigidity	Rhabdomyolysis

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
				Exacerbation of symptoms of myasthenia gravis (see section 4.4)	
Renal and urinary disorders		Dehydration	Renal impairment (including increase in BUN and creatinine) Renal failure (see section 4.4)		
General disorders and administration site conditions*		Feeling unwell (predominantly asthenia or fatigue) Painful conditions (incl. pain in back, chest, pelvis and extremities) Sweating	Oedema		

*Very rare cases of prolonged (up to months or years), disabling and potentially irreversible serious drug reactions affecting several, sometimes multiple, system organ classes and senses (including reactions such as tendinitis, tendon rupture, arthralgia, pain in extremities, gait disturbance, neuropathies associated with paraesthesia, depression, fatigue, memory impairment, sleep disorders, and impairment of hearing, vision, taste and smell) have been reported in association with the use of quinolones and fluoroquinolones in some cases irrespective of pre-existing risk factors (see section 4.4).

** Cases of aortic aneurysm and dissection, sometimes complicated by rupture (including fatal ones), and of regurgitation/incompetence of any of the heart valves have been reported in patients receiving fluoroquinolones (see section 4.4).

There have been very rare cases of the following side effects reported following treatment with other fluoroquinolones, which might possibly also occur during treatment with moxifloxacin: increased intracranial pressure (including pseudotumor cerebri), hypernatraemia, hypercalcaemia, haemolytic anaemia, rhabdomyolysis, photosensitivity reactions (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care providers are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Symptoms

Single oral overdoses up to 2.8 g were not associated with any serious adverse events.

Therapy

No specific countermeasures after accidental overdose are recommended. General symptomatic therapy should be initiated. ECG monitoring should be undertaken, because of the possibility of QT interval prolongation. Concomitant administration of charcoal with a dose of 400mg oral moxifloxacin will reduce systemic availability of the drug by more than 80%. The administration of activated charcoal as soon as possible after oral overdose may prevent excessive increase of systemic moxifloxacin exposure. About 3% and 9% of the dose of moxifloxacin, as well as about 2% and 4.5% of its glucuronide metabolite are removed by continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis, respectively.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Quinolone antibacterials, fluoroquinolones, ATC code: J01 MA14

Mechanism of action

Moxifloxacin has *in vitro* activity against *M. Tuberculosis*, as well as against a wide range of Gram-positive and Gram-negative pathogens.

The bactericidal action of moxifloxacin against *M. tuberculosis* results from the inhibition of the DNA gyrase, encoded by the *gyrA* and *gyrB* genes.

The wild-type moxifloxacin MIC distribution for clinical isolates of *M. tuberculosis* has been reported by different investigators to range between 0.03-1 mg/L. 0.5 mg/L has been suggested as a susceptibility breakpoint. When resistance to fluoroquinolones arises, it is generally caused by mutations in *gyrA*. Cross-resistance within the fluoroquinolone drug class is extensive, though not universal.

Clinical experience

An individual patient data meta-analysis of 50 observational and experimental studies from 25 countries showed that of 12 030 patients, 7346 (61%) had treatment success, 1017 (8%) had failure or relapse, and 1729 (14%) died. Compared with failure or relapse, treatment success was positively associated with the use of linezolid (adjusted risk difference 0.15, 95% CI 0.11 to 0.18), levofloxacin (0.15, 0.13 to 0.18), carbapenems (0.14, 0.06 to 0.21), moxifloxacin (0.11, 0.08 to 0.14), bedaquiline (0.10, 0.05 to 0.14), and clofazimine (0.06, 0.01 to 0.10). There was a significant association between reduced mortality and use of linezolid (-0.20, -0.23 to -0.16), levofloxacin (-0.06, -0.09 to -0.04), moxifloxacin (-0.07, -0.10 to -0.04), or bedaquiline (-0.14, -0.19 to -0.10). It was concluded that, although inferences are limited by the observational nature of the data, treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis were significantly better with use of later generation fluoroquinolones, such as moxifloxacin, as well as with use of linezolid, bedaquiline, clofazimine, and carbapenems.

5.2 Pharmacokinetic properties

The absorption characteristics of [TB230 trade name] have been determined in healthy volunteers for moxifloxacin and summarised in the following table

Moxifloxacin

Characteristic	Arithmetic mean \pm Standard deviation (Geometric mean)
Maximum concentration (C_{max})	2.123 \pm 0.679 (2.039)
Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$), a measure of the extent of absorption	29.4 \pm 5.7 (28.9)
Time to attain maximum concentration (T_{max})	2.30 \pm 1.09 hours

Pharmakokinetics of Moxifloxacin

Moxifloxacin			
Absorption			
Absolute bioavailability	91%		
Oral bioavailability	Rapid and almost complete absorption after oral administration		
Food effect	Absorption not affected by concomitant food intake (high fat meal)		
Distribution			
General	Rapid distribution to extravascular spaces Steady-state within 3 days (with 400mg once daily regimen)		
Volume of distribution at steady state (mean)	Approximately 2 L/kg		
Plasma protein binding	Approximately 40-42 %, independent of the concentration of the drug. Mainly bound to serum albumin		
	Tissue	Concentration	Site: Plasma ratio
	Plasma	3.1 mg/L	-
	Saliva	3.6 mg/L	0.75 – 1.3
	Blister fluid	1.6 ¹ mg/L	1.7 ¹
	Bronchial mucosa	5.4 mg/kg	1.7 – 2.1
	Alveolar macrophages	56.7 mg/kg	18.6 – 70.0
	Epithelial lining fluid	20.7 mg/L	5 - 7
	Maxillary sinus	7.5 mg/kg	2.0
	Ethmoid sinus	8.2 mg/kg	2.1
	Nasal polyps	9.1 mg/kg	2.6
	Interstitial fluid	1.0 ² mg/L	0.8 – 1.4 ^{2,3}
	Female genital tract*	10.2 ⁴ mg/kg	1.72 ⁴
*intravenous administration of a single 400mg dose			
¹ 10 h after administration			
² unbound concentration			
³ from 3 h up to 36 h post dose			
⁴ at the end of infusion			
Metabolism			
	Phase II biotransformation: 52% of an oral dose as glucuronide and sulfate conjugation		
Active metabolites	None		
Elimination			
Elimination half life	Approximately 12 hours		
Mean systemic clearance (Cl/F)	179 to 246 mL/min (following a 400 mg dose) Renal clearance about 24 – 53 mL/min suggesting partial tubular reabsorption of the drug from the kidneys		
% of dose excreted in urine	Approximately 19 % for unchanged drug Approximately 2.5 % for the sulfate-metabolite Approximately 14 % for the glucuronide-metabolite		
% of dose excreted in faeces	Approximately 25 % of unchanged drug Approximately 36% for the sulphate-metabolite No recovery for the glucuronide-metabolite		

80

Pharmacokinetic linearity	Linear in the range of 50 - 1200 mg after single dose and up to 600 mg after once daily dosing over 10 days.
Drug interactions	
Metabolizing enzymes	No interactions with drugs undergoing Phase I biotransformation involving cytochrome P450 enzymes No indication of oxidative metabolism

Elderly and patients with low body weight

Higher plasma concentrations are observed in healthy volunteers with low body weight (such as women) and in elderly volunteers.

Renal impairment

The pharmacokinetic properties of moxifloxacin are not significantly different in patients with renal impairment (including creatinine clearance > 20 mL/min/1.73 m²). As renal function decreases, concentrations of the M2 metabolite (glucuronide) increase by up to a factor of 2.5 (with a creatinine clearance of < 30 mL/min/1.73 m²).

Hepatic impairment

On the basis of the pharmacokinetic studies carried out so far in patients with liver failure (Child Pugh A, B, C), it is not possible to determine whether there are any differences compared with healthy volunteers. Impaired liver function was associated with higher exposure to M1 in plasma, whereas exposure to parent drug was comparable to exposure in healthy volunteers.

5.3 Preclinical safety data

Effects on the haematopoietic system (slight decreases in the number of erythrocytes and platelets) were seen in rats and monkeys. As with other quinolones, hepatotoxicity (elevated liver enzymes and vacuolar degeneration) was seen in rats, monkeys and dogs. In monkeys, CNS toxicity (convulsions) occurred. These effects were seen only after treatment with high doses of moxifloxacin or after prolonged treatment.

Moxifloxacin, like other quinolones, was genotoxic in *in vitro* tests using bacteria or mammalian cells. Since these effects can be explained by an interaction with the gyrase in bacteria and - at higher concentrations - by an interaction with the topoisomerase II in mammalian cells, a threshold concentration for genotoxicity can be assumed. In *in vivo* tests, no evidence of genotoxicity was found despite the fact that very high moxifloxacin doses were used. Thus, a sufficient margin of safety to the therapeutic dose in man can be provided. Moxifloxacin was non-carcinogenic in an initiation-promotion study in rats.

Moxifloxacin was proven to be devoid of phototoxic and photogenotoxic properties when tested in a comprehensive programme of *in vitro* and *in vivo* studies. Under the same conditions other quinolones induced effects.

At high concentrations, moxifloxacin is an inhibitor of the rapid component of the delayed rectifier potassium current of the heart and may thus cause prolongations of the QT interval. Toxicological studies performed in dogs using oral doses of 90 mg/kg leading to plasma concentrations 16 mg/L caused QT prolongations, but no arrhythmias. Only after very high cumulative intravenous administration of more than 50-fold the human dose (> 300 mg/kg), leading to plasma concentrations of ≥ 200 mg/L (more than 40-fold the therapeutic level), reversible, non-fatal ventricular arrhythmias were seen.

Quinolones are known to cause lesions in the cartilage of the major diarthrodial joints in immature animals. The lowest oral dose of moxifloxacin causing joint toxicity in juvenile dogs was four times the maximum recommended therapeutic dose of 400 mg (assuming a 50 kg bodyweight) on an mg/kg basis, with plasma concentrations two to three times higher than those at the maximum therapeutic dose.

Toxicity tests in rats and monkeys (repeated dosing up to six months) revealed no indication regarding an oculotoxic risk. In dogs, high oral doses (≥ 60 mg/kg) leading to plasma concentrations ≥ 20 mg/L caused changes in the electroretinogram and in isolated cases an atrophy of the retina.

Reproductive studies performed in rats, rabbits and monkeys indicate that placental transfer of moxifloxacin occurs. Studies in rats (p.o. and i.v.) and monkeys (p.o.) did not show evidence of teratogenicity or impairment of fertility following administration of moxifloxacin. A slightly increased incidence of vertebral and rib malformations was observed in foetuses of rabbits but only at a dose (20 mg/kg i.v.) which was associated with severe maternal toxicity. There was an increase in the incidence of abortions in monkeys and rabbits at human therapeutic plasma concentrations. In rats, decreased foetal weights, an increased prenatal loss, a slightly increased duration of pregnancy and an increased spontaneous activity of some male and female offspring was observed at doses which were 63 times the maximum recommended dose on an mg/kg basis with plasma concentrations in the range of the human therapeutic dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Core tablet: Croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate and microcrystalline cellulose.

Film coat: Hydroxypropyl methylcellulose, iron oxide red, polyethylene glycol, purified talc and titanium dioxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

60 months: Alu-Alu strip packs

36 months: Alu-Alu blister packs

60 months: Alu-PVC blister pack

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C in a dry place. Protect from light. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and cold blister foil. Each blister pack contains 5 tablets and 1 or 20 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 5 tablets and 1 or 20 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and cold blister foil. Each blister pack contains 7 tablets and 10 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 7 tablets and 10 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-Alu blister pack made of blister aluminium foil and cold blister foil. Each blister pack contains 10 tablets and 10 such blister packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-Alu strip pack made of plain and printed aluminium foil. Each strip pack contains 10 tablets and 10 such strip packs are packed in a carton along with the leaflet.

Alu-PVC blister pack. Pack size: 10x10 tablets

72

6.6 Method of administration, extemporaneous formulation for children.

Extemporaneous formulation for children

Two small bowls, drinking water, a teaspoon and a 10 mL oral syringe with 1 mL markings are needed for preparing the extemporaneous formulation. The following steps should be applied:

1. One 400 mg tablet should be disintegrated in a small bowl in 10 mL of drinking water by stirring gently.
2. The required portion of the mixture (see dosing table above) should be withdrawn with the syringe.
3. The withdrawn mixture should be mixed with additional liquid or semi-solid food to mask the bitter taste.
4. The mixture should be administered immediately to the child.
5. Any unused mixture must be discarded.

7. SUPPLIER

Macleods Pharmaceuticals Limited
Atlanta Arcade, 3rd Floor, Church Road, near Leela Hotel,
Andheri-Kurla Road
Andheri (East)
400 059 Mumbai
India
Phone: +91-22-66762800
Fax: +91-22-2821 6599
E-mail: vijay@macleodsPharma.com
sjadhav@macleodspharma.com

8. WHO REFERENCE NUMBER (WHO Prequalification Programme)

TB230

9. DATE OF PREQUALIFICATION

16 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

July 2021

References

General reference sources for this SmPC include:

Avelox® SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11841>

Avelox® U.S. Prescribing Information, Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021085s064,021277s060lbl.pdf

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014 update. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1

Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral; Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and package leaflets, 2018. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annex-iii_en.pdf

Section 4.2:

Guidelines for multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Available at
<https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>

Section 4.5

Weiner M et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2861-2866

Nijland HM et al. Clin Infect Dis 2007; 45:1001-1007

Dooley K et al. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 4037-4042

Section 4.8

Ball P et al. Clin Ther 2004; 26: 940 - 950

Section 5.1

Gillespie SH and Billington O. J Antimicrob Chemother 1999; 44:393-395

Hu Y et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:653-657

Ängeby K et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 946-952

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2001; 3:229-31

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2002; 20:464-67

Van Ingen J et al. J Clin Microbiol 2010; 48:2749-2753

Gumbo T Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1484-1491

Von Groll A et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:4498-4500

Dorman SE et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273-280

Conde MB et al. Lancet 2009; 373: 1183-1189

Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017.
Lancet 2018;392:821-834.

All weblinks accessed 11 March 2019

*Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) website:
<https://extranet.who.int/pqweb/medicines>*

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.12.2021 № 2730

Ресстраційне посвідчення

№ *UA/18989/01/01*

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України «Про засади державної мовної політики». (Листок-вкладиш з інформацією для пацієнтів)

Заявник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна: Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

**МОКСИФЛОКСАЦИН (У ВИГЛЯДІ ГІДРОХЛОРИДУ) 400 МГ
ТАБЛЕТКИ**

MOXIFLOXACIN (AS HYDROCHLORIDE) 400 MG TABLET

таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг; по 10 таблеток у стрипі;
по 10 стрипів у картонній упаковці.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
--	----------------------	-------------

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Предметом цього листка-вкладиша з інформацією для пацієнтів є застосування препарату, що розглядається Відділом попередньої оцінки лікарських засобів ВООЗ. Рекомендації щодо застосування ґрунтуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації регулюючих органів.*

Лікарський засіб може бути зареєстрований для додаткового або іншого застосування національними регулюючими органами.

*https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

[ТВ230 торгова назва]*
Моксифлоксацин (гідрохлорид)

Перш ніж почати приймати цей препарат, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є запитання щодо лікарського засобу, зверніться до свого лікаря.
- Цей лікарський засіб призначений лише вам. Не передавайте його іншим особам. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- Якщо у вас спостерігались які –небудь побічні реакції, зверніться до свого лікаря. До них відносяться і будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цьому листку. Дивіться Розділ 4.

Що міститься в цьому листку:

1. Що таке [ТВ230 торгова назва] та для чого застосовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати [ТВ230 торгова назва]
3. Як приймати [ТВ230 торгова назва]
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати таблетки [ТВ230 торгова назва]
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке [ТВ230 торгова назва] та для чого їх приймають

[ТВ230 торгова назва] містять в якості активної речовини моксифлоксацин. Моксифлоксацин належить до групи антибіотиків, які називаються фторхінолонами.

[ТВ230 торгова назва] призначається в комбінації з іншими протитуберкульозними лікарськими засобами при лікуванні туберкульозу.

[ТВ230 торгова назва] призначається як антимікобактеріальний препарат другої лінії лише тоді, коли ліки першої лінії не підходять через стійкість або непереносимість.

Щоб повністювилікувати туберкульоз, ви повинні продовжувати приймати цей препарат протягом усього терміну лікування, навіть якщо ви почуватиметеся краще до закінчення терміну лікування. Це дуже важливо. Також важливо, щоб ви не пропустили жодної дози.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати [ТВ230 торгова назва]

Не приймайте [ТВ230 торгова назва]:

- Якщо у вас алергія (підвищена чутливість) на діючу речовину моксифлоксацин, будь-які інші хінолонові антибіотики або будь-який інший інгредієнт таблеток [ТВ230 торгова назва].
- Якщо у вас раніше були проблеми з сухожиллями, пов'язані з лікуванням хінолоновими антибіотиками (дивіться Розділ «Попередження та запобіжні заходи» та розділ 4 «Можливі побічні реакції»).
- Якщо ви народилися з наступними станами або у вас є наступні стани:
 - певні відхилення в електрокардіограмі (ЕКГ, електричний запис серця), подовження інтервалу QT
 - дисбаланс солі в крові, особливо низька концентрація калію в крові (гіпокаліємія)
 - дуже повільний пульс (брадикардія)

* Торгові назви не проходять попередню кваліфікацію ВООЗ. За це відповідає Національний орган регулювання в сфері обігу лікарських засобів

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- слабе серце (серцева недостатність)
- в анамнезі порушення серцевого ритму (аритмії)
- Тяжке захворювання печінки або підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ) більш, ніж у 5 разів вище верхньої межі норми.

Попередження та запобіжні заходи

- [ТВ230 торгова назва] можуть змінити ЕКГ серця, особливо у жінок або людей похилого віку. Якщо під час лікування ви відчуваєте прискорене серцебиття або нерегулярне серцебиття, слід негайно повідомити про це лікаря. Лікар, можливо, призначить ЕКГ для вимірювання серцевого ритму.

- якщо ви приймаєте інші ліки, що призводять до певних відхилень на ЕКГ (див. розділ «Інші ліки та [ТВ230 торгова назва]») ваш лікар може скорегувати дозу ваших ліків і буде уважно стежити за серцевим ритмом та рівнем калію в крові, оскільки [ТВ230 торгова назва] можуть спричинити подовження інтервалу QT, певні зміни на ЕКГ.
- Якщо ви приймаєте будь-які ліки, що знижують рівень калію в крові, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж приймати [ТВ230 торгова назва].

- Ризик серцевих проблем може зростати із збільшенням дози. Тому слід дотримуватися призначеної дози.

- Не слід приймати антибактеріальні препарати фторхінолонів / хінолонів, включаючи моксифлоксацин, якщо у вас раніше були серйозні побічні реакції при прийомі хінолонів або фторхінолонів. У цій ситуації вам слід якомога швидше повідомити про це свого лікаря .

- Якщо ви страждаєте епілепсією або станом, що викликає судом, проконсультуйтеся зі своїм лікарем перед тим як приймати [ТВ230 торгова назва]. Антибактеріальні препарати групи хінолонів, включаючи [ТВ230 торгова назва] можуть викликати судом. Якщо таке сталося, необхідно негайно припинити прийом [ТВ230 торгова назва] та звернутися до свого лікаря.

- Ви можете зіткнутися з проблемами психічного здоров'я навіть під час першого прийому хінолонових антибіотиків, включаючи [торгова назва ТВ230]. У дуже рідкісних випадках депресія або проблеми з психічним здоров'ям призводять до думок про самогубство та поведінки, направленої на спричинення собі шкоди, наприклад, спроби самогубства (див розділ 4 "Можливі побічні ефекти"). Якщо у вас розвиваються такі реакції, припиніть прийом [ТВ230 торгова назва] та негайно повідомте про це свого лікаря.

- Якщо ви коли небудь мали будь які психічні розлади, повідомте свого лікаря перед застосуванням [ТВ230 торгова назва].

- Якщо ви страждаєте міастенією гравіс (аномальна втомлюваність м'язів, що призводить до слабкості та у серйозних випадках паралічу), прийом [ТВ230 торгова назва] може погіршити симптоми вашого захворювання. Якщо ви вважаєте, що симптоми погіршилися, негайно зверніться до лікаря.

- Повідомте свого лікаря:

- Якщо у вас діагностовано збільшення або «опуклість» великої кровоносної судини (аневризми аорти або периферична аневризма великих судин).
- Якщо у вас був попередній епізод дисекції аорти (розрив стінки аорти) або захворювання серцевих клапанів.
- Якщо у вас є сімейний анамнез аневризми аорти або дисекції аорти, хвороби серцевих клапанів або інших факторів ризику або передумови (наприклад, розлади сполучної тканини, такі як синдром Марфана, або судинний синдром Елерса-Данлоса, або судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, високий кров'яний тиск, ревматоїдний артрит або відомий атеросклероз).
- Раптовий сильний біль у животі, грудях або спині, або розвивається задишка, серцебиття або набряк (накопичення рідини) в животі або ногах може бути ознаками розшарування аорти або захворювання клапана серця. Якщо у вас спостерігається щось із переліченого, негайно зверніться до відділення швидкої допомоги.

- Якщо у вас або будь-якого члена вашої родини є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD, рідкісне спадкове захворювання), повідомте свого лікаря, який прийме рішення, щодо можливості застосування [ТВ230 торгова назва].

- Існує невеликий ризик того, що у вас може раптово виникнути тяжка алергічна реакція (анафілактична реакція/шок) навіть при першій дозі. Симптоми включають стискання в грудях, запаморочення, нудоту

-
-
-
-

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- або непритомність або запаморочення при вставанні.
Якщо спостерігаються такі симптоми, припиніть прийом [ТВ230 торгова назва] і негайно зверніться за медичною допомогою.
- Якщо у вас захворювання печінки, проконсультуйтеся зі своїм лікарем перед тим, як приймати [ТВ230 торгова назва].
- [ТВ230 торгова назва] може спричинити швидке та тяжке запалення печінки, що може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності (включаючи летальні випадки, дивіться Розділ 4 «Можливі побічні реакції»). Якщо ви раптово почуваетесь погано та/або хворим, а також у вас жовтіють білки очей (жовтяниця), потемніла сеча, зудить шкіра, є схильність до кровотечі або захворювання головного мозку, спричинене розладами печінки (симптоми зниженої функції печінки або швидке і тяжке запалення печінки), будь-ласка, зв'яжіться зі своїм лікарем, перш ніж приймати таблетки.
- Якщо у вас розвивається шкірна реакція або утворюються пухирі / лущиться шкіра та/або є реакції слизової оболонки (дивіться Розділ 4 «Можливі побічні реакції»), негайно зверніться до лікаря перед тим, як продовжити лікування.
- Хінолонові антибіотики можуть зробити вашу шкіру більш чутливою до сонячного або ультрафіолетового світла. Слід уникати тривалого впливу сонячного світла або сильних сонячних променів, а також не слід користуватися солярієм або будь-якою іншою УФ-лампкою під час прийому [ТВ230 торгова назва].
- Ви можете рідко відчувати симптоми ураження нервів (невропатії), такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та/або слабкість особливо в стопах і ногах або руках і кістях. Якщо це сталось, припиніть прийом [торгової назви ТВ230] і негайно повідомте свого лікаря щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану.
- У вас може виникнути діарея під час або після прийому антибіотиків, включаючи [ТВ230 торгова назва]. Якщо вона стає тяжкою або стійкою, або ви помічаєте, що у випороженні міститься кров або слиз, слід негайно припинити прийом [ТВ230 торгова назва] та проконсультуватися з лікарем. У цій ситуації не слід приймати ліки, які зупиняють або уповільнюють дефекацію.
- Можуть рідко виникати біль і набряк у суглобах, запалення або розрив сухожилля. Ризик збільшується особливо у пацієнтів літнього віку (понад 60 років), пацієнтів з трансплантованими органами, захворюванням нирок або якщо приймаються кортикостероїди. Запалення та розриви сухожиль можуть виникнути протягом перших 48 годин після застосування препарату або навіть протягом декількох місяців після припинення терапії моксифлоксацином. При перших ознаках болю або запалення сухожилля (наприклад щиколотки, зап'ястя, ліктя, плеча, коліна) слід припинити прийом [ТВ230 торгова назва], негайно звернутися до лікаря та залишити у спокої уражену ділянку. Уникайте зайвих фізичних вправ, оскільки це може збільшити ризик розриву сухожилля.
- Якщо ви пацієнт літнього віку і у вас наявні проблеми з нирками, обов'язково пийте багато рідини під час прийому [торгова назва ТВ230]. Зневоднення може збільшити ризик ниркової недостатності.
- Якщо у вас діабет, фторхінолонові антибіотики такі як [ТВ230 торгова назва] можуть ускладнити контроль цукру в крові. Перевіряйте регулярно рівень цукру у крові та повідомляйте вашого лікаря про будь-які проблеми.
- Якщо під час прийому [ТВ230 торгова назва] погіршується зір або якщо здається, що що ваші очі уражені, негайно зверніться до лікаря-офтальмолога.

Тривалі, що спричиняють інвалідність та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

Антибактеріальні лікарські засоби групи фторхінолонів/хінолонів, включаючи [ТВ230 торгова назва] пов'язують з дуже рідкісними випадками тривалих (тривалих місяцями чи роками), сприяючих інвалідності та потенційно незворотніх серйозних побічних реакцій на ліки. Вони включають біль у сухожиллях, м'язах та суглобах верхніх та нижніх кінцівок, труднощі при ходьбі, аномальні відчуття, такі як шпильки та голки, поколювання, лоскот, оніміння або печіння (парестезія), розлади чуття, включаючи погіршення зору, смаку, нюху та слуху, депресія, погіршення пам'яті, сильна втома та серйозні розлади сну. Якщо ви відчуваєте щось із переліченого після прийому [ТВ230 торгова назва], зверніться до свого лікаря перед тим як продовжувати лікування. Ви та ваш лікар приймете рішення про продовження лікування.

Діти та підлітки

У дітей [ТВ230 торгова назва] може спричинити пошкодження хрящів. Отже, діти повинні приймати [ТВ230 торгова назва] лише тоді, коли лікар або медичний працівник вважає, що користь перевищує ризик.

Інші медичні препарати та [ТВ230 trade name]

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

Будь ласка, повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте зараз, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші ліки, включаючи ліки, що відпускаються без рецепта. Вони можуть впливати на дію [ТВ230 trade name] або [ТВ230 trade name] може впливати на їхню дію.

Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо ви приймаєте:

- Інші ліки, що впливають на ваш серцевий ритм, такі як:
 - ліки, що впливають на частоту серцевих скорочень або ритм (наприклад, *хінідин, гідрохінідин, дизопірамід, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід*),
 - ліки, що застосовуються для лікування тяжких психічних розладів (наприклад, *фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд*),
 - трициклічні антидепресанти (засоби лікування депресії, такі як *амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, імипрамін, нортриптилін*),
 - інші препарати, що використовуються для лікування інфекцій (наприклад, *спарфлоксацин, внутрішньовенний еритроміцин, пентамідин, протималярійні засоби, особливо галофантрин*),
 - деякі антигістамінні препарати (наприклад, *терфенадин, астемізол, мізоластин*),
 - інші ліки (наприклад, *цизаприд, бепридил*).
- Інші ліки, що знижують рівень калію в крові (наприклад, деякі діуретики [ліки, що змушують пропускати воду], деякі проносні та клізми [високі дози], кортикостероїди [протизапальні препарати], амфотерицин В).
- Будь-які ліки, що містять *магній* або *алюміній* (наприклад, *антациди* при розладі травлення шлунку), *залізо*, *цинк* або *диданозин*, або будь-які ліки, що містять *сукральфат* (для лікування шлункових розладів), можуть зменшити дію [ТВ230 торгова назва]. Приймайте [ТВ230 торгова назва] за 6 годин до або після прийому інших ліків.
- Будь-які ліки, що містять вугілля одночасно з [ТВ230 торгова назва]. Вугілля зменшує дію [ТВ230 торгова назва]. Рекоменується не застосовувати ці ліки разом.
- Якщо ви зараз приймаєте препарати для розрідження крові (пероральні антикоагулянти, такі як *варфарин*), можливо лікарю потрібно буде контролювати час згортання крові.

[ТВ230 торгова назва] та вживання їжі

[ТВ230 торгова назва] можна приймати незалежно від вживання їжі.

Вагітність та годування груддю

Якщо ви вагітні або плануєте вагітність, вам слід зв'язатися зі своїм лікарем, щоб обговорити потенційні переваги та ризики терапії туберкульозу для вас та вашої дитини.

Оскільки безпека прийому [ТВ230 торгова назва] під час вагітності не досліджувалась у людей, слід уникати вагітності під час лікування. Ви або ваш партнер повинні використовувати надійну форму бар'єрної контрацепції (наприклад, презерватив), або пероральні (таблетки), або інші гормональні контрацептиви (наприклад, імплантат або ін'єкцію).

Оскільки моксифлоксацин проникає у молоко матері та може зашкодити розвитку скелета вашої дитини, не слід годувати грудьми, під час прийому [ТВ230 торгова назва].

Вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами

[ТВ230 торгова назва] можуть викликати запаморочення, призводити до виникнення раптової тимчасової втрати зору або короткочасної втрати свідомості. Якщо у вас виникають подібні реакції, не керуйте автомобілем та не працюйте з механізмами.

[ТВ230 торгова назва] містить лактозу.

Якщо ваш лікар повідомляв, що у вас непереносимість деяких цукрів, зв'яжіться зі своїм лікарем або медичним працівником перед тим, як приймати цей лікарський препарат.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

3. ЯК ПРИЙМАТИ [ТВ230 торгова назва].

Завжди приймайте [ТВ230 торгова назва] точно так, як рекомендовано вам лікарем. Якщо ви не впевнені, вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем.

Рекомендована доза для дорослих та дітей із масою тіла 30 кг і більше - одна таблетка 400 мг один раз на день.

У деяких випадках ваш лікар може призначити вищу дозу, як показано в таблиці нижче:

Маса тіла	Кількість таблеток по 400 мг	Добова доза
Від 30 кг до 36 кг	1 чи 1.5	400-600 мг
Від 36 кг до 46 кг	1.5	600 мг
Від 46 кг до 56 кг	1.5 чи 2	600-800 мг
56 кг та вище	2	800 мг

[ТВ230 торгова назва] можна приймати незалежно від вживання їжі.

[ТВ230 торгова назва] призначені для перорального застосування. Ви можете розділити таблетку навпіл вздовж лінії розламу, щоб отримати дозу 1,5 таблетки, але не подрібнюйте таблетку і не жуйте її при ковтанні, оскільки вона має гіркий смак; ковтати її з великою кількістю рідини. Рекомендовано приймати таблетку приблизно в один і той же час щодня.

Дітям з масою тіла від 24 до 30 кг рекомендовано щодня давати одну таблетку по 400 мг [ТВ230 торгова назва].

Дітям з масою тіла менше 24 кг слід давати препарат в іншій лікарській формі, наприклад таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, що містять 100 мг моксифлоксацину. Якщо дані лікарські форми недоступні, ви можете приготувати суміш для дитини використовуючи таблетку по 400 мг [ТВ230 торгова назва] яку розчиняють в 10 мл рідини, як вказано нижче, для досягнення певних концентрацій:

Маса тіла дітей	Об'єм суміші
5-7 кг	2 мл
7-10 кг	3 мл
10-16 кг	5 мл
16-24 кг	5 мл*-7,5 мл
24 кг та більше	Використовувати таблетки

* Дітям, яким потрібна доза 5 мл, можна розділити таблетку навпіл вздовж лінії розламу і дати натомість половину таблетки.

Для приготування цієї суміші потрібно:

- дві маленькі смності
- питна вода
- чайна ложка і
- шприц для перорального прийому на 10 мл (дозатор), що має мітку 0,5 мл

Необхідно виконати наступні кроки:

1. Відміряти 10 мл питної води використовуючи дозатор та помістити у першу смність.
2. Додати одну таблетку [ТВ230 торгова назва].
3. Ретельно змішати до розчинення.
4. Знайдіть відповідну масу тіла дитини у наведеній вище таблиці (ліва колонка).

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

5. Потім подивіться у колонку праворуч “Об’єм суміші”, де показано, скільки рідини необхідно набрати.
6. Використовуйте дозатор для відмірювання точної кількості суміші з першої ємності. Впевніться, що немає бульбашок коли відмірюєте відповідну кількість суміші.
7. Додайте невелику кількість солодкої їжі, але не більш ніж чайну ложку до другої ємності. Це необхідно для того, щоб приховати гіркий смак ліків.
8. Добре змішайте солодку їжу та рідину, що містить ліки.
9. Дайте негайно дитині всю суміш з другої ємності (ліки в солодкій їжі).
10. Якщо невелика кількість суміші залишилася у другій ємності, обполосніть ємність невеликою кількістю води і дайте випити дитині. Якщо дитина не може випити з ємності, використовуйте ложку або пляшку для годування, щоб дати дитині рідину, що залишилася. Це необхідно для того, щоб впевнитися, що дитина отримала повну дозу.
11. Дайте дитині щось випити після прийому ліків.
12. Викиньте залишки рідини в першій ємності.

Повторюйте ці дії щоразу, коли вам потрібно дати ліки

Передозування [ТВ230 торгова назва]

Якщо ви прийняли дозу більшу, ніж необхідно, **негайно зверніться за медичною допомогою**. Спробуйте взяти з собою таблетки, що залишилися, упаковку або цей листок-вкладиш, щоб показати лікареві що ви прийняли.

Якщо ви забули прийняти [ТВ230 торгова назва]

Якщо ви забули прийняти таблетку, прийміть її, **як тільки згадаєте того самого дня**. Якщо ви не згадаєте того самого дня, прийміть свою нормальну дозу (одну таблетку) наступного дня. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати забуту дозу. Якщо ви не впевнені у тому що робити, зверніться до свого лікаря.

Якщо ви припините приймати [ТВ230 торгова назва]

Продовжуйте приймати ліки стільки, скільки вам рекомендував лікар, навіть якщо ви почуваетесь краще. Якщо ви припините прийом препарату [торгова назва ТВ230] занадто рано, ваша інфекція може бути не повністю вилікувана або інфекція може повернутися або ваш стан може погіршитися. Бактерії, що викликають вашу інфекцію, можуть стати стійкими до [ТВ230 торгова назва].

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування даного лікарського засобу, зверніться до свого лікаря.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Як і всі ліки, [ТВ230 торгова назва] можуть викликати побічні реакції, проте вони виникають не у всіх. При лікуванні туберкульозу не завжди можливо відрізнити небажані реакції, спричинені [ТВ230 торгова назва], від тих, що викликані будь-якими іншими ліками, які ви можете приймати одночасно, або самою хворобою. З цієї причини важливо повідомити свого лікаря про будь-які зміни вашого здоров'я.

Якщо ви помітили:

- порушення серцевого ритму, включаючи занадто швидке серцебиття (рідкісний побічний ефект) або нерегулярне серцебиття (torsade de pointes) або зупинку серцевого ритму (дуже рідкісний і одночасно дуже небезпечний для життя побічний ефект)
- що ви раптом починаєте погано почуватись або помічаєте пожовтіння білків очей, потемніння сечі, свербіж шкіри, схильність до кровотеч або порушення мислення або неспання (це можуть бути ознаки та симптоми фульмінантного запалення печінки, що може призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю (дуже рідкісний побічний ефект, що може мати летальні випадки))
- висипання, почервоніння, лущення або пухирі на шкірі та слизових оболонках (слизова оболонка очей, носа, рота та статевих органів), особливо з лихоманкою або ознобом, що може бути пов'язано з дуже рідкісними та небезпечними для життя побічними ефектами, що називаються синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, або іншим станом невідомої частоти, що називається гострим генералізованим екзантематозним пустульозом, який в основному вражає пахви, пах і обличчя.
- запалення кровеносних судин, ознаками яких можуть бути червоні плями на шкірі, як правило, на нижній частині ноги або такі ефекти, як біль у суглобах (дуже рідкісний побічний ефект).

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- тяжка, раптова генералізована алергічна реакція, в т.ч. дуже рідко шок, що загрожує життю, наприклад, складність при диханні, падіння артеріального тиску, прискорений пульс (рідкісний побічний ефект)
- набряк, включаючи набряк дихальних шляхів (рідкісний побічний ефект, потенційно небезпечний для життя)
- судоми (рідкісний побічний ефект)
- проблеми, пов'язані з нервовою системою, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та / або слабкість в кінцівках (рідкісний побічний ефект)
- депресія, що у дуже рідкісних випадках призводить до заподіяння собі шкоди, наприклад, суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства (рідкісний побічний ефект)
- божевілья, яке може призвести до заподіяння собі шкоди, наприклад суїцидальних ідей / думок або спроб самогубства (дуже рідкісний побічний ефект)
- тяжка діарея, що містить кров та / або слиз, так званий коліт, асоційований з антибіотиками, в т.ч. псевдомембранозний коліт, який у дуже рідкісних випадках може перерости в ускладнення, які небезпечні для життя (рідкісні побічні ефекти)
- біль і набряк сухожилля, тобто тендиніт (рідкісний побічний ефект) або розрив сухожилля (дуже рідкісний побічний ефект)
- м'язова слабкість і чутливість або біль, особливо при високій температурі та виділенні темної сечі, що може бути наслідком руйнування м'язів (частота невідома) **припиніть прийом [ТВ230 торгова назва] і негайно повідомте про це свого лікаря**, оскільки вам може знадобитися термінова медична допомога.

Також слід повідомити негайно свого лікаря, якщо:

- Ви страждаєте міастенією і помічаєте погіршення симптомів (дуже рідко)
- Ви страждаєте на діабет і помічаєте, що рівень цукру в крові підвищений або знижений (рідкий чи дуже рідкісний побічний ефект).

Якщо у вас тимчасова втрата зору (дуже рідкісний побічний ефект), негайно зверніться до окуліста. Якщо ви пацієнт літнього віку із наявними захворюваннями нирок, і ви помітили зменшення діурезу, набряк ніг, щиколоток або стоп, втому, нудоту, сонливість, задишку або сплутаність свідомості (це можуть бути ознаки та симптоми ниркової недостатності, рідкісний побічний ефект), негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні реакції, які спостерігались під час лікування препаратом [ТВ230 торгова назва], перелічені нижче за їхньою ймовірністю:

Поширені побічні реакції (можуть виникати до 1 із 10 осіб):

- Інфекції, спричинені стійкими бактеріями або грибами, наприклад молочниця або вагініт (ротові та вагінальні інфекції, спричинені Candida)
- Головний біль
- Запаморочення
- Почуття нудоти (нудота)
- Погане самопочуття (блювота)
- Біль у шлунку та животі
- Діарея
- Підвищення рівня особливих ферментів печінки в крові (трансаміназ)
- Зміна серцевого ритму (ЕКГ) у пацієнтів з низьким рівнем калію в крові

Нечасті побічні реакції (можуть виникати до 1 із 100 осіб):

- Алергічні реакції
- Зміни електричної активності серця (ЕКГ), серцебиття, нерегулярне та прискорене серцебиття
- Низька кількість еритроцитів (анемія)
- Низький рівень лейкоцитів
- Низька кількість білих клітин крові (лейкоцитів, нейтрофілів)
- Зменшення або збільшення спеціальних клітин крові, необхідних для згортання крові (тромбоцитів)
- Підвищений рівень спеціалізованих лейкоцитів (еозинофілів)
- Зниження згортання крові
- Підвищення рівня ліпідів крові (жирів)

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- Відчуття тривоги, неспокою або збудження
- Відчуття поколювання (пощипування в кінцівках) та/або оніміння
- Зміни смаку (у дуже рідкісних випадках втрата смаку)
- Відчуття розгубленості та дезорієнтації
- Проблеми зі сном (наприклад, безсоння або сонливість)
- Тремтіння
- Відчуття запаморочення (розлад ходи внаслідок запаморочення)
- Порушення зору (включаючи диплопію або нечіткість зору)
- Біль у грудях (стенокардія)
- Розширення кровоносних судин (гіперемія)
- Труднощі з диханням (включаючи астматичні стани)
- Зниження апетиту та споживання їжі
- Метеоризм і запор
- Розлад шлунку (порушення травлення або печія)
- Запалення шлунку
- Підвищення рівня спеціального травного ферменту в крові (амілази)
- Проблеми з функцією печінки (підвищення білірубіну в крові, підвищення спеціальних ферментів печінки в крові, таких як гамма-глутаміл-трансфераза та/або лужна фосфатаза)
- Свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри
- Біль у суглобах, біль у м'язах
- Зневоднення
- Погіршення самопочуття (зазвичай слабкість або втома), болі в спині, грудях, тазі та болі в кінцівках
- Плутанина та дезорієнтація
- Пітливість.

Рідкісні побічні реакції (можуть виникати до 1 з 1000 осіб):

- Важка, раптова алергічна реакція, включаючи дуже рідко небезпечний для життя анафілактичний шок (наприклад, утруднення дихання, падіння артеріального тиску, прискорений пульс), набряк (включаючи потенційно небезпечний для життя набряк дихальних шляхів)
- Важка діарея, що містить кров та/або слиз (коліт, пов'язаний з антибіотиками, включаючи псевдомембранозний коліт), який дуже рідко може перерости в ускладнення, що становлять загрозу для життя
- Жовтяниця (пожовтіння білків очей або шкіри), запалення печінки
- Біль і набряк сухожилля (тендиніт)
- Підвищений рівень цукру в крові
- Підвищення рівня сечової кислоти в крові
- Емоційність
- Депресія (яка у дуже рідкісних випадках може призвести до заподіяння собі шкоди, наприклад, виникнення суїцидальних думок або спроб самогубства)
- Галюцинації
- Проблеми по'язані з чутливістю шкіри
- Зміни нюху
- Незвичайні сни
- Проблеми з рівновагою та координацією (через запаморочення)
- Судоми
- Порушення концентрації
- Проблеми з мовленням
- Часткова або повна втрата пам'яті
- Дзвін або шум у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (як правило, оборотна)
- Прискорений, ніж зазвичай, пульс
- Непритомність

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- Високий або низький кров'яний тиск
- Труднощі з ковтанням
- Запалення ротової порожнини
- Судоми м'язів або посмикування
- М'язова слабкість
- Проблеми з нирками (включаючи збільшення результатів лабораторних досліджень нирок, таких як сечовина та креатинін), ниркова недостатність
- набряк (рук, ніг, щиколоток, губ, рота або горла).

Дуже рідкісні побічні реакції (можуть виникати до 1 з 10 000 людей):

- Серйозні проблеми з серцевим ритмом (torsade de pointes), зупинка серця (зупинка серцевої діяльності) (дивіться Розділ 2 «Що потрібно знати, перш ніж приймати [ТВ230 торгова назва]»)
- Тяжке запалення печінки, що потенційно може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності (включаючи летальні випадки)
 - висипання, почервоніння, лущення або утворення пухирів на шкірі та слизових оболонках (слизова оболонка очей, носа, рота і статевих органів), особливо при лихоманці або ознобі, (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)
- Розрив сухожилля
- Підвищене згортання крові, значне зниження спеціальних білих кров'яних тілець (агранулоцитоз), низький рівень всіх кров'яних тілець (панцитопенія)
 - аномально низький рівень натрію в крові через затримку занадто великої кількості води (синдром неадекватної секреції АДГ, SIADH)
- Низький рівень цукру в крові, іноді досить сильний, що може призвести до коми
- Не прийняття себе (не бути собою)
- Почуття психічного нездужання (потенційно може призвести до заподіяння собі шкоди, наприклад, суїцидальні ідеї / думки, або спроби самогубства)
- Тимчасова втрата зору
- Підвищення чутливості шкіри
- Запалення суглобів
- Відчуття скованості у м'язах
- Погіршення симптомів міастенії (аномальна м'язова втома, що призводить до слабкості та у важких випадках до паралічу)

Побічні реакції, частота яких невідома:

- Червона шкіра з великою кількістю дрібних гнійників, особливо в області пахв, паху та обличчя (гострий генералізований екзантематозний пустульоз)
- порушення роботи м'язів, що пов'язана із м'язовою слабкістю та чутливістю або болем, особливо з високою температурою і появою темної сечі (рабдоміоліз)

Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) або постійних побічних реакцій на лікарські засоби, таких як запалення сухожилля, розрив сухожилля, біль у суглобах, біль у кінцівках, труднощі при ходьбі, аномальні відчуття такі як шпильки та голки, поколювання, лоскотання, печіння, оніміння або біль (нейропатія), депресія, втома, порушення сну, погіршення пам'яті, а також порушення слуху, зору, смаку та нюху, що були пов'язані з прийомом антибіотиків хінолону та фторхінолону, в деяких випадках незалежно від попередньо існуючих факторів ризику.

Також були дуже рідкісні випадки таких побічних ефектів, про які повідомлялося після лікування іншими хінолоновими антибіотиками, які можуть також виникнути під час лікування [ТВ230 торгова назва]:

- Підвищений рівень натрію в крові
- Підвищений рівень кальцію в крові
- Особливий тип зниженої кількості еритроцитів (гемолітична анемія)
- Реакції, що викликають пошкодження м'язових клітин
- Підвищена чутливість шкіри до сонячного або ультрафіолетового світла

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
---	-------------------	-------------

- Проблеми, пов'язані з нервовою системою, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та/або слабкість в кінцівках

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникають побічні реакції, зверніться до свого лікаря. Це стосується також побічних реакцій не зазначених в цьому листку - вкладишу для пацієнтів. Якщо можливо, ви можете повідомляти про будь-яку з побічних реакцій напряму через національну систему звітності. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти покращити розуміння безпеки цього препарату.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ [ТВ230 торгова назва]

Зберігайте ліки поза полем зору та в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30°C у сухому місці. Захищати від світла. Зберігати в оригінальній упаковці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці. Термін придатності відноситься до останнього дня вказаного місяця.

Не викидайте будь-які ліки зі стічними водами чи з побутовими відходами. Дізнайтесь у свого фармацевта, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що містять [ТВ230 торгова назва]

Діюча речовина - моксифлоксацин (у формі гідрохлориду). Кожна таблетка містить моксифлоксацину гідрохлорид, еквівалентного 400 мг моксифлоксацину.

Допоміжні речовини:

Ядро таблетки: натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, лактози, моногідрат, магнію стеарат та целюлоза мікрокристалічна.

Плівкове покриття: Гідроксипропілметилцелюлоза, оксид заліза червоний, поліетиленгліколь, тальк очищений і титану діоксид.

Як виглядає [ТВ230 торгова назва] та вміст упаковки

[ТВ230 торгова назва] - це таблетки цегло-червоного кольору капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою і мають розділювальну поперечну риску з одного боку та гладкі з іншого боку.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій блістерній упаковці Alu-Alu з блістерної алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 5 таблеток, по 1 або 20 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій стрип-упаковці Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 5 таблеток, по 1 або 20 стрипів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій блістерній упаковці Alu-Alu з блістерної алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 7 таблеток, по 10 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій стрип-упаковці Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 7 таблеток, по 10 стрипів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій блістерній упаковці Alu-Alu з блістерної

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR, частина 3	Липень 2021
--	----------------------	-------------

алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 10 таблеток, по 10 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в алюмінієвій стрип-упаковці Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 10 таблеток, по 10 стрипів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Таблетки [ТВ230 торгова назва] представлені в блістерній упаковці з алюмінієвої фольги і ПВХ. Кожний блістер містить 10 таблеток, по 10 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Постачальник та виробник

Постачальник	Виробник
<p>Macleods Pharmaceuticals Limited Atlanta Arcade, 3rd Floor, Church Road, near Leela Hotel, Andheri-Kurla Road Andheri (East) 400 059 Mumbai India</p> <p>Phone: +91-22-66762800 Fax: +91-22-2821 6599</p> <p>E-mail: vijay@macleodsPharma.com sjadhav@macleodspharma.com</p>	<p>Macleods Pharmaceuticals Limited Unit II, Plot No. 25-27 Survey No. 366, Premier Industrial Estate Kachigam, Daman (U.T.) India</p> <p>Phone: + 91 0260 2244337 Fax: + 91 0260 2241565</p> <p>Macleods Pharmaceuticals Ltd Block No. N-2, Village Theda, P.O. Lodhi Majra, Tehsil Nalagarh, Baddi, Dist. Solan, Himachal Pradesh 174 101, India. TEL: +91 01795 661400, Fax: +91 01795 661452 Email: jayaramk@macleodspharma.com</p>

За будь-якою інформацією щодо цього лікарського засобу звертайтеся до постачальника.

Даний листок-вкладиш востаннє був переглянутий у червні 2021 році.

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.12.2021 № 2730

Ресстраційне посвідчення

№ UA/18989/01/01

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника. **(Коротка характеристика лікарського засобу)**

Заявник, країна: Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна: Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

**МОКСИФЛОКСАЦИН (У ВИГЛЯДІ ГІДРОХЛОРИДУ) 400 МГ
ТАБЛЕТКИ
MOXIFLOXACIN (AS HYDROCHLORIDE) 400 MG TABLET**

таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг; по 10 таблеток у стрипі;
по 10 стрипів у картонній упаковці.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Коротка Характеристика Лікарського Засобу

Предметом цієї короткої характеристики лікарського засобу є застосування препарату, що розглядається Відділом попередньої оцінки лікарських засобів ВООЗ. Рекомендації щодо застосування ґрунтуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації регулюючих органів.* Лікарський засіб може бути зареєстрований для додаткового або іншого застосування національними регулюючими органами.

*https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

1. НАЙМЕНУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[ТВ230 торгова назва]*

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить моксифлоксацин гідрохлориду, що еквівалентно 400 мг моксифлоксацину. Допоміжні речовини з відомими ефектами: 50 мг лактози моногідрату в одній таблетці. Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки цегляно-червоного кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому на одній стороні і другою гладкою стороною.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання:

[ТВ230 торгова назва] призначаються у поєднанні з іншими протитуберкульозними засобами для лікування туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.

[ТВ230 торгова назва] показані лише як антимікобактеріальні препарати другої лінії, коли застосування препаратів першої лінії недоцільно через стійкість або непереносимість.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо лікування та рекомендації щодо туберкульозу. Офіційні вказівки, як правило, включають вказівки ВООЗ та місцевих органів охорони здоров'я.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Дозування

Дорослі, підлітки та діти вагою не менше 30 кг та старше 15 років:

Рекомендована доза становить 400 мг в таблетках один раз на день.

Більша доза може застосовуватися у певних схемах лікування MDR/RR-ТВ. Якщо немає ризику токсичності, висока доза може застосовуватися, якщо рівень антимікробної дії препарату може бути знижений через фармакокінетичні взаємодії, порушення всмоктування або з інших метаболічних причин, або якщо штам має низьку стійкість до фторхінолону.

* Торгові найменування не проходять попередню кваліфікацію ВООЗ. Це є відповідальністю національного регулюючого органу з лікарських засобів (NMRA).

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Рекомендації щодо дозування для лікування високими дозами моксифлоксацину

Маса тіла	Кількість таблеток по 400 мг	Добова доза
Від 30 кг до 36 кг	1 чи 1.5	400-600 мг
Від 36 кг до 46 кг	1.5	600 мг
Від 46 кг до 56 кг	1.5 чи 2	600-800 мг
56 кг та вище	2	800 мг

Рекомендується моніторинг терапевтичних доз препарату, коли доза знаходиться у верхньому та нижньому кінцях діапазону для того щоб мінімізувати несприятливі терапевтичні наслідки надмірного та недостатнього впливу відповідно.

Діти з масою тіла менше 30 кг та молодші 15 років:

Рекомендована добова доза у дітей становить 10-15 мг/кг від маси тіла тіла. Добова доза повинна бути обмеженою до 10 мг/кг у дітей до 6 місяців.

Діти з масою тіла 24-30 кг можуть приймати одну таблетку 400 мг [ТВ230 торгова назва] на добу. Дітям з масою тіла менше 24 кг слід застосовувати іншу лікарську форму, наприклад таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, що містять 100 мг моксифлоксацину. Якщо така лікарська форма не доступна, можна приготувати одноразову рецептуру з 400-мг таблетки моксифлоксацину та 10 мл води для отримання таких добових доз:

Маса тіла дітей	Об'єм	Добова доза#
5-7 кг	2 мл	80 мг
7-10 кг	3 мл	120 мг
10-16 кг	5 мл	200 мг
16-24 кг	5 мл*-7,5 мл	200-300 мг
24 кг та більше	Використовувати таблетки	400 мг (1 таблетка)

#Диспергування таблетки у воді може полегшити введення пацієнтам нижчого рівня вагової категорії та уникнути дроблення твердої лікарської форми, хоча біодоступність невизначена (слід переважно використовувати таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, якщо такі є).

*Дітям, які потребують дозу 200 мг, в якості альтернативи можна давати половину таблетки [Торгова назва ТВ230], розламуючи таблетку вздовж лінії розламу.

Детальні вказівки щодо приготування такої рецептури див. у розділі 6.6: «Спосіб застосування, приготування одноразової рецептури для дітей».

Порушення функції нирок:

Не потрібно коригувати дозування у пацієнтів із порушеннями функції нирок або у пацієнтів, які перебувають на хронічному діалізі, включаючи гемодіаліз та безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз (див. розділ 5.2).*

Печінкова недостатність:

Не рекомендується коригувати дозування при печінковій недостатності (див. також розділ 4.4).

Людам похилого віку

Людам похилого віку корекція дозування не потрібна.

Пропущена доза та блювота після прийому дози

Важливо, щоб пацієнт регулярно приймав препарат відповідно до призначення лікаря. Пропущені дози можуть збільшити ризик резистентності до [торгової назви ТВ230] та зменшити його ефективність.

Пацієнт повинен прийняти пропущену дозу, якщо її потрібно було прийняти менше ніж 12 годин тому. Якщо пройшло більше 12 годин після закінчення часу прийому дози, пацієнт повинен пропустити дозу та прийняти наступну заплановану дозу в звичайний час. Пацієнт не повинен приймати подвійну дозу.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Якщо у пацієнта спостерігалось блювання у продовж 1 години після застосування [ТВ230 торгова назва], пацієнту слід прийняти додаткову дозу. Якщо блювання виникло більш ніж через годину після вживання препарату, то пацієнту не потрібно приймати додаткову дозу, а дочекатися часу наступного прийому даного препарату.

Спосіб застосування

Застосовуються перорально

Таблетки [ТВ230 торгова назва] слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини та приймають незалежно від їжі.

4.3 Протипоказання

Таблетки [ТВ230 торгова назва] протипоказані:

- Пацієнтам з підвищеною чутливістю до моксифлоксацину, інших хінолонів або будь-якої з допоміжних речовин перелічених в пункті 6.1.

- Пацієнтам із захворюваннями / розладами сухожиль в анамнезі, пов'язаними з лікуванням хінолоном.

- Пацієнтам з підвищеним рівнем трансамінази у 5 разів ULN

Як у доклінічних дослідженнях, так і у людей, спостерігалися зміни в електрофізіології серця після впливу моксифлоксацину у формі подовження інтервалу QT. З огляду безпеки застосування даного препарату, моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам із:

- Відомим подовженням інтервалу QT (вродженим або набутим)

- Порушенням електролітів, особливо при некорегованій гіпокаліємії

- Клінічно значущою брадикардією

- Клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

- Попередньою історією симптоматичних аритмій

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи щодо використання

Не слід застосовувати моксифлоксацин пацієнтами, які мали досвід серйозних побічних реакцій у минулому при застосуванні хінолонів чи фторхінолоновмісних препаратів (див.розділ 4.8).

Лікування цих пацієнтів моксифлоксацином повинно здійснюватися лише у випадку відсутності альтернативного лікування та після оцінки користь/ризик. (див. розділ 4.3)

Подовження інтервалу QTc та потенційні клінічні умови, пов'язані з подовженням QTc.

Показано, що у деяких пацієнтів моксифлоксацин подовжує інтервал QTc на електрокардіограмі. В аналізі ЕКГ, отриманому в рамках програми клінічного випробування, подовження інтервалу QTc з моксифлоксацином становило $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$, 1,4% порівняно з вихідним рівнем. Оскільки жінки, як правило, мають довший базовий інтервал QTc порівняно з чоловіками, вони можуть бути більш чутливими до ліків, що подовжують QTc. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до лікарських ефектів на інтервал QT.

Інші лікарські засоби що подовжують інтервал QT (див. також розділ 4.5) повинні застосовуватися при гострій необхідності з застереженням пацієнтів щодо вживання моксифлоксацину. Високі дози вживання моксифлоксацину необхідно уникати. ЕКГ та рівень калію у сироватці крові повинні ретельно контролюватися.

Ліки, які можуть знизити рівень калію, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують моксифлоксацин (див. також розділ 4.3 та 4.5).

Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають ліки, пов'язані з клінічно значущою брадикардією (див. також розділ 4.3).

Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із постійними проаритмічними станами (особливо жінкам та пацієнтам похилого віку), такими як гостра ішемія міокарда або подовження інтервалу QT, оскільки це може призвести до підвищеного ризику шлуночкових

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

аритмії (включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію) та зупинки серця (див. також розділ 4.3). Величина подовження інтервалу QT може зростати із збільшенням концентрації препарату. Тому рекомендовану дозу не слід перевищувати.

Якщо під час лікування моксифлоксацином виникають ознаки або симптоми серцевої аритмії, лікування слід припинити та провести ЕКГ.

Тривалі, що сприяють інвалідності та потенційно незворотнім серйозним побічним реакціям

Дуже рідкісні випадки тривалих (тривалі місяцями чи роками), сприяючих інвалідності та потенційно незворотніх серйозних побічних реакцій на ліки, що впливають на різні, іноді на декілька систем організму (опорно-рухова, нервова, психічна та сенсорна) повідомлялися у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їхнього віку та існуючих факторів ризику. При перших ознаках чи перших симптомах будь-якої серйозної побічної реакції застосування моксифлоксацину слід негайно припинити, і пацієнтам слід порадити звернутися до свого лікаря за порадою.

Гіперчутливість / алергічні реакції

Вже повідомлялося про гіперчутливість та алергічні реакції на фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, після першого прийому. Анафілактичні реакції можуть перерости в шок, що загрожує життю, навіть після першого прийому. У цих випадках застосування моксифлоксацину слід припинити та розпочати відповідне лікування (наприклад, лікування шоку).

Тяжкі реакції печінки

Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, який потенційно може призвести до печінкової недостатності (включаючи летальні випадки) при застосуванні моксифлоксацину (див. розділ 4.8). Пацієнтам слід порадити зв'язатися зі своїм лікарем перед продовженням лікування, якщо такі ознаки та симптоми фульмінантної хвороби печінки розвиваються, як швидкий розвиток астенії, пов'язаної з жовтяницею, потемнінням сечі, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

Тестування / дослідження функції печінки слід проводити у випадках, коли спостерігаються ознаки порушення функції печінки.

Пацієнти з уже наявними порушеннями функції печінки

Не рекомендується коригувати дозування при печінковій недостатності легкої, середньої тяжкості або важкої форми. Однак деякі зміни у метаболізмі моксифлоксацину спостерігались у пацієнтів з печінковою недостатністю. Отже, цим пацієнтам моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю.

Серйозні бульозні шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про випадки тяжких або небезпечних для життя бульозних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз або гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP). При появі реакцій на шкірі та/або слизових оболонках пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря, перш ніж продовжувати лікування.

Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть викликати судом. 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.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони, повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до виникнення парестезій, гіпестезій, дизестезій або слабкості. Пацієнтам, які перебувають на лікуванні моксифлоксацином, слід порадити повідомити свого лікаря або медичного працівника щодо продовження лікування, якщо розвиваються такі симптоми нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість для того щоб попередити виникнення незворотніх станів.

Психічні реакції

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого прийому хінолонів, включаючи моксифлоксацин. У дуже рідкісних випадках депресія або психотичні реакції переростають у суїцидальні думки та поведінку, що загрожують самозбереженню життя людині, наприклад, спроби самогубства. У разі розвитку у пацієнта цих реакцій застосування моксифлоксацину слід припинити та вжити

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам з психотичним станом або пацієнтам з психічними захворюваннями в анамнезі.

Діарея, пов'язана з антибіотиками, включаючи коліт

Повідомлялося, що діарея, пов'язана з антибіотиками (AAD), і коліт, пов'язаний з антибіотиками (AAC), включаючи псевдомембранозний коліт і діарею, пов'язану з *Clostridium difficile*, пов'язані з використанням антибіотиків широкого спектру дії, включаючи моксифлоксацин, і можуть варіюватися за ступенем тяжкості від легкої діареї до коліту з фатальним результатом. Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається серйозна діарея. При підозрі або підтвердженні AAD або AAC необхідно припинити лікування антибактеріальними засобами, включаючи моксифлоксацин, і негайно почати відповідні терапевтичні заходи. Крім того, слід вжити відповідних заходів інфекційного контролю, щоб знизити ризик розповсюдження. Ліки, що пригнічують перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких розвивається серйозна діарея.

Пацієнти з міастенією гравіс

Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс, оскільки симптоми можуть посилюватися.

Тендиніти, розрив сухожилля

Тендиніти та розрив сухожилля (особливо не лише Ахіллове сухожилля) іноді двусторонні можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами, або фторхінолонами і можуть виникати навіть через декілька місяців після припинення лікування. Ризик тендинітів та розривів сухожилля підвищується особливо у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантацією твердих органів та у тих, хто одночасно отримує кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендинітів (болючий набряк або запалення) пацієнтам слід припинити лікування моксифлоксацином та розпочати альтернативне лікування. Слід назначити відповідне лікування вражених кінцівок (наприклад, іммобілізація). Не слід вживати кортикостероїди при виникненні ознак тендинопатії.

Аневризма та дисекція аорти та регургітація / недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти та регургітація аортального або мітрального клапана або недостатність серцевого клапана після прийому фторхінолонів, особливо у людей старшого віку.

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику та після обговорення інших терапевтичних варіантів у пацієнтів із позитивною сімейною історією аневризми або вродженої хвороби серця, або у пацієнтів з діагнозом вже наявної аневризми аорти або дисекції аорти або захворювання серцевих клапанів, або при наявності інших факторів ризику або станів, що призводять до цих станів (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріт Такаюсу, гігантоклітинний артеріт, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит, атеросклероз).

У разі раптових болів у животі, грудях або спині пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря у відділенні невідкладної допомоги. Також пацієнтам слід порадити негайно звернутися до лікаря, якщо у них розвивається гостра задишка, вперше спостерігається підвищене серцебиття або набряк живота або нижніх кінцівок.

Пацієнти з раніше існуючими порушеннями функції нирок

Пацієнти літнього віку з порушеннями функції нирок повинні застосовувати моксифлоксацин з обережністю, якщо вони не можуть підтримувати достатнє споживання рідини, оскільки зневоднення може збільшити ризик ниркової недостатності.

Порушення зору

Якщо зір погіршується або виникає будь-який вплив на очі, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Дисглікемія

Як і для всіх фторхінолонів, порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію повідомлялося при застосуванні моксифлоксацину. У пацієнтів, які отримували моксифлоксацин, дисглікемія спостерігалась переважно у літніх хворих на цукровий діабет, які одночасно отримували перорально гіпоглікемічні засоби (наприклад, сульфонілсечовину) або інсулін. Хворим на цукровий діабет рекомендується проводити ретельний контроль глюкози в крові.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Профілактика реакцій світлочутливості

Доведено, що хінолони викликають реакції світлочутливості у пацієнтів. Хоча дослідження показують, що моксифлоксацин має менший ризик викликати світлочутливість. Не зважаючи на це пацієнтам слід рекомендувати уникати впливу УФ-опромінення або інтенсивного / сильного сонячного світла під час лікування моксифлоксацином.

Пацієнти з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти із сімейною історією або фактичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні хінолонами. Тому моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам.

Педіатрична популяція

Через несприятливий вплив на хрящі молодих тварин (див. розділ 5.3), а також через обмежену документацію з безпеки моксифлоксацину слід використовувати тільки для дітей і підлітків з інфекцією *M. Tuberculosis*, якщо вважається, що користь перевищує ризик і немає альтернативи лікуванню.

Допоміжні речовини

[ТВ230 торгова назва] містить невелику кількість лактози.

Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози можуть спостерігатися симптоми непереносимості.

Важливо враховувати вплив допоміжних речовин від усіх ліків, які приймає пацієнт.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Взаємодії, опосередковані цитохромом P450

Дослідження *in vitro* з ізоферментами цитохрому P450 (CYP) вказують на те, що моксифлоксацин не пригнічує CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 або CYP1A2, припускаючи, що моксифлоксацин навряд чи може змінити фармакокінетику препаратів, що метаболізуються цими ферментами. Також невідомо, щоб ізоферменти CYP450 беруть участь у метаболізмі моксифлоксацину. Враховуючи ці результати, метаболічні взаємодії через ферменти цитохрому P450 малоімовірні.

Клінічні дослідження показали, що відсутні взаємодії при одночасному застосуванні моксифлоксацину з: ранітидином, пробенецидом, пероральними контрацептивами, препаратами кальцію, морфіном, що вводиться парентерально, теофіліном, циклоспорином або ітраконазолом.

Рифампіцин

При одночасному застосуванні з декількома дозами рифампіцину AUC моксифлоксацину знижується приблизно на 30%. Клінічні наслідки цього невідомі, і при одночасному застосуванні не рекомендується коригувати дозу.

Рифапентин

При одночасному застосуванні з декількома дозами рифапентину AUC моксифлоксацину знижувалася на 17%. Клінічні наслідки цього невідомі, і при одночасному застосуванні коригування дози не рекомендується.

Рифабутин

Немає даних про вплив одночасного прийому на дію моксифлоксацину і рифабутину.

Засоби, що подовжують QT

Не можна виключати додатковий вплив на подовження інтервалу QT моксифлоксацину та інших засобів, що подовжують інтервал QT. Цей ефект може призвести до підвищеного ризику шлуночкових аритмій, особливо піруетної тахікардії. Тому моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають будь-який із наступних препаратів (див. також розділ 4.4):

- антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, *хінідин*, *гідрохінідин*, *дизопірамід*),
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, *аміодарон*, *соталол*, *дофетилід*, *ібутилід*),

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

- нейролептики (наприклад, *фенотіазини, тімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд*),
- трициклічні антидепресанти (наприклад, *амітриптилін, кломіпрамін, доксерін, іміпрамін, нортриптилін*)
- деякі антимікробні засоби (*саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин (внутрішньовенний), пентамідин, антималярійні засоби, особливо галофантрин*),
- деякі антигістамінні засоби (*терфенадин, астемізол, мізоластин*),
- інші (наприклад, *цизаприд, венкамін в/в, бепридил, діфеманіл*).

Засоби, що знижують калії

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають ліки, що можуть зменшити рівень калію (наприклад, петльові та тіазидні діуретики, проносні та клізми [високі дози], кортикостероїди, амфотерицин Б) або ліки, які пов'язані з клінічно значущою брадикардією.

Одночасне застосування з кортикостероїдами може також збільшити ризик розвитку розладів сухожиль (див. Розділ 4.4)

Двовалентні та тривалентні катіони

Утворення хелатів з залізом, алюмінієм та магнієм, можуть пригнічувати всмоктування моксифлоксацину. Прийом препаратів, що містять ці катіони, одночасно або у часовій близькості від прийому моксифлоксацину може зменшити вплив моксифлоксацину на 25-60%. Між введенням препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони (наприклад, антациди, що містять магній або алюміній, таблетки диданозину, сукральфат та засобів, що містять залізо або цинк), та введенням моксифлоксацину повинен залишатися інтервал не менше 6 годин.

Одночасний прийом деревного вугілля з пероральною дозою моксифлоксацину 400 мг призвів до помітного запобігання всмоктуванню ліків та зниження системної доступності препарату більш ніж на 80%. Отже, одночасне застосування цих двох препаратів не рекомендується (крім випадків передозування, див. також розділ 4.9).

Глібенкламід

У дослідженнях, проведених на добровольцях із діабетом, одночасне застосування перорального моксифлоксацину з глібенкламідом призвело до зниження пікових концентрацій глібенкламїду у плазмі крові приблизно на 21%. Однак фармакокінетичні зміни, що спостерігалися для глібенкламїду не призвели до жодних клінічно значущих змін фармакодинамічних показників (глюкоза в крові, інсулін).

Зміни в INR

У пацієнтів повідомлялося про велику кількість випадків, що свідчать про збільшення пероральної антикоагулянтної активності при прийомі антибіотиків, особливо фторхінолонів, макролідів, тетрациклінів, котримоксазолу та деяких цефалоспоринів. Інфекційно-запальні стани, вік та загальний стан пацієнта стають факторами ризику. За цих обставин важко оцінити, інфекція чи антибіотикотерапія спричинила розлад INR (міжнародне нормалізоване співвідношення). Запобіжним заходом буде більш частий контроль INR у пацієнтів, які отримують варфарин або будь-які подібні антикоагулянти.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину під час вагітності жінки не досліджувалась. Моксифлоксацин слід застосовувати під час вагітності лише в тому випадку, якщо користь вважається більшою за ризик, а альтернативні методи лікування відсутні. Оборотної пошкодження суглобів описані у дітей, які приймають деякі хінолони; однак не повідомлялося, що цей ефект спостерігається у плоду, що перебуває під їх впливом. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини невідомий. Жінкам, що приймають моксифлоксацин слід уникати вагітності. Слід вжити належних заходів контрацепції.

Лактація

Застосування моксифлоксацину під час годування груддю протипоказано. Як і у випадку з іншими хінолонами, було доведено, що моксифлоксацин спричиняє ураження хряща несучих суглобів незрілих тварин. Доклінічні дані свідчать про те, що невелика кількість моксифлоксацину потрапляє у грудне молоко.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
---	------------------	-------------

Фертильність

Спеціальних досліджень з моксифлоксацином на людях для оцінки впливу на фертильність не проводилось. Дослідження на тваринах не вказують на порушення фертильності (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Дослідження впливу моксифлоксацину на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилися. Однак фторхіолони, включаючи моксифлоксацин, можуть спричинити погіршення здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з механізмами через реакції ЦНС (наприклад, запаморочення; гостра, тимчасова втрата зору, див. розділ 4.8) або гостра і короткочасна втрата свідомості (синкопе, див. розділ 4.8). Пацієнтам слід порадити подивитись, як вони реагують на моксифлоксацин перед тим, як керувати автомобілем або працювати з механізмами.

4.8 Небажані ефекти

Побічні реакції, засновані на клінічних випробуваннях моксифлоксацину по 400 мг (пероральна та послідовна терапія), відсортовані за частотою, перераховані нижче. Слід зазначити, що більшість доступних даних про безпеку моксифлоксацину було отримано від пацієнтів з іншими захворюваннями, крім туберкульозу, під час досліджень тривалістю менше трьох тижнів.

Небажані явища, які, принаймні, можливо пов'язані з лікуванням моксифлоксацином, перелічені нижче залежно від системи органів, класу органів і частоти. Окрім нудоти та діареї, всі побічні реакції спостерігались при частоті нижче 3%.

Частота визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), "невідомо" (не можна оцінити за наявними даними).

Система органів Клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної чи грибкової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидози				
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу / збільшення INR		Підвищення рівня протромбіну / зменшення INR, агранулоцитоз панцитопенія	
Розлади з боку імунної системи		Алергічні реакції (див. розділ 4.4.)	Анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку, що загрожує життю (див.розділ 4.4), алергічний набряк / ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані, що потенційно загрожує життю (див. розділ 4.4)		

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Система органів Клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
Розлади з боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону. (SIADH)	
Порушення метаболізму та харчування		Гіперліпідемія	Гіперглікемія Гіперурикемія	Гіпоглікемія Гіпоглікемічна кома	
Психічні розлади*		Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження	Лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства, див. розділ 4.4) Галюцинація Маячня	Деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства, див розділ 4.4)	
Розлади з боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Парестезії / дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість	Гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), ненормальні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади у тому числі grand mal напади (див. розділ 4.4), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія	гіперестезія	
Розлади з боку органів зору*		Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС, див розділ 4.4)	Фотофобія	Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС, див розділи 4.4 та 4.7), увеїт та білатеральна гостра транслюмінація райдужки (див. розділ 4.4)	

Мокифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
---	------------------	-------------

Система органів Клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату*			Дзвін у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну)		
Розлади з боку серця**	Подовження QT-інтервалу у хворих із гіпокаліємією (див. розділи 4.3 та 4.4)	Подовження інтервалу QT (див. розділ 4.4) Серцебиття Тахікардія Миготлива аритмія Стенокардія	Шлуночкові тахіаритмії Непритомність (тобто гостра і короткотривала втрата свідомості)	Неспецифічна аритмія Torsade de pointes (див. розділ 4.4) Зупинка серця (див. розділ 4.4)	
Розлади з боку судинної системи		Вазодилатація	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	васкуліт	
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка (в тому числі астматичний стан)			
Шлунково-кишкові розлади	Нудота Бльовота Шлунково-кишкові болі, біль в животі Діарея	Зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази	Дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозовими для життя ускладненнями, див. розділ 4.4)		
Гепато-біліарні порушення	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП (гамма-глутаміл-транспептидази), підвищення в крові рівня лужної фосфатази	Жовтяниця Гепатит (переважно холестатичний)	Фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком, див. розділ 4.4).	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри		Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю, див. розділ 4.4)	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP)
Порушення з боку опорно-рухової системи, сполучної тканини та кісток*		Артралгія Міалгія	Тендиніт (див. розділ 4.4) Судоми м'язів Посмикування м'язів М'язова слабкість	Розрив сухожилля (див. розділ 4.4) Артрит Ригідність м'язів	Рабдоміоліз

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Система органів Клас	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
				Загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ 4.4)	
Розлади з боку нирок та сечовидільного тракту		Дегідратація	порушення функції нирок (включаючи збільшення BUN та креатиніну), ниркова недостатність (див. розділ 4.4)		
Загальні розлади та реакції на місці введення*		Погане самопочуття (в основному астенія чи втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болочість у проєкції малого таза), гіпергідроз	Набряки		

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) реакцій, викликаючих інвалідність та потенційно незворотні серйозні реакції, що впливають на декілька, іноді множинні, системні класи органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, погіршення пам'яті, розлади сну та погіршення слуху, зору, смаку та нюху), що були повідомлені у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від існуючих раніше факторів ризику (див. розділ 4.4).

** Випадки аневризми та дисекція аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальний), а також регургітація / недостатність будь-якого серцевого клапана у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ 4.4) Існують дуже рідкісні випадки таких побічних ефектів, про які повідомлялося після лікування іншими фторхінолонами, які можуть також виникати під час лікування моксифлоксацином: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи псевдопухлинні мозкові захворювання), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз, реакції світлочутливості (див. розділ 4.4).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції на лікарський засіб в постресстраційний період є важливим. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користь / ризик лікарського засобу. Просьба медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції власнику реєстраційного посвідчення або, якщо такий є, через національний орган системи звітності.

4.9 Передозування

Симптоми

Одноразові пероральні передозування до 2,8 г не супроводжувались жодними серйозними побічними ефектами.

Терапія

Ніяких спеціальних заходів протидії після випадкового передозування не рекомендується. Слід розпочати загальну симптоматичну терапію. Необхідно провести моніторинг ЕКГ через можливість подовження інтервалу QT. Одночасний прийом вугілля з моксифлоксацином дозуванням 400 мг перорально зменшить системну доступність препарату більш ніж на 80%. Прийом активованого вугілля, якомога швидше після перорального передозування може запобігти надмірному збільшенню системного впливу моксифлоксацину. Близько 3% і 9% дози моксифлоксацину, а також близько 2% і 4,5% його метаболіту глюкуроніду видаляються шляхом постійного амбулаторного перитонеального діалізу та гемодіалізу відповідно.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHO PAR частина 4	Липень 2021
--	-------------------	-------------

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби групи хінолонів, фторхінолони, код АТС: J01 MA14

Механізм дії

Моксифлоксацин має активність *in vitro* проти *M. Tuberculosis*, а також проти широкого спектра грам-позитивних та грам-негативних збудників. Бактерицидна дія моксифлоксацину проти *M. Tuberculosis* є результатом інгібування ДНК-гірази, кодованої генами *gyrA* та *gyrB*. Різні дослідники повідомляли про розподіл МПК дикого типу для клінічних ізолятів *M. Tuberculosis* в межах 0,03-1 мг/л. Пропонується значення 0,5 мг/л як граничний показник чутливості. Коли виникає резистентність до фторхінолонів, це, як правило, спричинене мутаціями в *gyrA*. Перехресна резистентність у класі препаратів фторхінолонів є великою, хоча не універсальною.

Клінічний досвід

Мета-аналіз даних окремих пацієнтів з 50 спостережних та експериментальних досліджень з 25 країн показав, що з 12 030 пацієнтів 7346 (61%) мали успіх у лікуванні, 1017 (8%) мали відмову або рецидив, і 1729 (14%) померло. Порівняно з невдачею або рецидивом, успіх лікування позитивно пов'язаний із застосуванням лінезоліду (скоригована різниця ризику 0·15, 95% СІ 0·11 до 0·18), левофлоксацину (0·15, 0·13 до 0·18), карбапенемів (0·14, 0·06 до 0·21), моксифлоксацину (0·11, 0·08 до 0·14), бедаквіліну (0·10, 0·05 до 0·14) та клофазиміну (0·06, 0·01 до 0·10). Існував значний зв'язок між зниженням смертності та прийомом лінезоліду (-0·20, -0·23 до -0·16), левофлоксацину (-0·06, -0·09 до -0·04), моксифлоксацину (-0·07, -0·10 до -0·04), або бедаквіліну (-0·14, -0·19 до -0·10). Був зроблений висновок, що, хоча вплив обмежений з огляду на характер даних, результати лікування мультирезистентного туберкульозу були суттєво кращими при застосуванні фторхінолонів пізнішого покоління, таких як моксифлоксацин, а також при застосуванні лінезоліду, бедаквіліну, клофазиміну та карбапенемів.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Характеристики всмоктування [ТВ230 торгова назва] були визначені у здорових добровольців щодо моксифлоксацину та зведені в наступній таблиці

Моксифлоксацин

Характеристики	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (середнє геометричне)
Максимальна концентрація (C _{max})	2.123 ± 0.679 (2.039)
Площа під кривою (AUC _{0-∞}), величина ступеня абсорбції	29.4 ± 5.7 (28.9)
Час досягнення максимальної концентрації T _{max}	2.30 ± 1.09 годин

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Фармакокінетика Моксифлоксацину

Моксифлоксацин			
Абсорбція			
Абсолютна біодоступність	91%		
Пероральна біодоступність	Швидко та майже повністю всмоктується після перорального застосування		
Вплив їжі	На всмоктування не впливає одночасний прийом їжі (їжа з високим вмістом жиру)		
Розподіл			
Загальний	Швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі Досягає рівноважного стану протягом 3 днів (400 мг один раз на день)		
Об'єм розподілу в рівноважному стані	Приблизно 2 л/кг		
Зв'язування з білками крові	Приблизно 40–42 % та не залежить від концентрації препарату Зв'язуються переважно з альбумінами плазми		
	Тканина	Концентрація	Рівень у плазмі крові
	Плазма	3,1 мг/л	-
	Слина	3,6 мг/л	0,75–1,3
	Вміст пухиря	1,6 ¹ мг/л	1,7 ¹
	Слизова оболонка бронхів	5,4 мг/кг	1,7–2,1
	Альвеолярні макрофаги	56,7 мг/кг	18,6–70,0
	Рідина епітеліального шару	20,7 мг/л	5–7
	Гайморова пазуха	7,5 мг/кг	2,0
	Етмоїдальні пазухи	8,2 мг/кг	2,1
	Назальні поліпи	9,1 мг/кг	2,6
	Інтерстиціальна рідина	1,0 ² мг/л	0,8–1,4 ^{2,3}
	Жіночі статеві органи*	10,2 ⁴ мг/кг	1,72 ⁴
*Внутрішньовенне застосування одноразової дози 400 мг. ¹ 10 годин після введення. ² Вільна концентрація. ³ Від 3 годин до 36 годин після введення дози. ⁴ В кінці інфузії.			
Метаболізм			біотрансформація II фази: 52% від пероральної дози у вигляді глюкуроніду і сульфосполук
Активні метаболіти			Відсутні
Виведення			
Період напіввиведення			приблизно 12 годин
Середній загальний кліренс (Cl/F)			після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок.
% дози виведеної із сечею			19 % – лікарський засіб у незміненому вигляді, близько 2,5 % – для сульфат-метаболіту та близько 14 % – для глюкуронід- метаболіту
% дози виведеної із калом			близько 25 % – лікарський засіб в незміненому вигляді, близько 36 % – для сульфат-метаболіту та відсутність виведення у вигляді глюкуронід- метаболітів

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Лінійність фармакокінетики	Лінійна в діапазоні 50 - 1200 мг після одноразового прийому та до 600 мг після дозування один раз на добу протягом 10 днів.
Взаємодія з лікарськими засобами	
Метаболізуючі ферменти	Відсутність взаємодії з лікарськими засобами, що проходять біотрансформацію фази I із залученням ферментів цитохрому P450 Жодних ознак окисного метаболізму

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

У здорових добровольців із низькою масою тіла (зокрема у жінок) та у здорових добровольців літнього віку спостерігали вищу концентрацію препарату в плазмі крові.

Ниркова недостатність.

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м²). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту М2 (глюкуроніду) збільшується приблизно в 2,5 рази (у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки.

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (класи А, В, С за класифікацією Чайлда – П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою дією М1 у плазмі крові, тоді як дія вихідної лікарської речовини була порівнянною з дією у здорових добровольців.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Вплив на кровотворну систему (незначне зниження кількості еритроцитів та тромбоцитів) спостерігався у щурів та мавп. Як і при застосуванні інших хінолонів, гепатотоксичність (підвищення рівня ферментів печінки та вакуольна деградація) відзначалася у щурів, мавп та собак. У мавп фіксували випадки нейротоксичності (ураження ЦНС, яке проявлялося судомою). Вказані ефекти спостерігалися тільки після прийому високих доз моксифлоксацину або після довготривалого застосування препарату.

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, показав генотоксичність під час тестів *in vitro* з бактеріями або клітинами ссавців. Оскільки вказаний ефект пояснюється взаємодією з бактеріальною гіразою та в разі вищої концентрації – взаємодією з топоізомеразою II у клітинах ссавців, можна припустити наявність порогової концентрації для генотоксичності. Під час тестів *in vivo* не було виявлено ознак генотоксичності, незважаючи на застосування високих доз моксифлоксацину. Таким чином, препарат показав достатній потенціал безпеки для людини при застосуванні в терапевтичній дозі. Моксифлоксацин не показав канцерогенного ефекту під час дослідження, яке проводили на щурах.

Є дані про відсутність фототоксичних та фотогенотоксичних властивостей у моксифлоксацину при його тестуванні в рамках комплексної програми під час досліджень *in vitro* та *in vivo*. В таких самих умовах хінолони демонстрували вказані ефекти.

У високих концентраціях моксифлоксацин діє як інгібітор швидкого компонента затримки випрямляючого калієвого струму в кардіоміоцитах, отже, може призводити до подовження інтервалу QT. Токсикологічні дослідження, які проводили на собаках та під час яких препарат застосовували перорально в дозах ≥ 90 мг/кг, що забезпечувало концентрацію ≥ 16 мг/л, виявили подовження інтервалу QT без аритмій. Оборотну нелетальну шлуночкову аритмію спостерігали тільки після внутрішньовенного введення високої кумулятивної дози, яка більше ніж у 50 разів перевищувала дозу, передбачену для людини (> 300 мг/кг), що забезпечувало концентрацію в плазмі крові ≥ 200 мг/л (що більше ніж у 40 разів перевищувало терапевтичний рівень).

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.

Тести на токсичність, які проводилися на щурах та мавпах (повторне введення протягом періоду до шести місяців), не виявили ризику для органів зору. Під час досліджень на собаках застосування тільки високих доз перорально (≥ 60 мг/кг) призводило до концентрації в плазмі крові ≥ 20 мг/л, що спричинило зміни електроретинограми та в окремих випадках – атрофію сітківки.

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію тварин (щури, кролики та мавпи) доведено, що моксифлоксацин проникає крізь плаценту. Досліди, що проводились на щурах (при застосуванні моксифлоксацину перорально і внутрішньовенно) і мавпах (при застосуванні моксифлоксацину перорально), не виявили тератогенної дії моксифлоксацину і його впливу на фертильність. Підвищена частота вад розвитку хребців та ребер спостерігалася у плодів кроликів, але лише у дозі (20 мг/кг внутрішньовенно), що асоціювалося з важкою токсичністю для матері. Виявлено збільшення кількості викиднів у мавп і кролів при застосуванні моксифлоксацину у терапевтичній дозі людини. У щурів відзначалося зменшення маси плода, почастішання випадків викиднів, невелике збільшення тривалості періоду вагітності і збільшення спонтанної активності потомства при застосуванні моксифлоксацину, дозування якого у 63 рази перевищувало максимальну рекомендовану дозу що розрахована на основі мг/кг із концентрацією у плазмі крові в діапазоні терапевтичної дози для людини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки: натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, лактоза, моногідрат, магнію стеарат та целюлоза мікрокристалічна.

Плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, оксид заліза червоний, поліетиленгліколь, тальк очищений і титану діоксид.

6.2 Несумісність

Не визначена

6.3 Термін зберігання

60 місяців: стрип-упаковки Alu-Alu

36 місяців: блістерні упаковки Alu-Alu

60 місяців: блістерна упаковка з алюмінієвої фольги і ПВХ

6.4 Особливі заходи щодо зберігання

Зберігати у сухому місці при температурі не вище 30 ° C. Захищати від світла. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Вид та вміст контейнера

Алюмінієва блістерна упаковка Alu-Alu з блістерної алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 5 таблеток, по 1 або 20 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Алюмінієва стрип-упаковка Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 5 таблеток, по 1 або 20 стрипів упаковують у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Алюмінієва блістерна упаковка Alu-Alu з блістерної алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 7 таблеток, по 10 блістерів упаковані у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Алюмінієва стрип-упаковка Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 7 таблеток, по 10 стрипів упаковують у картонну упаковку разом з листом-вкладишем.

Алюмінієва блістерна упаковка Alu-Alu з блістерної алюмінієвої фольги та блістерної фольги холодного тиснення. Кожний блістер містить 10 таблеток, по 10 блістерів упаковано у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Алюмінієва стрип-упаковка Alu-Alu з простої та друкованої алюмінієвої фольги. Кожний стрип містить 10 таблеток, по 10 стрипів упаковують у картонну упаковку разом із листом-вкладишем.

Блістерна упаковка з алюмінієвої фольги і ПВХ. Розмір упаковки: 10x10 таблеток

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

6.6 Спосіб застосування, одноразова рецептура для дітей

Одноразова рецептура для дітей

Для цього потрібні дві маленькі ємності, питна вода, чайна ложка та шприц об'ємом 10 мл для перорального застосування з градуванням 1 мл

Підготовка екстемпоральної рецептури.

Для приготування слід виконати наступні кроки:

1. Одну таблетку 400 мг слід розім'яти в невеликій ємності з 10 мл питної води, обережно перемішуючи.
2. Необхідну порцію суміші (див. Таблицю дозування вище) слід набрати за допомогою шприца.
3. Вилучену суміш слід змішати з додатковою рідкою або напівтвердою їжею, щоб замаскувати гіркий смак.
4. Суміш слід одразу дати дитині.
5. Будь-яку невикористану суміш необхідно викинути.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Macleods Pharmaceuticals Limited

Atlanta Arcade, 3rd Floor, Church Road, near Leela Hotel,
Andheri-Kurla Road

Andheri (East)

400 059 Mumbai

India

Phone: +91-22-66762800

Fax: +91-22-2821 6599

E-mail: vijay@macleodsPharma.com

mailto: sjadhav@macleodspharma.com

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ ВООЗ)

ТВ230

9. ДАТА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

16 листопада 2012 р

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Липень 2021 р.

Посилання:

General reference sources for this SmPC include:

Avelox® SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11841>

Avelox® U.S. Prescribing Information, Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021085s064,021277s060lbl.pdf

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014 update. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1

Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral; Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and package leaflets, 2018. Available at

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annexiii_en.pdf

Моксифлоксацин (гідрохлорид) 400 мг таблетки (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ230	WHOPAR частина 4	Липень 2021
--	------------------	-------------

Section 4.2: Guidelines for multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update.
Available at
<https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDRTB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>

Section 4.5

Weiner M et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2861-2866

Nijland HM et al. Clin Infect Dis 2007; 45:1001-1007

Dooley K et al. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 4037-4042

Section 4.8 Ball P et al. Clin Ther 2004; 26: 940 - 950

Section 5.1

Gillespie SH and Billington O. J Antimicrob Chemother 1999; 44:393-395

Hu Y et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:653-657

Ängeby K et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 946–952

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2001; 3:229-31

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2002; 20:464-67

Van Ingen J et al. J Clin Microbiol 2010; 48:2749-2753

Gumbo T Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1484-1491

Von Groll A et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:4498-4500

Dorman SE et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273-280

Conde MB et al. Lancet 2009; 373: 1183–1189

Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017.

Lancet 2018;392:821-834.

Усі веб -посилання доступні 11 березня 2019 року

Детальна інформація про цей лікарський засіб розміщена на веб-сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ):

website: <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>