

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

01.09.2020 № 2000

Ресстраційне посвідчення

UA/18263/20/02

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: інформація для пацієнта)

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Моксифлоксацину Гідрохлорид Таблетки, Що Диспергуються 100 мг

Moxifloxacin Hydrochloride Dispersible Tablets 100 mg

таблетки, що диспергуються по 100 мг № 100 (10×10) у блистерах



161
Moxifloxacin (as hydrochloride) 100 mg
Dispersible Tablets
(Macleods Pharmaceuticals Limited), TB342

WHOPAR Part 3

May 2019

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 (term to be revised).
The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.*



Information for the patient

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets* Moxifloxacin(as 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 your child 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 get 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 Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you give Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets to your child
3. How to take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets
6. Contents of the pack and other information

1. What Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is and what it is used for

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets contains moxifloxacin as the active ingredient. This belongs to a group of antibiotics called fluoroquinolones.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets 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 child's TB completely, you must keep giving this medicine for the full time of treatment, even if your child begins to feel better before. This is very important. It is also important that your child does not miss any doses.

This medicine is intended for use in children. Safety information on use in adults is also provided.

2. What you need to know before you give Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets to your child

Your child should not be given Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets if:

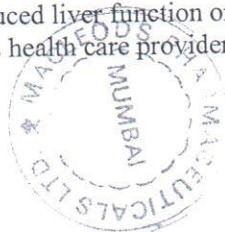
- he/she is allergic (hypersensitive) to moxifloxacin, to any other quinolone antibiotics or to any of the other ingredients of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets (see section 6)

*Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

- he/she has previously had problems with your tendons related to treatment with quinolone antibiotics (see section 'Warnings and precautions' and section 4, 'Possible side effects').
- If your child was born with or has
 - 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)
 - a weak heart (heart failure)
 - a history of abnormal heartrhythms (arrhythmias)or
 - if your child is taking other medicines that result in certain ECG abnormalities (see section "Other medicines and Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets"). This is because Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets can cause QT-prolongation, a certain change on the ECG.
 - Severe liver disease or increased liver enzymes (transaminases)

Warnings and precautions

- Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets can change the heart's ECG, especially if one is female or elderly. If your child experiences palpitations or an irregular heartbeat during treatment, you should tell your child's health care provider immediately. He/she may wish to perform an ECG to measure your child's heart rhythm.
- If your child is taking any medicine that decreases your child's blood potassium levels, talk to your child's health care provider before giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- If your child suffers from epilepsy or a condition which makes him/her likely to have convulsions, talk to your child's health care provider before giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- If your child has or has ever had any mental health problems, consult your child's health care provider before giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- If your child suffers from myasthenia gravis (abnormal muscle fatigue leading to weakness and in serious cases paralysis), taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets may worsen the symptoms of your child's disease. If you think your child is affected, consult your child's health care provider immediately.
- If your child has glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (a rare hereditary disease), tell your child's health care provider, who will advise whether Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is suitable for your child.
- If your child has a liver disease, consult your child's health care provider before taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- The risk of heart problems may increase with higher doses of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets. Therefore, your child should keep to the prescribed dose.
- Your health care provider will take special care when other medications affecting the heartbeat have to be given (see "other medicines and Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets).
- There is a small risk that your child 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 giving your child Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets and seek medical help immediately.
- Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets 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 your child suddenly feels unwell or is being sick and also has 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 child's health care provider before giving any more tablets.



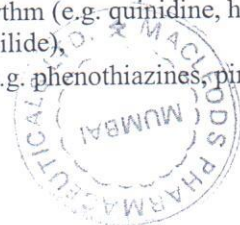
- If your child develops a skin reaction or blistering / peeling of the skin and/or mucosal reactions (see section 4, 'Possible side effects'), contact your child's health care provider immediately before you continue treatment.
- Quinolone antibiotics, including Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets, may cause convulsions. If this happens, stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets and contact your health care provider immediately.
- Your child may experience symptoms of neuropathy such as pain, burning, tingling, numbness and/or weakness. If this happens, inform your child's health care provider immediately prior to continuing treatment with Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- Your child may experience mental health problems even when taking quinolone antibiotics, including Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets, 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 your child develops such reactions, stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets and inform your child's health care provider immediately.
- Your child may develop diarrhoea whilst or after taking antibiotics including Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets. If this becomes severe or persistent or you notice that his/her stool contains blood or mucus you should stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets immediately and consult your child's health care provider. In this situation your child should not be given medicines that stop or slow down bowel movement.
- Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets may cause pain and inflammation of tendons, particularly if one is elderly or if one is taking corticosteroids. At the first sign of any pain or inflammation you should stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets, rest the affected limb and consult your child's health care provider immediately. Avoid any unnecessary exercise, as this might increase the risk of a tendon rupture. Inflammation and ruptures of tendons may occur even up to several months after discontinuing therapy with Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- If one is elderly and has kidney problems, make sure that one drinks plenty whilst taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets. If one gets dehydrated, this may increase the risk of kidney failure.
- DotWP-ProductName} may impair your child's eye sight. If your child's eyes seem to be affected whilst taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets, consult an eye specialist immediately. (see section 4, 'Possible side effects').
- Quinolone antibiotics may make your child's skin become more sensitive to sunlight or UV light. Your child should avoid prolonged exposure to sunlight or strong sunlight and should not use a sunbed or any other UV lamp while taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.
- Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets may cause damage to the cartilage in children. Therefore, children should only take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets when the health care provider considers the benefit to outweigh the risks.

Other medicines and Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets

Please tell your child's health care provider if your child is taking, has recently been given or might be given any other medicines, including medicines obtained without a prescription. These may affect the action of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets or Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets may affect their action.

For Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets be aware of the following:

- When Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets has to be given with the following medicines your health care provider will carefully watch the function of your child's heart, as there is an increased risk that your child's heartbeat may be altered:
 - medicines that affect your child's 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,
 - 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).
- 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 Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets. Give your child Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets 6 hours before or after taking the other medicine.
- If your child is currently taking drugs to thin the blood (oral anticoagulants such as warfarin), it may be necessary for your child's health care provider to monitor your child's blood clotting time.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets with food

Your child can be given Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets with food or between meals.

Pregnancy and breast-feeding

If one becomes pregnant, or is planning to become pregnant, one must contact one's health care provider to discuss the potential benefits and risks of one's tuberculosis therapy to one and one's child.

Since the safety of taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets during pregnancy has not been investigated in humans, one should avoid becoming pregnant during treatment. One or one's 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 one's child's skeleton, one should not breastfeed while taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.

Driving and using machines

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets may make one feel dizzy or light-headed, one may experience a sudden, transient loss of vision, or one may faint for a short period. If one is affected, one should not drive or operate machines.

Other ingredients of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets contains 12.5 mg aspartame in each tablet. Aspartame is a source of phenylalanine. It may be harmful if you have phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.

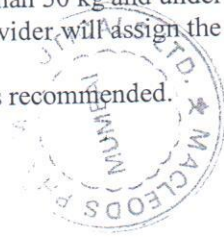
Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say, is essentially 'sodium-free'.

3. How to give Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

Always take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets exactly as your child's health care provider told you. You should check with your child's health care provider if you are not sure.

The recommended daily dose for children weighing less than 30 kg and under 15 years of age is 10 to 15 mg/kg body weight. Your child's health care provider will assign the dose of Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets appropriate for your child.

The number of tablets below according to weight bands is recommended.



Number of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets for daily treatment according to weight bands

Bodyweight in kg	5 - 6	7 - 9	10 – 15	16 - 23	24 - 30
Number of tablets per day	0.8	1.5	2	3	4

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is for oral use.

Children weighing 7 kg or more:

The required number of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets should be dispersed in approximately 10 mL of water and the entire mixture should be swallowed. The mixture (tablets dispersed in water) should be used within 10 minutes. An additional volume of water should then be consumed immediately.

Children weighing 5-6 kg:

For giving the correct dose, an oral syringe of 10 mL with 1 mL markings is needed. One tablet of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets should be dispersed in exactly 10 mL of drinking water and mixed carefully.

8 mL of the mixture should be drawn up in the syringe and given to the child.

Children weighing less than 5 kg should not take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets as appropriate dose adjustments cannot be made.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is not recommended for children and adolescents weighing 30 kg and above, and older than 15 years of age, who can take moxifloxacin 400 mg tablets.

Your child can take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets with food or between meals.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets will always be taken in combination with other antituberculosis medication; please make sure to follow the instructions within the supplied patient information leaflet.

If one takes more Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets than one should

If your child is accidentally given too much medicine, get medical help immediately. Try to take any remaining tablets, the packaging or this leaflet with you to show the health care provider what your child has been given.

If you forget to give Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

When your child has to take Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets daily: If you miss or forget to give your child a dose, give him/her the missed dose as soon as you remember on the same day. If you do not remember on the same day, give your child the normal dose on the next day. Do not give your child a double dose to make up for forgotten dose. If you are unsure about what to do ask your health care provider.

If you stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

It is important that your child completes the course of treatment even if your child begins to feel better. If you stop giving Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets to your child too soon, your child's infection may not be completely cured and the infection may return or your child's condition may get worse. The bacteria causing the infection may become resistant to Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets.

If you have any further questions on the use of this product, ask your child's healthcare provider.

4. Possible side effects

Like all medicines, Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets can cause side effects, although not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets, or those caused by any other medicines your child may be taking at the same time, or by the disease itself. For this reason, it is important that you inform your child's health care provider of any change in your child's health.

If you notice

- an abnormal fast heart rhythm (rare side effect)
- that your child suddenly starts 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))
- alterations of the skin and mucous membranes like painful blisters in the mouth/nose or at the penis/vagina called Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (very rare side effects, potentially life threatening)
- inflammation of blood vessels, signs of which could be red spots on your child's skin, usually on your child's lower legs or effects like joint pain (very rare side effect)
- 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)

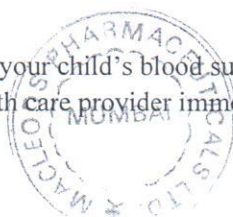
stop taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets and tell your child's health care provider immediately as your child may need urgent medical advice.

In addition, if you notice transient loss of vision (very rare side effect), contact an eye specialist immediately.

If your child has experienced life-threatening irregular heart beat (Torsade de Pointes) or stopping of heart beat while taking Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets (very rare side effects), tell your child's health care provider immediately that you have given Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets and do not restart the treatment.

A worsening of the symptoms of myasthenia gravis has been observed in very rare cases. If this happens, consult your child's health care provider immediately.

If your child suffers from diabetes and you notice that your child's blood sugar is increased or decreased (rare or very rare side effect), inform your child's health care provider immediately.



If one is elderly with existing kidney problems and one notices decrease in urine output, swelling in one's 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 a health care provider immediately.

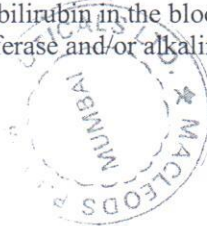
Other side effects which have been observed during treatment with Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets are listed below by how likely they are:

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)
- 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



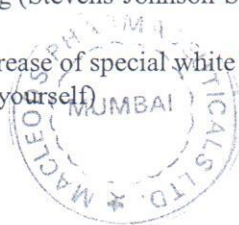
- Feeling unwell (usually weakness or tiredness), aches and pains such as back, chest, pelvic pains and pains in the extremities
- Confusion and disorientation
- Sweating.

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 Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets)
- Severe inflammation of the liver, potentially leading to life-threatening liver failure (including fatal cases)
- Changes to the skin and mucous membranes (painful blisters in the mouth/nose or at the penis/vagina), potentially life-threatening (Stevens-Johnson-Syndrome, toxic epidermal necrolysis)
- Rupture of tendons
- Increased blood clotting, significant decrease of special white blood cells (agranulocytosis)
- 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)

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 Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets:

- 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

If your child gets any side effects or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your child's health care provider immediately to get advice before giving the next dose. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

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 provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

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

Store below 30°C, in a dry place, protected from light.

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

Do not throw away any medicines in wastewater or household waste. Ask your health care provider 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 Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets contains



The active substance is moxifloxacin (as hydrochloride). Each tablet contains moxifloxacin hydrochloride equivalent to 100 mg moxifloxacin.

The other ingredients are ethylcellulose, methacrylic acid copolymer, triethyl citrate, mannitol, microcrystalline cellulose, sucralose, sodium chloride, crospovidone, aspartame, magnesium stearate, lemon flavour and peppermint flavour.

What Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets looks like and contents of the pack

Light yellow to mottled yellow colour, capsule-shaped, biconvex, uncoated dispersible tablets, debossed with "I 75" on one side and having a break-line on the other side.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets are available in Alu-Alu cold form blister packs. Each blister pack contains 10 tablets and such 10 blisters are packed in a carton.

Supplier

Macleods Pharmaceuticals Limited
304, Atlanta Arcade,
Marol Church Road,
Andheri (East)
400 059 Mumbai
India
Phone: +91-22-66762800
Fax: +91-22-2821 6599
E-mail: sjadhav@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com

Manufacturer

Macleods Pharmaceutical Limited
Unit-VI, Production Block N2,
Village Theda,
P.O. Lodhimajra, Tehsil Baddi,
District Solan, Himachal Pradesh-174101
India
Phone: +91-1795-661400
Fax: +91-1795-661452
E-mail: exports@macleodspharma.com

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

This leaflet was last revised in May 2019

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:
<https://extranet.who.int/prequal/>.



201

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Ресстраційне посвідчення
4A/18263/01/01

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. (Листок-вкладиш: інформація для пацієнта).

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Моксифлоксацину Гідрохлорид Таблетки, Що Диспергуються 100 мг
Moxifloxacin Hydrochloride Dispersible Tablets 100 mg
таблетки, що диспергуються по 100 мг № 100 (10×10) у блістерах



Моксифлоксацин (у формі
гідрохлориду) таблетки, що
диспергуються 100 мг
(Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед),
ТВ342

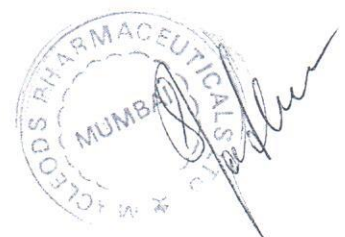
Частина 3 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

203

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА
РЕКОМЕНДОВАНИЙ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЄЮ ВООЗ

Інформація, викладена у листку-вкладиші для пацієнта, сфокусована за застосуванні лікарського засобу, що затверджений відділом прекваліфікації ВООЗ – лікарські засоби. Рекомендації щодо застосування ґрунтуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації строгих регуляторних органів (термін, який може переглядатись). Лікарський засіб може бути зареєстрований для додаткового або іншого застосування національними регулюючими органами.



104

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг* Моксифлоксацин (гідрохлорид)

Перш ніж почати застосування цього препарату, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам знадобиться прочитати його знову.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до спеціаліста, що надає медичні послуги.
- Цей препарат призначено тільки вам. Не передавайте його іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їхні симптоми такі ж, як і ваші.
- Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, зверніться до свого спеціаліста, що надає медичні послуги. Це стосується будь-яких можливих побічних реакцій, не перелічених у цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Інформація у цьому листку-вкладиші

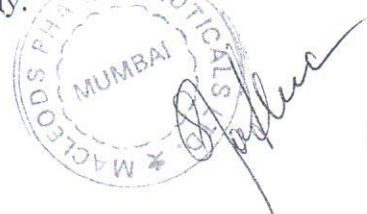
1. Що представляє собою препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед застосуванням препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг.
3. Як застосовується препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг.
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що представляє собою препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг і для чого він застосовується.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг містять активну речовину моксифлоксацин. Він належить до групи антибіотиків, що називаються фторхінолони.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг призначені для застосування у складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами для лікування туберкульозу.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг застосовують тільки як антимікобактеріальний препарат другого ряду, у випадку розвитку резистентності або непереносимості до препаратів першого ряду.



* Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHOPAR, наводиться у якості прикладу.

Щоб досягти повного одужання, слід продовжувати давати дитині даний лікарський засіб протягом усього часу призначеного лікування, навіть якщо самопочуття дитини покращилось. Це дуже важливо. Також дуже важливо, щоб дитина не пропускала жодної дози.

Препарат призначений для лікування дітей. Тим не менш, інформація про лікарський засіб містить також відомості про застосування дорослим.

2. Що потрібно знати перед застосуванням дітям препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг.

Не застосовуйте дітям препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг у таких випадках:

- якщо дитина страждає на алергію (гіперчутливість) до моксифлоксацину, будь-яких хінолінових антибіотиків або до будь-яких інших компонентів препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (див. розділ 6).
- якщо у дитини раніше спостерігались проблеми із сухожиллями внаслідок лікування хіноліновими антибіотиками (див. розділ «Застереження та заходи безпеки» та розділ 4 «Побічні реакції»).
- Якщо дитина має вроджене або набуте:
 - стан із певними порушеннями електрокардіограми (ЕКГ, електричний запис серцевих ритмів), так зване подовження QT інтервалу;
 - порушення сольового балансу в крові, особливо низькі концентрації калію в крові (гіпокаліємія)
 - дуже повільне серцебиття (брадикардія)
 - слабе серце (серцева недостатність)
 - аномальні серцеві ритми в анамнезі (аритмії)або
- якщо ваша дитина приймає інші лікарські засоби, які призводять до певних порушень ЕКГ (див. Розділ «Інші лікарські засоби та моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг»). Це тому, що препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, може викликати подовження QT, певну зміну на ЕКГ.
- важкі захворювання печінки або підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ)

Застереження та заходи безпеки

- Препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг може змінити ЕКГ серця, особливо у жінок так літніх людей. Якщо ваша дитина відчуває сильне або нерегулярне серцебиття під час лікування, ви повинні

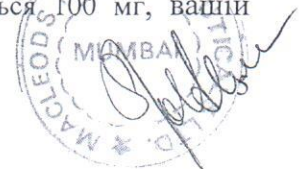
3

- негайно повідомити про це свого лікаря. Лікар може запропонувати провести ЕКГ для вимірювання серцевого ритму вашої дитини.
- Якщо ваша дитина приймає будь-які ліки, які знижують рівень калію в крові, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж давати їй Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються.
 - Якщо ваша дитина страждає на епілепсію або стан, який підвищує ймовірність виникнення судом, проконсультуйтеся зі своїм дитячим лікарем, перш ніж давати Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються.
 - Якщо у вашої дитини є або коли-небудь виникали проблеми з психічним здоров'ям, проконсультуйтеся з лікарем дитини, перш ніж давати Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються.
 - Якщо ваша дитина страждає на міастенію гравіс (патологічна м'язова втома, що призводить до слабкості та у серйозних випадках паралічу), прийом Моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) таблеток, що диспергуються 100 мг, може погіршити симптоми захворювання вашої дитини. Якщо ви спостерігаєте у вашої дитини такі симптоми, негайно зверніться до лікаря дитини.
 - Якщо у вашої дитини є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (рідкісне спадкове захворювання), повідомте про це свого лікаря, який проінформує, чи підходить Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, для вашої дитини.
 - Якщо у вашої дитини наявне захворювання печінки, проконсультуйтеся з лікарем, перед тим як давати їй моксицфлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються.
 - Ризик виникнення серцевих проблем може збільшуватись при більш високих дозах Моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) таблеток, що диспергуються 100 мг. Тому потрібно дотримуватися встановленої для вашої дитини дози.
 - У випадку необхідності застосування лікарських засобів, які впливають на серцебиття, ваш лікар повинен дотримуватись особливої обережності (див. «Інші лікарські засоби та Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг»).
 - Існує невеликий ризик того, що у вашої дитини може виникнути сильна раптова алергічна реакція (анафілактична реакція/шок) навіть при введенні першої дози. Симптоми включають відчуття стиснення в грудях, запаморочення, відчуття нудоти, непритомність або запаморочення в положенні стоячи. Якщо з'являються такі симптоми, припиніть давати дитині Моксифлоксацин 100 мг таблетки, що диспергуються та негайно зверніться за медичною допомогою.
 - Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, можуть спричинити швидке і сильне запалення печінки, що може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності (включаючи летальні випадки, див. Розділ 4, «Можливі побічні ефекти»). Якщо ваша дитина раптом погано почуває себе або хворіє, а також в неї спостерігається пожовтіння білків очей (жовтяниця), темна сеча, свербіж шкіри, схильність до кровотеч або захворювання мозку, спричинені печінкою (симптоми зниженої функції печінки або швидкого і сильного запалення печінки), необхідно звернутись до лікаря, перш ніж продовжувати лікування.
 - Якщо у вашої дитини розвинулася шкірна реакція або з'явилися пухирі / слущення шкіри та / або реакції з боку слизових оболонок (див. Розділ 4, «Можливі побічні

MACLEOD'S PHARMACEUTICALS
PVT. LTD.
MUMBAI
INDIA
4

ефекти»), зверніться до лікаря дитини безпосередньо перед тим, як продовжувати лікування.

- Хінолонові антибіотики, включаючи моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, можуть викликати судоми. У випадку розвитку цих симптомів, припиніть давати дитині Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки 100 мг, що диспергуються і негайно зверніться до лікаря.
- Ваша дитина може відчувати симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та / або слабкість. Якщо таке трапляється, повідомте про це лікаря дитини безпосередньо перед продовженням лікування.
- У вашої дитини можуть виникнути проблеми з психічним здоров'ям при лікуванні хіноліновими антибіотиками, включаючи Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг. У дуже рідкісних випадках депресія або проблеми з психічним здоров'ям призводили до суїцидальних думок та самозагрозливої поведінки, у тому числі спроб самогубства (див. Розділ 4, «Можливі побічні ефекти»). У разі розвитку у вашої дитини таких симптомів, слід припинити лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг та негайно повідомити про це лікаря дитини.
- У вашої дитини може розвинути діарея під час або після прийому антибіотиків, включаючи Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг. Якщо такі симптоми є серйозними або стійкими або ви помітили, що у випорожненнях дитини міститься кров або слиз, вам слід негайно припинити лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, і проконсультуватися з лікарем дитини. У цій ситуації дитині не слід давати ліки, які зупиняють або сповільнюють дефекацію.
- Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг може спричинити біль та запалення сухожилів, особливо якщо пацієнт літнього віку або приймає кортикостероїди. При перших ознаках будь-якого болю чи запалення вам слід припинити давати Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг забезпечити спокій ураженої кінцівки та негайно звернутися до лікаря. Слід уникати зайвого навантаження, оскільки це може підвищити ризик розриву сухожилля. Запалення та розриви сухожилів можуть виникати навіть протягом декількох місяців після припинення лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг.
- Якщо пацієнт літнього віку і має проблеми з нирками необхідно переконатись у достатньому споживанні питної води під час лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються. Розвиток зневоднення може підвищити ризик ниркової недостатності.
- Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, може погіршити зір вашої дитини. Якщо ви підозрюєте, що у вашої дитини виникли негативні реакції з боку органів зору внаслідок лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, потрібно негайно звернутись до лікаря-офтальмолога (див. розділ 4 «Можливі побічні ефекти»).
- Хінолонові антибіотики можуть зробити шкіру вашої дитини більш чутливою до сонячного світла або ультрафіолетового світла. Під час лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, вашій



дитині слід уникати тривалого впливу сонячного світла або сильного сонячного світла і не слід використовувати солярій або будь-яке інше УФ-опромінення.

- Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг може спричинити пошкодження хряща у дітей. Тому дітям слід приймати препарат тільки після ретельної оцінки лікарем співвідношення користі/ризиків.

Інші лікарські засоби та Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

Необхідно повідомити свого лікаря, якщо ваша дитина приймає, нещодавно приймала або їй можуть призначити будь-які інші лікарські засоби, включаючи препарати, що відпускаються за рецептом.

Вони можуть вплинути на дію препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, або ж сам препарат, може впливати на дію інших лікарських засобів.

При застосуванні препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, слід пам'ятати наступне:

- У випадку, якщо Моксифлоксацин призначений з лікарськими засобами, зазначеними нижче, ваш лікар повинен уважно слідкувати за функцією серця вашої дитини, оскільки існує підвищений ризик зміни серцебиття вашої дитини:
 - лікарські засоби, які впливають на силу та частоту серцебиття (такі як, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
 - лікарські засоби, що застосовуються для лікування важких психічних розладів (такі як, фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
 - інші препарати, що застосовуються для лікування інфекцій (такі як, саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для в/в застосування¹, пентамідин, протималярійні засоби, зокрема галофантрин);
 - деякі антигістамінні препарати (такі як, терфенадин, астемізол, мізоластин);
 - інші лікарські засоби (такі як, цизаприд, бепридил).
- Будь-які лікарські засоби, що містять магній або алюміній (такі як, антацидні лікарські засоби, які застосовуються при порушеннях травлення), залізо, цинк, диданозин або будь-які інші лікарські засоби, що містять сукральфат (для лікування шлункових розладів), можуть зменшити дію препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг. Давати вашій дитині Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг, потрібно за 6 годин до або після прийому вищевказаних ліків.
- Якщо ваша дитина в даний час приймає лікарські засоби, призначені для розрідження крові (пероральні антикоагулянти, такі як варфарин), можливо, лікарю вашої дитини необхідно буде стежити за часом згортання її крові.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг з їжею та напоями

Препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються можна приймати дітям незалежно від прийому їжі.



Якщо ви завагітніли або плануєте вагітність, необхідно звернутись до лікаря для обговорення можливих переваг та ризиків від застосування препарату для вас та вашої дитини.

Оскільки безпека застосування препарату Моксифлоксацин під час вагітності не досліджувалась, пацієнту слід уникати вагітності під час лікування. Пацієнту або її/його партнеру слід застосовувати надійні засоби контрацепції (такі як, презервативи) або пероральні (пігулки) чи інші гормональні контрацептиви (такі як, імпланти або ін'єкції).

Оскільки Моксифлоксацин здатний виділятися у грудне молоко та може впливати на розвиток скелета дитини, під час лікування препаратом слід уникати годування груддю.

Керування автотранспортом або іншими механізмами

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг може викликати у пацієнта запаморочення або головокружіння, раптову та нетривалу втрату зору, або короткотривалу непритомність. Якщо такі симптоми спостерігаються, пацієнту слід уникати керування автотранспортом та іншими механізмами.

Інші компонентни препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються містить **12,5 мг аспартаму** у кожній таблетці. Аспартам є джерелом фенілаланіну і може бути шкідливим, якщо у вас фенілкетонурія, рідкісний генетичний розлад, який супроводжується накопиченням фенілаланіну, оскільки організму не вдасться виводити його належним чином.

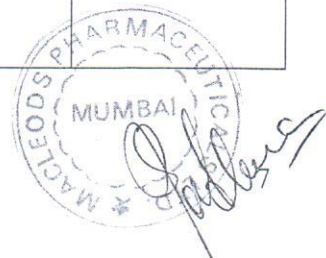
Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тому вважається, що майже «вільний від натрію».

3. Як приймати Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг

Препарат Моксифлоксацин потрібно застосовувати точно відповідно до призначення вашого дитячого лікаря. Рекомендована добова доза для дітей з масою тіла до 30 кг та віком до 15 років становить 10-15 мг/кг маси тіла дитини. Лікар вашої дитини розрахує підходящу для неї дозу. Рекомендації щодо кількості таблеток залежно від маси тіла дитини наведені нижче.

Кількість таблеток моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг необхідних для досягнення добової дози, враховуючи масу тіла пацієнта:

Вага тіла у кг	5-6	7-9	10-15	16-23	24-30
Кількість таблеток на добу	0.8	1.5	2	3	4



Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ342

Частина 3 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються призначені тільки для перорального застосування.

Пацієнти з масою тіла 7 кг та більше:

Необхідну кількість таблеток моксифлоксацину 100 мг, слід розчинити приблизно в 10 мл питної води та проковтнути всю суміш. Суміш (таблетки, розчинені у воді) слід прийняти протягом 10 хвилин. Після цього слід негайно спожити додатковий об'єм води.

Пацієнти з масою тіла 5-6 кг:

Для введення коректної дози препарату необхідно використовувати пероральний шприц об'ємом 10 мл з калібруванням в 1 мл. Одну таблетку Моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг потрібно розчинити у 10 мл питної води і ретельно перемішати. 8 мл вищевказаної суміші потрібно набрати у шприц та дати дитині перорально.

Пацієнтам з масою тіла менше 5 кг не слід застосовувати препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються. Коригування дози відповідно до маси тіла в цьому випадку вважається неможливим.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, не призначені для застосування дітям та підліткам з масою тіла більше 30 кг та віком старше 15 років, оскільки таким пацієнтам рекомендується приймати моксифлоксацин таблетки 400 мг.

Препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються можна приймати вашій дитині незалежно від прийому їжі.

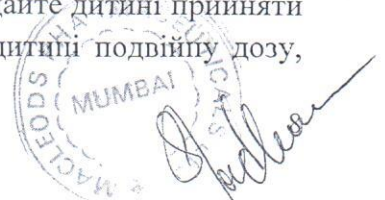
Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються слід застосовувати тільки у складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами; потрібно ретельно слідувати інструкціям, прописаним у цьому листку-вкладиші.

Якщо ви прийняли більше препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, ніж слід

Якщо ваша дитина випадково прийняла занадто багато таблеток, необхідно негайно звернутись за медичною допомогою. Візьміть з собою, будь ласка, інші таблетки, які залишились в упаковці, упаковку або цей листок-вкладиш, щоб показати вашому лікарю, що саме прийняла ваша дитина та у якій кількості.

Якщо ви забули прийняти препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

Якщо ваша дитина приймає препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються щоденно: якщо ви пропустили або забули дати дитині дозу препарату, дайте їй пропущену дозу одразу як тільки згадали у той самий день. Якщо у той самий день ви не згадали про пропущену дозу, наступного дня дайте дитині прийняти таблетки відповідно до лікарського призначення. Не слід давати дитині подвійну дозу,



щоб компенсувати пропущену. Якщо ви не впевнені, як саме вчинити, зверніться за порадою до лікаря.

Якщо ви припиняєте прийом препарату Моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

Важливо, щоб ваша дитина повністю пройшла курс лікування, навіть якщо її самопочуття покращилось. Якщо ви припините лікування вашої дитини препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються надто рано, інфекція може бути не повністю усунена та повернутись, або стан дитини може погіршитись. Бактерії, які викликають інфекцію, можуть стати нечутливими до препарату Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються.

Якщо у вас виникнуть будь-які запитання стосовно застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря вашої дитини.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, Моксифлоксацин хоч і не у всіх пацієнтів, але може викликати побічні ефекти. Під час лікування туберкульозу не завжди легко відрізнити побічні ефекти, спричинені саме дією препарату Моксифлоксацин, від тих, які викликані будь-якими іншими лікарськими засобами, які ваша дитина може застосовувати під час лікування, або ж від тих, що викликані самою хворобою. З цієї причини, дуже важливо, щоб ви повідомили вашого дитячого лікаря про будь-які зміни у стані здоров'я дитини.

Якщо ви помітили:

- аномально швидкий ритм серця (рідкісний побічний ефект)
- що ваша дитина раптом відчуває нездужання або помічає пожовтіння склер очей, темну сечу, свербіж шкіри, схильність до кровотечі, сплутаність думок або безсоння (це може бути ознаками і симптомами сильного запалення печінки, що потенційно може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності (дуже рідкісний побічний ефект, відмічені випадки, що призвели смерті);
- зміни шкіри та слизових оболонок, такі як болісні пухирі в роті / носі або в області вагіни, що називаються синдромом Стівенса-Джонсона або токсичним епідермальним некролізом (дуже рідкісні побічні ефекти, що потенційно загрожують життю);
- запалення судин, ознаками якого можуть бути червоні плями на шкірі дитини, як правило, на ногах дитини або такі ефекти, як біль у суглобах (дуже рідкісний побічний ефект);
- важку, раптову генералізовану алергічну реакцію в т.ч. дуже рідко небезпечний для життя шок, наприклад утруднене дихання, зниження артеріального тиску, швидкий 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 у кінцівках (рідкісний побічний ефект)
- депресія, в дуже рідкісних випадках, що призводить до самозагрозливої поведінки, наприклад, суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства (рідкісний побічний ефект);
- психоз, що потенційно може призвести до самозагрозливої поведінки, наприклад, суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства (дуже рідкісний побічний ефект)
- сильна діарея, що містить кров та / або слиз, так званий антибіотик-асоційований коліт, в т.ч. псевдомембранозний коліт, який за дуже рідкісних обставин може перерости в ускладнення, небезпечні для життя (рідкісні побічні ефекти)
- біль і набряк сухожилів, тобто тендиніт (рідкісний побічний ефект) або розрив сухожилля (дуже рідкісний побічний ефект).

припиніть давати дитині Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, і негайно повідомте про це лікаря, оскільки дитині може знадобитися термінова медична консультація.

Крім того, якщо ви помітили короточасну втрату зору (дуже рідкісний побічний ефект), негайно зверніться до лікаря-офтальмолога.

Якщо у вашої дитини спостерігався нерегулярний серцевий ритм (Torsade de Pointes) або зупинка серцебиття під час прийому препарату (дуже рідкісні побічні ефекти), негайно повідомте лікаря своєї дитини про те, що ваша дитина отримує лікування препаратом Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються і не продовжуйте лікування.

Погіршення симптомів міастенії гравіс спостерігається у дуже рідкісних випадках. Якщо це сталося, негайно зверніться до дитячого лікаря.

Якщо ваша дитина страждає на цукровий діабет, і ви помітили, що рівень цукру в крові у вашої дитини підвищений або знижений (рідкісний або дуже рідкісний побічний ефект), негайно повідомте про це свого дитячого лікаря.

Якщо у пацієнта похилого віку наявні проблеми з нирками і помічається зменшення виділення сечі, набряк на ногах, щиколотках або стопах, втома, нудота, сонливість, задишка або сплутаність свідомості (це можуть бути ознаки та симптоми ниркової недостатності, рідкісний побічний ефект) негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти, які спостерігалися під час лікування таблетками Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, перераховані нижче, в залежності від частоти їх виникнення:

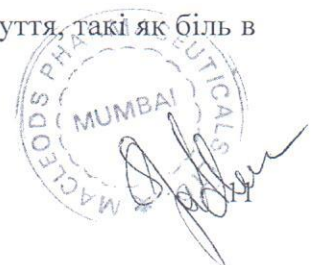
Часті побічні ефекти (можуть уражати до 1 з 10 пацієнтів):

- Інфекції, пов'язані з резистентністю бактерій та грибів, наприклад оральний та вагінальний кандидоз
- Головний біль
- Запаморочення

- Погане самопочуття (Нудота)
- Хворобливість (Блювання)
- Болі у шлунку та у животі
- Діарея
- Підвищення рівня певних ферментів в крові (трансаміназ)
- Зміни серцевого ритму (ЕКГ) у пацієнтів з низьким рівнем калію

Нечасті побічні ефекти (можуть уражати до 1 зі 100 пацієнтів):

- Алергічні реакції
- Зміни електричної активності серця (ЕКГ), відчуття сильного серцебиття, нерегулярне та швидке серцебиття
- Низький рівень червоних кров'яних тілець (анемія)
- Низький рівень білих кров'яних тілець
- Низький рівень певних білих кров'яних тілець (лейкоцитів, нейтрофілів)
- Зниження або підвищення певних кров'яних тілець, які беруть участь у згортанні крові (тромбоцитів)
- Підвищення рівня спеціалізованих білих кров'яних тілець (еозинофілів)
- Зниження згортання крові
- Підвищення рівня ліпідів крові (жирів)
- Відчуття тривоги, неспокою або збудження
- Відчуття поколювання (як від шпильки та голки) та / або оніміння
- Розлади смаку (в тому числі, в дуже рідкісних випадках втрата смаку)
- Сплутаність свідомості та дезорієнтація
- Розлади сну (переважно безсоння або сонливість)
- Тремор
- Відчуття запаморочення (головокружіння або втрата рівноваги)
- Проблеми з зором (включаючи двоїння та помутніння зору)
- Біль у грудях (ангіна)
- Розширення кровоносних судин (приливи)
- Утруднене дихання (включаючи астматичні стани)
- Зниження апетиту та споживання їжі
- Метеоризм та запори
- Розлади шлунку (порушення травлення або печія)
- Запалення шлунка
- Підвищення в крові спеціального травного ферменту (амілази)
- Проблеми з функцією печінки (підвищення білірубіну в крові, підвищення спеціальних печінкових ферментів в крові, наприклад гамма-глутаміл-трансферази та / або лужної фосфатази)
- Свербіж, висип на шкірних покриттях, сухість шкіри
- Біль у суглобах, біль у м'язах
- Зневоднення
- Погане самопочуття (зазвичай слабкість або втома), больові відчуття, такі як біль в спині, грудях, тазу і біль в кінцівках
- Сплутаність свідомості і дезорієнтація
- Пітливість.



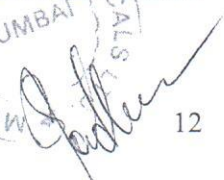
Рідкісні побічні реакції (можуть уражати до 1 із 1000 пацієнтів):

- Важка, раптова алергічна реакція, включаючи дуже рідкісних небезпечних для життя шок (наприклад, утруднене дихання, зниження артеріального тиску, прискорений пульс), набряк (включаючи потенційно небезпечний для життя набряк дихальних шляхів)
- Сильна діарея, що містить кров та /або слиз (антибіотик-асоційований коліт, включаючи псевдомембранозних коліт), яка дуже рідко може призвести до життєвонебезпечних ускладнень.
- Жовтяниця (пожовтіння склер очей або шкіри), запалення печінки
- Біль і набряк сухожиль (тендиніт)
- Підвищення рівня цукру в крові
- Підвищення в крові сечової кислоти
- Порушення емоційного стану
- Депресія (яка в дуже рідкісних випадках може призвести до самоушкоджень, наприклад, суїцидальних ідей / думок або спроби самогубства)
- Галюцинація
- Проблеми з чутливістю шкіри
- Зміни сприйняття запахів
- Незвичайні сни
- Проблеми з рівновагою та координацією (через запаморочення)
- Судоми
- Порушена концентрація
- Проблеми з мовленням
- Часткова або повна втрата пам'яті
- Дзвін або шум у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (як правило, оборотну)
- Пришвидшення серцебиття
- Непритомність
- Високий або низький артеріальний тиск
- Утруднення ковтання
- Запалення ротової порожнини
- М'язові судоми або посмикування
- М'язова слабкість
- Проблеми з нирками (включаючи збільшення таких результатів лабораторних досліджень нирок, як сечовина та креатинін), ниркова недостатність
- набряк (кистей рук, ніг, щиколоток, губ, рота або горла).

Дуже рідкісні побічні ефекти (можуть уражати до 1 з 10000 пацієнтів):

- Серйозні проблеми із серцевим ритмом (Torsade de Pointes), зупинка серця (зупинка серця) (див. Розділ 2, Що потрібно знати, перш ніж приймати Моксифлоксацин)
- Гостре запалення печінки, що може призвести до небезпечної для життя печінкової недостатності (включаючи летальні випадки)

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
MUMBAI
INDIA



- Зміни шкіри та слизових оболонок (болісні пухирі в роті / носі або на члені / піхві), потенційно небезпечні для життя (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)
- Розрив сухожиль
- Посилення згортання крові, значне зниження певних лейкоцитів (агранулоцитоз)
- Почуття самовідсторонення (не бути собою)
- Погане ментальне самопочуття (потенційно призводить до самоушкодження, наприклад, суїцидальні ідеї / думки чи спроби самогубства)
- Тимчасова втрата зору
- Підвищена чутливість шкіри
- Запалення суглобів
- Відчуття залякlostі в м'язах
- Погіршення симптомів міастенії (нестандартна стомлюваність м'язів, що призводить до слабкості та у серйозних випадках паралічу)

Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців чи років) або постійних побічних реакцій на лікарські засоби, такі як запалення сухожиль, розрив сухожилля, біль у суглобах, біль у кінцівках, утруднення ходьби, аномальні відчуття, такі як від шпильки та голки, поколювання, лоскотання, печіння, оніміння або біль (невропатія), депресія, втома, порушення сну, порушення пам'яті, а також порушення слуху, зору, смаку і запаху були пов'язані з прийомом антибіотиків групи хінолонів та фторхінолонів, в деяких випадках незалежно від попереднього-існуючих факторів ризику.

Нижче наведені дуже рідкісні випадки побічних ефектів, про які повідомлялось внаслідок лікування іншими хінолоновими антибіотиками, які, можливо, можуть виникнути також під час лікування препаратом Моксифлоксацин (у форму гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються:

- Підвищений рівень натрію в крові
- Підвищений рівень кальцію в крові
- Особливий тип зниженої кількості еритроцитів (гемолітична анемія)
- М'язові реакції з ураженням м'язових клітин
- Підвищена чутливість шкіри до сонячного світла або УФ-світла
- Проблеми, пов'язані з нервовою системою, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та / або слабкість у кінцівках

Якщо у вашої дитини спостерігаються будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, негайно повідомте про це лікаря дитини, щоб отримати консультацію перед застосуванням наступної дози. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, повідомте про це вашого дитячого лікаря. Це стосується також небажаних ефектів, не зазначених в цьому листку-вкладиші. Якщо є можливість, ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через

13

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ342

Частина 3 WHO PAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

національну систему звітності. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

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

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначений на упаковці після слів «EXP». Дата закінчення терміну придатності означає останню дату вказаного місяця.

Не слід викидати будь-які лікарські засоби до стічних вод чи твердих побутових відходів. Запитайте вашого лікаря, як слід утилізувати лікарські засоби, які більше не підлягають застосуванню. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Складові упаковки та інша інформація

Що містить препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються

Діюча речовина:

Кожна таблетка, що диспергується, містить моксифлоксацину гідрохлориду еквівалентно 100 мг моксифлоксацину.

Інші компоненти:

Етицелюлоза, метакрилатний сополімер, триетилцитрат, маніт, целюлоза мікрокристалічна, сукралоза, натрію хлорид, кросповідон, аспартам, магнію стеарат, ароматизатор лимон та ароматизатор м'ята.

Як виглядає препарат Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються та складові упаковки

Капсулоподібні двоопуклі таблетки, що диспергуються без покриття, світло-жовтого або жовтого з крапленнями кольору з тисненням "I 75" з одного боку та лінією розлому з іншого.

По 10 таблеток у блістері Alu-Alucold. По 10 блістерів у картонній упаковці, що містить листок-вкладиш для пацієнта.

Власник реєстраційного посвідчення

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед/
304, Атланта Аркаде, Марол Чарч Род,
Андхері (Іст),
400059/ Мумбай
Індія



Моксифлоксацин (у формі
гідрохлориду) таблетки, що
диспергуються 100 мг
(Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед),
ТВ342

Частина 3 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

Телефон: +91-22-66762800
Факс: +91-22-2821 6599
e-mail sjadhav@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com

Виробник:

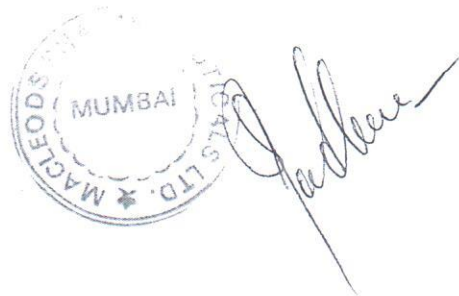
Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед
Юніт-VI, Блок N2, Віледж Тхеда, Пост Офіс Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан,
Хімачал Прадеш - 174101, Індія

Телефон/факс +91 22 567 62819/ +91 22 282 16 599
E-mail exports@macleodspharma.com

**Для будь-якої додаткової інформації щодо даного лікарського засобу, будь ласка
зверніться до вашого лікаря.**

Даний листок-вкладиш було переглянемо у травні 2019 року.

Детальна інформація щодо цього лікарського засобу доступна на веб сайті ВООЗ :
<https://extranet.who.int/prequal/>.

A circular blue ink stamp from Macleods Pharmaceuticals Ltd. Mumbai is visible. To its right is a handwritten signature in black ink.

14

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Реєстраційне посвідчення
UA/18263/01/01

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» **(Коротка характеристика лікарського засобу).**

Заявник, країна:

Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Виробник, країна:

Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
Macleods Pharmaceuticals Limited, India

Моксифлоксацину Гідрохлорид Таблетки, Що Диспергуються 100 мг

Moxifloxacin Hydrochloride Dispersible Tablets 100 mg

таблетки, що диспергуються по 100 мг № 100 (10×10) у блистерах



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 (term to be revised). The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dispersible tablet contains moxifloxacin hydrochloride equivalent to 100 mg moxifloxacin.

Each tablet also contains 91 mg of mannitol, 12.5 mg of aspartame and 19.7 mg (0.86mmol) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersible Tablets

Light yellow to mottled yellow colour, capsule-shaped, biconvex, uncoated dispersible tablets, debossed with "I 75" on one side and having a break-line on the other side.

If necessary, the tablet can be divided into two equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets 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.

This product is intended for the use in children. Nonetheless, information is provided on adult health issues such as pregnancy and breast-feeding to allow full access to all relevant information.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

The recommended daily dose is 10 to 15 mg/kg bodyweight.

Number of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets for daily treatment according to weight bands

Bodyweight in kg	5 - 6	7 - 9	10 - 15	16 - 23	24 - 30
Number of tablets per day	0.8	1.5	2	3	4

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is not recommended for use in children weighing less than 5 kg.

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is not recommended for children and adolescents weighing 30 kg and above, and from 15 years of age, who can take moxifloxacin 400 mg tablets.

*Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

Renal impairment:

No dose adjustment 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 insufficiency.

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 moxifloxacin 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 Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets, 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

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets may be taken with food or between meals.

Patients weighing 7 kg or more:

The required number of Moxifloxacin 100mg Dispersible Tablets should be dispersed in approximately 10 mL of drinking water and the entire mixture should be swallowed. The mixture (tablets dispersed in water) should be used within 10 minutes. An additional volume of water should then be consumed immediately.

Patients weighing 5-6 kg:

For administration of the correct dose, an oral syringe of 10 mL with 1 mL markings is needed. One tablet of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets should be dispersed in exactly 10 mL of drinking water and mixed carefully. 8 mL of the mixture should be drawn up in the syringe and administered to the child.

4.3 Contraindications

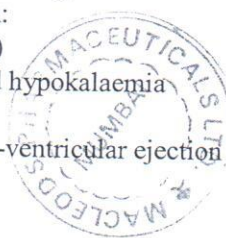
Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets is contraindicated in:

-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 >5fold 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

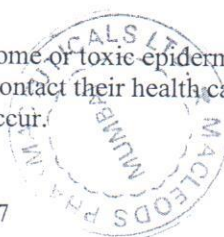
Hypersensitivity and allergic reactions have been reported for fluoroquinolones including moxifloxacin after first administration. Anaphylactic reactions can progress to a life-threatening shock, even after the first administration. In these cases moxifloxacin should be discontinued and suitable treatment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

Serious bullous skin reactions

Cases of bullous skin reactions like Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported with moxifloxacin. Patients should be advised to contact their health care provider immediately prior to continuing treatment if skin or mucosal reactions occur.



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 under treatment with 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 *Clostridium 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. Drugs inhibiting peristalsis are contraindicated in patients who develop serious diarrhoea.

Patients with myasthenia gravis

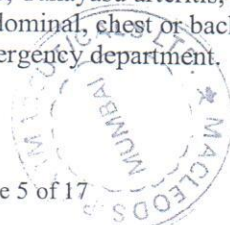
Moxifloxacin should be used with caution in patients with myasthenia gravis because the symptoms can be exacerbated.

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 have been reported to occur even up to 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) the 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

Epidemiologic studies report an increased risk of aortic aneurysm and dissection 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 in patients diagnosed with pre-existing aortic aneurysm or dissection, or in presence of other risk factors or conditions predisposing for aortic aneurysm and dissection (e.g. Marfan syndrome, vascular Ehlers-Danlos syndrome, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, Behcet's disease, hypertension, 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 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.

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.

Excipients

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets contains **aspartame**, which is a source of phenylalanine and may be harmful for people with phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.

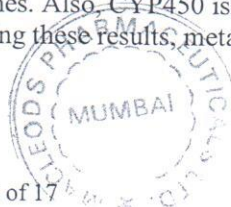
Neither non-clinical nor clinical data are available to assess aspartame use in infants below 12 weeks of age.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say, is essentially 'sodium-free'.

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, cyclosporine 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 antidepressive agents,
- certain antimicrobial agents (saquinavir, sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidine, antimalarials, particularly halofantrine),
- certain antihistaminics (terfenadine, astemizole, mizolastine),
- others (e.g. cisapride, vincamine IV, 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.

Bivalent and trivalent cations

Chelating agents such as iron, aluminium and magnesium may inhibit the absorption of moxifloxacin. Concomitant administration or administration of agents containing these cations in temporal proximity 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).

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 other 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 400mg (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).

Frequency of undesirable effects

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
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 level increased/INR decreased Agranulocytosis

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
		Prothrombin time prolonged/INR increased		
Immune system disorders		Allergic reaction (see section 4.4)	Anaphylaxis incl. very rarely life-threatening shock (see section 4.4) Allergic oedema / angiooedema (including laryngeal oedema, potentially life-threatening, see section 4.4)	
Metabolic and nutrition disorders		Hyperlipidaemia	Hyperglycaemia Hyperuricaemia	Hypoglycaemia
Psychiatric disorders*		Anxiety reactions Psychomotor hyperactivity/agitation	Emotional lability Depression (in very rare cases potentially culminating in self-injurious behaviour, such as suicidal ideations/ thoughts, or suicide attempts, see section 4.4) Hallucination	Depersonalization Psychotic reactions (potentially culminating in self-injurious behaviour, such as suicidal ideations/ thoughts, or suicide attempts, see section 4.4)
Nervous system disorders*	Headache Dizziness	Par-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. grandmal convulsions (see section 4.4) Disturbed attention Speech disorders Amnesia Peripheral neuropathy and polyneuropathy	Hyperaesthesia
Eye disorders*		Visual disturbances	Photophobia	Transient loss of

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
		incl. diplopia and blurred vision (especially in the course of CNS reactions, see section 4.4)		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)
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		Dyspnea (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)

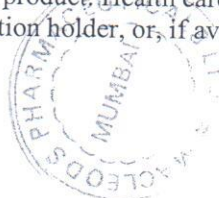


System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash Urticaria Dry skin		Bullous skin reactions like Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (potentially life-threatening, see section 4.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		Arthralgia Myalgia	Tendinitis (see section 4.4) Muscle cramp Muscle twitching Muscle weakness	Tendon rupture (see section 4.4) Arthritis Muscle rigidity 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).

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 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.



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. Healthcare professionals 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

Absorption of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets

The absorption characteristics of Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg Dispersible Tablets have been determined after administration of a single tablet in healthy volunteers in the fasting state as follows:

Pharmacokinetic variable	Mean value ($\pm$ standard deviation)
Maximum concentration (C_{max})	$2.982 \pm 0.777 \mu\text{g/ml}$
Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$), a measure of the extent of absorption	$32.14 \pm 5.272 \mu\text{g.h/ml}$
Time to attain maximum concentration (t_{max})	$1.16 \pm 0.74 \text{ h}$

Pharmacokinetics 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
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 $> 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). As renal function decreases, concentrations of the M2 metabolite (glucuronide) increase by up to a factor of 2.5 (with a creatinine clearance of $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

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 fetuses 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

Ethylcellulose, methacrylic acid copolymer, triethyl citrate, mannitol, microcrystalline cellulose, sucralose, sodium chloride, crospovidone, aspartame, magnesium stearate, lemon flavour and peppermint flavour.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C, in a dry place, protected from light.

6.5 Nature and contents of container

Alu-Alucold form blister pack of 10 tablets. Such 10 blisters are packed in a carton, along with a patient information leaflet.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Macleods Pharmaceuticals Limited
304, Atlanta Arcade
Marol Church Road
Andheri (East)
400 059 Mumbai



India
Phone: +91-22-66762800
Fax: +91-22-2821 6599
E-mail: sjadhav@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com

8. WHO REFERENCE NUMBER (WHO Prequalification Programme)
TB342

9. DATE OF PREQUALIFICATION
18 December 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT
May 2019

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 22 May 2019

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg
Dispersible Tablets
(Macleods Pharmaceuticals Limited), TB342

WHOPAR part 4

May 2019

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:
<https://extranet.who.int/prequal/> .



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2020 № 2000
Реєстраційне посвідчення
UA/18263/02/02

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

Моксифлоксацину Гідрохлорид Таблетки, Що Диспергуються 100 мг
Moxifloxacin Hydrochloride Dispersible Tablets 100 mg
таблетки, що диспергуються по 100 мг № 100 (10×10) у блистерах



Моксифлоксацин (у формі
гідрохлориду) таблетки, що
диспергуються 100 мг
(Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед),
ТВ342

Частина 4 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

180

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 (термін, який підлягає перегляду).

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



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються*

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, що диспергується, містить моксифлоксацину гідрохлориду еквівалентно 100 мг моксифлоксацину.

Кожна таблетка також містить 91 мг маніту, 12,5 мг аспартаму та 19,7 мг (0.86 ммоль) натрію.

Для повного переліку допоміжних речовин див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, що диспергуються.

Капсулоподібні двоопуклі таблетки, що диспергуються без покриття, світло-жовтого або жовтого з вкрапленнями кольору з тисненням "I 75" з одного боку та лінією розлому з іншого.

За необхідності таблетка може бути розподілена на дві рівні дози.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, застосовують у складі комбінованої терапії з іншими протитуберкульозними засобами для лікування будь-яких форм туберкульозу, спричинених *Mycobacterium tuberculosis*.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, застосовують тільки як антимікобактеріальний препарат другого ряду, коли розвинулася резистентність або непереносимість від застосування препаратів першого ряду.

Слід враховувати офіційні настанови та рекомендації щодо лікування туберкульозу. Ці настанови включають рекомендації, надані ВООЗ та місцевими регуляторними органами охорони здоров'я.

Препарат призначений для лікування дітей. Тим не менш, інформація про лікарський засіб містить також відомості про застосування дорослим, зокрема під час вагітності та годування груддю, щоб забезпечити повний доступ до всієї актуальної інформації про даний лікарський засіб.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Діти з масою тіла менше за 30 кг та віком молодше 15 років:

Рекомендована добова доза складає 10-15 мг/кг маси тіла.

* Торгова назва не є предметом прекваліфікації ВООЗ. Назва затверджується національними медичними регуляторними органами (НМРО). Назва лікарського засобу, що згадується протягом усього звіту WHOPAR, наводиться у якості прикладу.



Кількість таблеток, що диспергуються моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг необхідних для досягнення добової дози, враховуючи масу тіла пацієнта:

Вага тіла у кг	5-6	7-9	10-15	16-23	24-30
Кількість таблеток на добу	0.8	1.5	2	3	4

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, не призначені для застосування дітям з масою тіла менше за 5 кг.

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються, не призначені для застосування дітям та підліткам з масою тіла більше 30 кг та віком старше 15 років, оскільки таким пацієнтам рекомендується приймати моксифлоксацин таблетки 400 мг.

Ниркова недостатність:

Не існує необхідності у коригуванні дози для пацієнтів з порушеннями функцій нирок або пацієнтів, що знаходяться на хронічному діалізі, включаючи гемодіаліз та тривалий перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах (див. розділ 5.2).

Порушення функцій печінки:

Не існує необхідності у коригуванні дози для пацієнтів з печінковою недостатністю.

Пацієнти похилого віку:

Не існує необхідності у коригуванні дози для пацієнтів похилого віку.

Пропущена доза та блювання після прийому дози:

Важливо, щоб пацієнт регулярно приймав лікарський засіб за призначенням. Пропуск прийому дози може збільшити ризик резистентності до моксифлоксацину та знизити його ефективність.

У разі пропуску прийому дози, якщо це було виявлено не пізніше ніж через 12 годин, пропущену дозу слід прийняти якомога швидше. Якщо пропуск дози було виявлено пізніше, тоді слід прийняти наступну дозу згідно зі встановленим режимом лікування. Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо у пацієнта виникло блювання протягом 1 години після прийому таблеток, що диспергуються Моксифлоксацину 100 мг, пацієнту слід прийняти додаткову дозу. Якщо блювання виникає через годину після прийому дози, пацієнту не потрібно приймати додаткову дозу, достатньо прийняти наступну дозу відповідно до призначення лікаря.

Спосіб застосування

Пероральне застосування

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг можна приймати з їжею або між прийомами їжі.



Пацієнти з масою тіла 7 кг та більше:

Необхідну кількість таблеток моксифлоксацину 100 мг, слід розчинити приблизно в 10 мл питної води та проковтнути всю суміш. Суміш (таблетки, розчинені у воді) слід прийняти протягом 10 хвилин. Після цього слід негайно спожити додатковий об'єм води.

Пацієнти з масою тіла 5-6 кг:

Для введення коректної дози препарату необхідно використовувати пероральний шприц об'ємом 10 мл з калібруванням в 1 мл. Одну таблетку, що диспергується моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг потрібно розчинити у 10 мл питної води і ретельно перемішати. 8 мл вищевказаної суміші потрібно набрати у шприц та ввести дитині перорально.

4.3 Протипоказання

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються протипоказані пацієнтам з:

- Гіперчутливістю до моксифлоксацину, інших хінолінів або будь-якого допоміжного компоненту препарату, вказаного в розділі 6.1.
- Наявністю в анамнезі захворювань сухожилів, пов'язаних з лікуванням хінолонами.
- Зі збільшенням рівня трансаміназ у 5 разів вище ВМЖ (верхньої межі норми).

У ході доклінічних та клінічних досліджень внаслідок введення моксифлоксацину спостерігались зміни серцевої електрофізіології у вигляді подовження інтервалу QT.

З міркувань безпеки лікарських засобів, моксифлоксацин протипоказаний пацієнтам з:

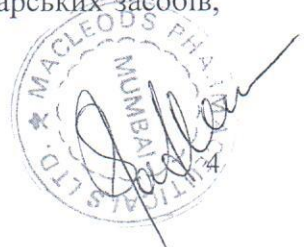
- Подовженням інтервалу QT (вродженим або набутих)
- Порушенням рівня електролітів, особливо некорегована гіпокаліємія.
- Клінічно важлива брадикардія
- Клінічно важлива серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка
- Наявність в анамнезі симптоматичної аритмії

4.4 Особливі застереження та належні заходи безпеки при застосуванні

Необхідно уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних побічних реакцій до лікарських засобів, що містять хіноліни або фторхінолони (див. розділ 4.8). Лікування моксифлоксацином таким пацієнтам слід призначати лише за відсутності альтернативних методів лікування або після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ 4.3).

Подовження інтервалу QT та клінічні стани потенційно пов'язані з даним розладом

У деяких пацієнтів спостерігалось подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. При аналізі ЕКГ, отриманих у ході клінічного дослідження, подовження інтервалу QT внаслідок застосування моксифлоксацину складало $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$, тобто на 1.4% порівняно з вихідним рівнем. Оскільки у жінок, як правило, у нормі спостерігається більш тривалий інтервал QT, вони можуть бути більш чутливими до впливу препаратів, здатних його подовжувати. Пацієнти похилого віку також більш чутливі до впливу лікарських засобів, здатних впливати на інтервал QT.



Інші лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (див. розділ 4.5) пацієнтам, які приймають моксифлоксацин слід застосовувати тільки у разі крайньої необхідності та з обережністю. Слід ретельно спостерігати за рівнем калію в крові та показниками ЕКГ.

Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, слід з обережністю призначати лікарські засоби здатні знижувати рівень калію в крові (див. розділ 4.3 та 4.5).

Моксифлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лікарські засоби, пов'язані з клінічно значущою брадикардією (див розділ 4.3).

Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тривалими проаритмічними станами (особливо жінкам та пацієнтам літнього віку), такими як гостра ішемія міокарда або подовження інтервалу QT, оскільки це може призвести до збільшення ризику виникнення шлуночкової аритмії (включаючи torsade de pointes) та зупинки серця (див. розділ 4.3). Рівень подовження QT може збільшуватися зі збільшенням концентрації препарату. Тому не слід перевищувати рекомендовану дозу. Якщо під час лікування моксифлоксацином виникають ознаки або симптоми серцевої аритмії, лікування слід припинити та провести ЕКГ обстеження.

Тривалі, потенційно незворотні побічні реакції, що призводять до втрати дієздатності
У пацієнтів, які приймали хіноліни та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, спостерігались дуже рідкісні випадки тривалих (продовжувались місяцями або роками) потенційно незворотних побічних реакцій, що призводили до втрати дієздатності та вражали різні, інколи декілька, систем органів (опорно-руховий апарат, нервова система, психічний стан та органи чуття). За наявності у пацієнта перших ознак або симптомів будь-яких серйозних побічних реакцій лікування моксифлоксацином слід негайно припинити та звернутись до лікаря.

Гіперчутливість/алергічні реакції

Повідомлялось про розвиток гіперчутливості та алергічних реакцій до фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин, навіть після прийому першої дози. Алергічні реакції можуть перерости в небезпечний для життя анафілактичний шок. У такому випадку лікування моксифлоксацином слід припинити і розпочати відповідне лікування (наприклад, лікування анафілактичного шоку).

Тяжкі порушення функцій печінки

Під час застосування моксифлоксацину повідомлялось про випадки фульмінантного (швидкоплинного) гепатиту, який потенційно може призвести до печінкової недостатності (включаючи летальні наслідки) (див. розділ 4.8). У разі появи ознак або симптомів фульмінантного гепатиту, таких як пов'язана з жовтяницею астеноія з швидким перебігом, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія пацієнтам рекомендується звернутись до лікаря перед продовженням лікування.

При наявності ознак порушення функцій печінки, слід провести лабораторні дослідження функцій печінки.

Серйозні бульозні шкірні реакції

Повідомлялось про випадки бульозних шкірних реакцій, таких як синдром Стивенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз під час застосування моксифлоксацину.



У разі виникнення реакцій з боку шкіри або слизових оболонок пацієнтам необхідно негайно звернутись до лікаря перед продовженням терапії.

Пацієнти зі схильністю до виникнення судом

Відомо, що хінолони здатні викликати судом. Ці лікарські засоби слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями ЦНС або за наявності інших факторів ризику, здатних призводити до виникнення судом або зниження судомного порогу. У випадку виникнення судом, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідних заходів.

Периферійна нейропатія

Повідомлялось про випадки сенсорної та сенсорномоторної полінейропатії, яка проявляється як парастезія, гіпостезія, дизестезія або сладкість у пацієнтів, які отримували хінолони, в тому числі моксифлоксацин. Пацієнтам, які отримують лікування моксифлоксацином, у разі появи таких симптомів нейропатії, як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або слабкість, слід негайно звернутись до лікаря, перш ніж продовжувати терапію для запобігання розвитку незворотного стану.

Психічні розлади

Розлади психіки можуть виникнути навіть після першого введення хінолонів, в тому числі моксифлоксацину. У дуже рідкісних випадках депресія та психічні розлади прогресували до суїцидальних думок та самозагрозливої поведінки, в тому числі спроб самогубства. У разі виникнення у пацієнта вищевказаних симптомів лікування моксифлоксацином слід негайно припинити та вжити відповідних заходів. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з психічними розладами в анамнезі.

Антибіотик-асоційована діарея, в тому числі коліт

При застосуванні антибіотиків широкого спектру дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялось про антибіотик-асоційовану діарею та антибіотик-асоційований коліт, в тому числі псевдомембранозний коліт та діарею, викликану *Clostridium difficile*, важкість перебігу яких може варіюватись від помірної діареї до летально небезпечного коліту. Ці діагнози слід розглядати у разі виникнення у пацієнта діареї під час або після застосування моксифлоксацину. Якщо розвиток антибіотик-асоційованої діареї або коліту підозрюється або підтверджується, подальше лікування антибактеріальними препаратами, в тому числі моксифлоксацином слід негайно припинити та вжити відповідних терапевтичних заходів. Крім того, слід вжити відповідних заходів з контролю інфекції для попередження її поширення. Пацієнтам, у яких розвивається діарея, протипоказане застосування лікарських засобів, які пригнічують перистальтику кишечника.

Хворі на міастенію гравіс

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс, оскільки внаслідок застосування препарату симптоми можуть погіршитись.

Тендиніт, розрив сухожилля

Тендиніт та розрив сухожилля (особливо ахілесового сухожилля, але не обмежуючись тільки ним), іноді двосторонній, може виникнути протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами. Проте повідомлялось про появу цих симптомів

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед), ТВ342

Частина 4 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

навіть через кілька місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів похилого віку, хворих на ниркову недостатність, пацієнтів після трансплантації органів та пацієнтів, які одночасно з моксифлоксацином отримують лікування кортикостероїдами. Тому слід уникати їх одночасного застосування з моксифлоксацином. При перших проявах тендиніту (наприклад, болісного набряку, запалення) лікування моксифлоксацином слід припинити та розглянути альтернативні методи лікування. Уражену кінцівку необхідно обробити належним чином (наприклад, іммобілізувати). При появі ознак тендиніту застосування кортикостероїдів не рекомендується.

Аневризма та розшарування аорти

У ході епідеміологічних досліджень повідомлялось про ризик розвитку аневризми аорти з розшаруванням внаслідок прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів похилого віку. Пацієнтам із наявністю в сімейному або особистому анамнезі аневризми чи розшарування аорти, або наявністю інших факторів ризику чи станів, які зумовлюють аневризму аорти чи її розшарування (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Елерса-Данлоса, артеріт Такаясу, гігантоклітинний артеріт, хвороба Бехчета, гіпертонія, атеросклероз) фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик та розглянувши інші методи лікування. У разі виникнення раптових болів у животі, грудях або спині слід негайно звернутись до лікаря у відділенні невідкладної допомоги.

Пацієнти з наявними нирковими порушеннями

Пацієнтам похилого віку з порушеннями функції нирок слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин, якщо вони не в змозі підтримувати достатнє споживання рідини, оскільки зневоднення може підвищити ризик ниркової недостатності.

Порушення зору

При погіршенні чи виникненні будь-яких розладів зору слід негайно звернутись до лікаря-офтальмолога.

Дисглікемія

Як і при застосуванні інших фторхінолонів, при застосуванні моксифлоксацину повідомлялось про порушення рівня глюкози в крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію. Серед пацієнтів, які отримували лікування моксифлоксацином, дисглікемія спостерігалась переважно у пацієнтів похилого віку хворих на діабет, які отримували супутнє лікування пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, сульфонілсечовиною) або інсуліном. Хворим на діабет рекомендується проводити ретельний контроль рівня глюкози в крові.

Профілактика реакцій фоточутливості

Відомо, що хінолони здатні викликати реакції фоточутливості. Однак дослідження показали нижчу здатність моксифлоксацину викликати дану реакцію. Проте пацієнтам слід уникати УФ-опромінення або інтенсивного сонячного світла під час лікування моксифлоксацином.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з наявністю в сімейному анамнезі або фактичною недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до розвитку гемолітичних реакцій під час лікування хінолонами. Таким пацієнтам слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин.

Діти

Лікарський засіб слід застосовувати лише дітям та підліткам, хворим на туберкульоз, викликаний *M. Tuberculosis*, коли користь переважає ризик, а альтернативні методи лікування відсутні. Оскільки моксифлоксацин показав несприятливий вплив на хрящову тканину молодих тварин, а інформація стосовно безпеки препарату є обмеженою.

Пацієнти з наявним порушенням функцій печінки

Не існує необхідності у коригуванні дози при легкій, помірній або важкій печінковій недостатності. Однак у пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігались деякі зміни в метаболізмі моксифлоксацину. Тому таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Допоміжні речовини

Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) 100 мг таблетки, що диспергуються містить **аспартам**, який є джерелом фенілаланіну і може бути шкідливим для хворих на фенілкетонурію. Це рідкісний генетичний розлад, який супроводжується накопиченням фенілаланіну, оскільки організму не вдається виводити його належним чином.

Відсутні як клінічні, так і доклінічні дані з оцінки впливу аспартаму на новонароджених віком до 12 тижнів.

Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тому вважається, що майже «вільний від натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

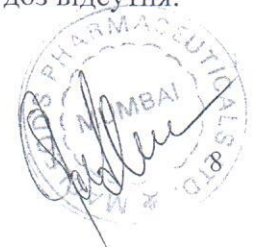
Взаємодії опосередковані цитохромом P450

У дослідженнях *in vitro* з ізоферментами цитохрому P450 (CYP) моксифлоксацин не показав інгібуючої дії на CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 або CYP1A2. Це дозволяє припустити, що вплив моксифлоксацину на фармакокінетику препаратів, у біотрансформації яких задіяні ці ферменти, малоймовірний. Також відсутні докази того, що ізоферменти CYP450 впливають на метаболізм моксифлоксацину. Враховуючи ці результати, метаболічну взаємодію, опосередковану ферментами цитохрому P450, можна вважати малоймовірною.

Клінічні дослідження показали відсутність взаємодії при одночасному застосуванні моксифлоксацину з ранітидином, пробенецидом, оральними контрацептивами, препаратами кальцію, морфіном (при парентеральному введенні), теофіліном, циклоспорином та ітраконазолом.

Рифампіцин

При одночасному застосуванні з декількома дозами рифампіцину показник AUC моксифлоксацину знижується приблизно на 30%. Клінічні наслідки цього явища невідомі. При одночасному застосуванні цих препаратів необхідність у коригуванні доз відсутня.



Рифапентин

При одночасному застосуванні з декількома дозами рифапентину AUC моксифлоксацину знижується на 17%. Клінічні наслідки цього явища невідомі. При одночасному застосуванні цих препаратів необхідність у коригуванні доз відсутня.

Рифабутин

Не існує жодних даних щодо впливу на концентрації моксифлоксацину та рифабутину при одночасному їх застосуванні.

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які здатні спричинити подовження інтервалу Q–T. Така взаємодія може призвести до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи torsade de pointes. Із цієї причини моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримували лікування будь-яким з нижче наведених лікарських засобів (див. розділ 4.4):

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- нейролептики (наприклад, фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);
- трициклічні антидепресанти;
- деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для в/в, пентамідин, протималарійні засоби, зокрема галофантрин);
- деякі антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол, мізоластин);
- інші (цизаприд, вінкамін для в/в, бепридил, дифеманіл).

Лікарські засоби здатні знижувати рівень калію в крові

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень калію в крові (наприклад, петльові та тіазидні діуретики, розчини для промивання шлунка та проносні засоби (у високих дозах), кортикостероїди, амфотерицин В) або з препаратами, дія яких пов'язана з клінічно значущою брадикардією.

Бівалентні та тривалентні катіони

Хелатоутворюючі лікарські засоби, такі як залізо, алюміній і магній, можуть пригнічувати всмоктування моксифлоксацину. Введення препаратів, які містять у своєму складі ці катіони, одночасно або незадовго до чи після введення моксифлоксацину може зменшити рівень концентрації останнього на 25-60%. Необхідно зберігати інтервал щонайменше у 6 годин між застосуванням моксифлоксацину та лікарських засобів, які містять бівалентні чи тривалентні катіони (наприклад, антациди, що містять магній або алюміній, таблетки диданозину, сукральфат та препарати, що містять залізо або цинк).

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально в дозі 400 мг системна біодоступність препарату знижується більше ніж на 80% внаслідок вираженого пригнічення абсорбції його активної речовини. Тому одночасне застосування цих лікарських засобів не рекомендується (окрім випадків передозування, див. розділ 4.9).

Зміни міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти в поєднанні з антибактеріальними препаратами, у тому числі з фторхінолонами, макролідами, тетрациклінами, котримоксазолом та деякими цефалоспоридами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання і супутній

152
Pharmaceuticals
9

запальний процес, вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами, важко оцінити, чи спричинені зміни МНВ інфекцією, чи впливом антибактеріальних засобів. Пацієнтам, які приймають варфарин або інші антикоагулянти необхідний частіший моніторинг МНВ.

4.6 Вагітність і лактація

Вагітність

Безпека застосування моксифлоксацину під час вагітності не досліджувалась. Лікарський засіб під час вагітності слід застосовувати лише в тому випадку, якщо користь переважає ризики, а інші альтернативні методи лікування недоступні. Повідомлялось про оборотні пошкодження суглобів у дітей, які отримували лікування певними хінолонами; однак не повідомлялось про розвиток такого ефекту у плодів, які піддаються впливу препарату. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини не встановлений. Жінкам, які отримують лікування моксифлоксацином, слід дотримуватись відповідних контрацептивних заходів, щоб уникнути вагітності під час терапії.

Годування груддю

Застосування моксифлоксацину в період годування груддю протипоказане. Відомо, що моксифлоксацин, як і інші хінолони, проявляє пошкоджувальний вплив на несучі суглоби незрілих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти в грудне молоко.

Фертильність

Немає даних про вплив моксифлоксацину на фертильність людини. Дослідження на тваринах не показали жодного негативного впливу на фертильність (див. розділ. 5.3).

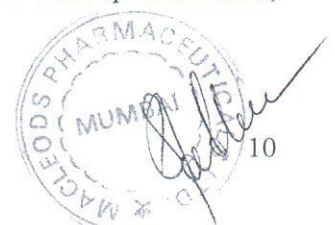
4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами

Досліджень впливу моксифлоксацину на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили.

Однак, фторхінолони, в тому числі моксифлоксацин, можуть призводити до погіршення здатності пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку ЦНС (таких як запаморочення, гостра, тимчасова втрата зору, див. розділ 4.8) або гостра короточасна втрата свідомості (непритомність, див. розділ 4.8). Пацієнтам рекомендується спостерігати за реакцією організму на моксифлоксацин, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

4.8 Побічні реакції

Побічні реакції, які базуються на основі всіх клінічних досліджень моксифлоксацину 400 мг (при пероральній та послідовній терапії) наведені нижче за частотою виникнення. Слід зазначити, що більшість наявних даних щодо безпеки моксифлоксацину були сформовані під час дослідження тривалістю менше трьох тижнів у пацієнтів із захворюваннями, відмінними від туберкульозу.



Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні моксифлоксацину, наведені нижче за системами та класами органів та за частотою виникнення. Крім нудоти та діареї, всі побічні реакції спостерігалися з частотою нижче 3%. Частота виникнення побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (не може бути оцінено з отриманих даних).

Побічні реакції наведені за частотою:

Системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії	Суперінфекції, пов'язані з резистентністю бактерій та грибів, наприклад оральний та вагінальний кандидоз			
З боку крові та лімфатичної системи		Анемія Лейкопенія Нейтропенія Тромбоцитопенія Еозинофілія крові Подовження протромбінового часу/ підвищення МНВ		Підвищення рівня протромбіну/ підвищення МНВ Агранулоцитоз
З боку імунної системи		Алергічні реакції (див. розділ 4.4)	Анафілаксія, в тому числі дуже рідкісний життєво-небезпечний шок (див. розділ 4.4) Алергічний набряк, ангіоневротичний набряк (в тому числі, набряк гортані, потенційно загрозливий життю, див. розділ 4.4).	
Метаболічні розлади та порушення		Гіперліпідемія	Гіперглікемія Гіперурикемія	Гіпоглікемія

травлення				
Розлади психіки*		Тривожність Психомоторні розлади Гіперактивність/ збудження	Емоційна нестійкість Депресія (яка у дуже рідкісних випадках потенційно досягає аутоагресивної поведінки, проявами якої є суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства, див. розділ 4.4) Галюцинації	Деперсоналізація Психотичні реакції (які потенційно призводять до аутоагресивної поведінки, яка проявляється суїцидальними ідеями/думками або спробами самогубства, див. розділ 4.4)
З боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Парестезія Дизестезія Розлади смаку (у тому числі, у дуже рідкісних випадках- втрата смаку) Сплутаність свідомості та дезорієнтація Розлади сну (переважно безсоння) Тремор Вертиго Сонливість	Гіпоестезія Розлади нюху (в тому числі, втрата нюху) Незвичні сновидіння Порушення координації (в тому числі, порушення ходи, особливо через запаморочення або вертиго) Судоми, в тому числі важкі судомні напади (див. розділ 4.4) Порушення уваги Розлади мовлення Амнезія Периферична нейропатія та полінейропатія	Гіперестезія
З боку органів зору*		Розлади зору, в тому числі двоїння та помутніння зору (особливо у зв'язку з реакціями з боку	Світлобоязнь	Тимчасова втрата зору (особливо у зв'язку з реакціями з боку



Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед), ТВ342

Частина 4 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

		ЦНС, див. розділ 4.4).		боку ЦНС, див. розділ 4.4 та 4.7) Увеїт та гостре двостороннє просвічування райдужки ока (див. розділ 4.4)
З боку органів слуху*			Шум у вухах Порушення слуху в т.ч. глухота (зазвичай оборотна)	
З боку серця	Подовження QT інтервалу у пацієнтів з гіпокаліємією (див. розділ 4.3 та 4.4)	Подовження QT інтервалу (див. розділ 4.4 Прискорене серцебиття Тахікардія Миготлива аритмія Стенокардія	Шлуночкові тахіаритмії Синкопе (тобто гостра і короткотривала втрата свідомості)	Неспецифічні аритмії Torsade de Pointes (див. Розділ 4.4) Зупинка серця (див. Розділ 4.4)
З боку судинної системи		Розширення кров'яних судин	Гіпертензія Гіпотензія	Васкуліт
Респіраторні торакальні розлади та розлади середостіння		Задишка (в тому числі астматичні стани)		
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота Бльовання Шлунково-кишкові та болі у животі Діарея	Зниження апетиту та споживання їжі Запор Диспепсія Метеоризм Гастрит Підвищення рівня амілази	Дисфагія Стоматит Антибіотик-асоційований коліт (в т.ч. псевдомембранозний коліт, який у рідкісних випадках призводить до життєво-небезпечних станів, див. розділ 4.4)	
З боку	Підвищення рівня	Пригнічення	Жовтяниця	Фульмінантний



гепатобіліарної системи	трансаміназ	функцій печінки (в тому числі підвищення рівня лактатдегідрогенази) Підвищення рівня білірубину Підвищення рівня гамма-глутаміл-трансферази Підвищення рівня лужної фосфатази в крові	Гепатит (переважно холестатичний)	гепатит, який потенційно призводить до життєво-небезпечної печінкової недостатності (в т.ч. летальних випадків, див. розділ 4.4)
З боку шкіри та слизових оболонок		Свербіж Висип Кропив'янка Сухість шкіри		Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (потенційно життєво-небезпечний, див. розділ 4.4)
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини*		Артралгія Міалгія	Тендиніт (див. розділ 4.4) М'язові судоми М'язові посмикування М'язова слабкість	Розрив сухожиль (див. розділ 4.4) Артрит М'язова ригідність Посилення симптомів міастенії гравіс (див. розділ 4.4)
З боку нирок та сечостатевої системи		Зневоднення	Пригнічення функцій нирок (в т.ч. збільшення концентрації азоту сечовини в крові та креатиніну) Ниркова недостатність (див. розділ 4.4)	
Загальні розлади та		Погане самопочуття	Набряк	



розлади, пов'язані з місцем введення*		(переважно слабкість або втома) Больові відчуття (в т. ч. біль у спині, грудях, кінцівках та області тазу) Пітливість		
---------------------------------------	--	---	--	--

*Повідомлялось про дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, які призводили до втрати дієздатності та вражали декілька систем органів та органи чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгію, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатію, пов'язану з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам'яті, сну та розладами слуху, зору, сприйняття смаків та запахів) внаслідок застосування хінолонів та фторхінолонів. У деяких випадках вищевказані реакції не були пов'язані з жодними факторами ризику (див. розділ 4.4)

Наступні побічні реакції були зафіксовані як реакції, які виникають дуже рідко внаслідок лікування іншими фторхінолонами, проте потенційно можуть виникати і під час лікування моксифлоксацином: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз, реакції фоточутливості (див. розділ 4.4).

Повідомлення про підозри на побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є дуже важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники зобов'язані повідомляти про всі підозрювані побічні реакції власнику реєстраційного посвідчення або, за наявності, через національну систему звітності.

4.9 Передозування.

Симптоми

Однократне перевищення пероральної дози до 2.8 г не призвело до будь-яких серйозних побічних реакцій.

Лікування

У разі випадкового передозування не існує специфічних запобіжних заходів. У разі передозування слід проводити симптоматичну терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу Q-T. Одночасне введення моксифлоксацину у дозі 400 мг та активованого вугілля призведе до зниження біодоступності лікарського засобу більш ніж на 80%. У разі передозування в результаті перорального прийому лікарського засобу застосування активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективною профілактикою збільшення системної дії моксифлоксацину. Близько 3% та 9% дози моксифлоксацину, як і близько 2% та 4.5% його глюкуронового метаболіту виводиться шляхом тривалого амбулаторного перитонеального діалізу та гемодіалізу, відповідно.

5. Фармакологічні властивості.

5.1 Фармакодинамічні властивості

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

Механізм дії

Моксифлоксацин має *in vitro* активність проти *M. tuberculosis*, а також проти широкого спектру грампозитивних та грамнегативних збудників. Бактерицидна дія моксифлоксацину проти *M. tuberculosis* є результатом інгібування ДНК-гірази, яка кодується *gyrA* та *gyrB* гени.

У ході клінічних досліджень рівня мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) проти ізолятів *M. tuberculosis*, для моксифлоксацину було підтверджено широкий діапазон МПК, що варіювався у межах 0.03-1 мг/л. Значення 0.5 мг/л вважається межею чутливості збудника до антибактеріального засобу. Якщо виникає резистентність до фторхінолонів, вона загалом викликана мутацією генів *gyrA*. Перехресна резистентність серед фторхінолонів є досить поширеною, проте не можна стверджувати, що вона розвивається при застосуванні всіх лікарських засобів цієї групи.

Клінічний досвід

Індивідуальний метааналіз даних 50 пацієнтів спостережних та експериментальних досліджень з 25 країн показав, що з 12 030 пацієнтів 7346 (61%) пройшли лікування успішно, у 1017 (8%) спостерігалось неефективне лікування або виникнення рецидиву, а у 1729 (14%) - летальні наслідки. У порівнянні з неефективністю лікування або рецидивом, успішне лікування було позитивно пов'язане із застосуванням лінезоліду (скоригована різниця ризику 0*15, при 95% ДІ, від 0*11 до 0*18), левофлоксацину (0*15, від 0*13 до 0*18), карбапенему (0*14, від 0*06 до 0*21), моксифлоксацину (0*11, від 0*08 до 0*14), бедахіліну (0*10, від 0*05 до 0*14) та клофазиміну (0*06, від 0*01 до 0*10). Спостерігався значний зв'язок між зниженням смертності та застосуванням лінезоліду (-0*20, від -0*23 до -0*16), левофлоксацину (-0*06, від -0*09 до -0*04), моксифлоксацину (-0*07, від -0*10 до -0*04), або бедахіліну (-0*14, від -0*19 до -0*10). Виявлено, що, хоча висновки обмежені спостережним характером даних, результати лікування мультирезистентного туберкульозу були значно кращими при застосуванні фторхінолонів пізнього покоління, таких як моксифлоксацин, а також при застосуванні лінезоліду, бедахіліну, клофазиміну, і карбапенемі.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг таблеток, що диспергуються
Показники всмоктування моксифлоксацину (у формі гідрохлориду) 100 мг після застосування однієї таблетки здоровим добровольцям натще наведені нижче:

Фармакокінетична змінна	Середнє значення ($\pm$ стандартне відхилення)
Максимальна концентрація (C_{max})	2.982 $\pm$ 0.777 мкг/мл
Площа під фармацевтичною кривою, що описує залежність "концентрація-час" ($AUC_{0-\infty}$), значення ступеня абсорбції	32.14 $\pm$ 5.272 мкг* год/мл
Час досягнення максимальної концентрації (t_{max})	1.16 $\pm$ 0.74 год



Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ342

Частина 4 WHO PAR
(Звіт BOO3 з оцінки препарату)

Травень 2019

Фармакокінетика моксифлоксацину

Моксифлоксацин		
Абсорбція		
Абсолютна біодоступність	91%	
Пероральна біодоступність	Швидке і майже повне всмоктування після перорального прийому	
Вплив їжі	Супутнє вживання їжі не впливає на всмоктування (їжа з високим вмістом жиру)	
Розподіл		
Загальний	Швидкий розподіл у позасудинному просторі У стаціонарному стані протягом 3 днів (при застосуванні 400 мг один раз на добу)	
Обсяг розподілу в стаціонарному стані (середнє значення)	Близько 2 л/кг	
Зв'язування з білками плазми	Приблизно 40-42%, незалежно від концентрації препарату. Здебільшого зв'язування з альбуміном сироватки крові	
Тканина	Концентрація	Місцевий рівень — 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 епітеліальної вистілки	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
*в/в застосування одноразової дози 400 мг. ¹ 10 год після введення. ² Вільна концентрація. ³ Від 3 до 36 год після введення дози. ⁴ Наприкінці інфузії.		
Метаболізм	Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази: 52% пероральної дози у вигляді кон'югації глюкуроніду та сульфату	
Активні метаболіти	Немає	



Виведення	
Період напіввиведення	Близько 12 годин
Середній загальний кліренс (Cl/F)	Після введення дози 400 мг становить 179-246 мл/хв Нирковий кліренс — приблизно 24–53 мл/хв, що свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок
% виведення із сечею	Близько 19% — активна речовина в незміненому вигляді Близько 2,5% — у вигляді метаболіту - сульфату Близько 14% — у вигляді метаболіту – глюкуроніду
% виведення із калом	Близько 25% — активна речовина в незміненому вигляді Близько 36% — у вигляді метаболіту – сульфату Відсутність виведення у вигляді метаболіту – глюкуроніду
Фармакокінетична лінійність	Фармакокінетична лінійність становила 50-1200 мг після введення разової дози величиною до 600 мг один раз на добу протягом 10 днів.
Лікарська взаємодія	
Ферменти, які приймають участь в обміні речовин	Не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними в біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450 Ознак окиснювального метаболізму немає

Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

У здорових добровольців з 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 з порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну >20 мл/хв/1,73 м²). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) підвищується до показника 2,5 (у пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв/1,73 м²).

Порушення функції печінки

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів з печінковою недостатністю (клас А, В за класифікацією Чайлда — П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою дією M1 у плазмі крові, тоді як дія вихідної лікарської речовини була порівнянною з такою у здорових добровольців.

5.3 Доклінічні дані безпеки

Результати досліджень на тваринах вказують на вплив моксифлоксацину на кровотворну систему (незначне зменшення кількості еритроцитів і тромбоцитів) у щурів та мавп. Під час дослідження моксифлоксацину, як і інших хінолонів, спостерігалась гепатотоксичність (підвищення рівнів печінкових ферментів та вакуольна дистрофія) у щурів, мавп та собак. У мавп було зафіксовано токсичний вплив на ЦНС (судоми). Ці ефекти спостерігалися лише внаслідок лікування високими дозами моксифлоксацину або після тривалого лікування.

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD. (MUMBAI) INDIA
18

Під час досліджень *in vitro* з використанням бактерій або ссавців моксифлоксацин, як і інші хінолони, показав генотоксичність. Оскільки ці ефекти можна пояснити взаємодією з гіразою бактерій та у вищих контрентраціях - взаємодією з топоізомеразою II в клітинах ссавців, можна припустити порогову концентрацію генотоксичності. Результати досліджень *in vivo* не вказують на прояви генотоксичності, не зважаючи на застосування дуже високих доз моксифлоксацину. Таким чином, може бути забезпечена достатня межа безпеки терапевтичних доз лікарського засобу для людини. Результати досліджень на щурах не вказують на канцерогенність моксифлоксацину.

У ході комплексних досліджень *in vitro* та *in vivo* було доведено, що моксифлоксацин не має фототоксичного та фотогенотоксичного впливу. Проте інші хінолони проявляли таку дію за тих самих умов.

У високих дозах моксифлоксацин є інгібітором швидкого компоненту серцевого калієвого струму затриманого випрямлення і, таким чином, може викликати подовження інтервалу QT. Токсикологічні дослідження, проведені на собаках із застосуванням пероральних доз 90 мг/кг, що призводять до концентрації в плазмі 16 мг / л, спричиняли подовження QT, але не викликали аритмії. Тільки після кумулятивного внутрішньовенного введення дуже високих доз, понад 50-кратної дози для людини (> 300 мг/кг), що призводить до концентрації в плазмі крові ≥ 200 мг/л (у 40 разів вище терапевтичного рівня), спостерігався розвиток оборотної шлуночкові аритмії.

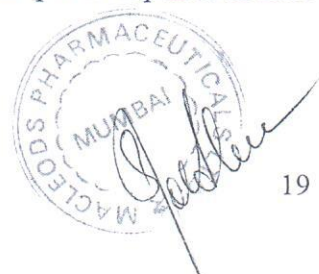
Відомо, що хінолони викликають ураження хрящової тканини основних рухливих суглобів у незрілих тварин. Найнижча пероральна доза моксифлоксацину, що призводить до токсичного впливу на суглоби незрілих собак, була в чотири рази вищою за максимальну рекомендовану терапевтичну дозу 400 мг (при 50 кг маси тіла), базуючись на співвідношенні мг/кг, при концентрації в плазмі в два-три рази вище, ніж при максимальній терапевтичній дозі.

Результати досліджень на щурах та мавпах (повторне введення доз впродовж періоду до 6 місяців) не вказують на ризик розвитку токсичного впливу на органи зору. Високі пероральні дози (≥ 60 мг/кг), що призводять до концентрації в плазмі ≥ 20 мг/л, викликали у собак зміни електроретинограми, а в окремих випадках - атрофію сітківки ока.

Репродуктивні дослідження, проведені на щурах, кроликах та мавпах, свідчать про здатність моксифлоксацину проникати у плаценту. Під час дослідження на щурах (перорально та внутрішньовенно) та мавпах (перорально) не було виявлено доказів тератогенного впливу та негативного впливу на фертильність внаслідок застосування моксифлоксацину. Спостерігалась дещо підвищена частота хребтових та реберних деформацій у плодів кроликів, але лише у дозі (20 мг/кг в/в), яка була дуже токсичною для матері. Спостерігалось також зростання частоти викидів у мавп та кроликів при досягненні терапевтичних для людини концентрацій у плазмі. У щурів спостерігалось зменшення ваги плода, зростання кількості випадків переривання вагітності, зростання тривалості вагітності та підвищення спонтанної активності деякої частини потомства і чоловічої, і жіночої статі. Ці ефекти виникали при введенні доз, які у 63 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу, виходячи з урахування співвідношення мг/кг, концентрація лікарського засобу в плазмі при цьому була на рівні терапевтичної дози для людини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин



Моксифлоксацин (у формі гідрохлориду) таблетки, що диспергуються 100 мг (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед), ТВ342

Частина 4 WHO PAR
(Звіт BOO3 з оцінки препарату)

Травень 2019

Етицелюлоза, метакрилатний сополімер, триетилцитрат, маніт, целюлоза мікрокристалічна, сукралоза, натрію хлорид, кросповідон, аспартам, магнію стеарат, ароматизатор лимон та ароматизатор м'ята.

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

24 місяці

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

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

6.5 Тип та вміст упаковки

По 10 таблеток у блістері Alu-Alucold. По 10 блістерів у картонній упаковці, що містить листок-вкладиш для пацієнта.

6.6 Інструкція по застосуванню, поводженню та утилізації

Особливих вимог немає.

Будь-який невикористаний продукт чи відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед
304, Атланта Аркаде, Марол Чарч Род,
Андхері (Іст),
400059/ Мумбай
Індія
Телефон: +91-22-66762800
Факс: +91-22-2821 6599
e-mail sjadhav@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ342

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ ПОДОВЖЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

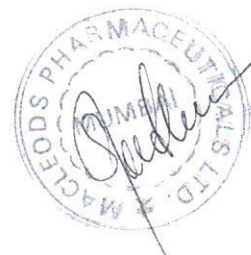
18 грудня 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Травень 2019

ПОСИЛАННЯ

Цей документ базується на інформації, доступній у таких джерелах:



Загальні:

Коротка характеристика лікарського засобу на Avelox®. Доступно за посиланням :
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11841>

Інструкція з застосування лікарського засобу Avelox® для США.

Доступно за посиланням :

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

Керівні принципи щодо лікування туберкульозу, резистентного до лікарських засобів, оновлено у 2014 році. Доступно за посиланням:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1

Хінолони та Фторхінолони Ст. 31; Поправки до відповідних розділів наступних документів: короткі характеристики лікарських засобів та листки-вкладиші, 2018.

Доступно за посиланням:

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

Розділ 4.2:

Вказівки ВООЗ щодо лікування туберкульозу:

<https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>

Розділ 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

Розділ 4.8:

Ball P et al. ClinTher 2004; 26: 940 – 950

Розділ 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

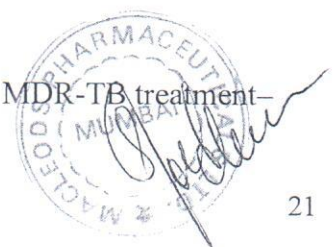
Gumbo T Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1484-1491

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.



Моксифлоксацин (у формі
гідрохлориду) таблетки, що
диспергуються 100 мг
(Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед),
ТВ342

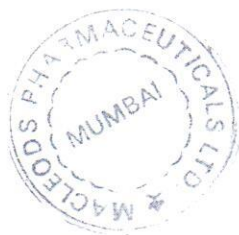
Частина 4 WHOPAR
(Звіт ВООЗ з оцінки препарату)

Травень 2019

Lancet 2018;392:821-834.

Всі посилання були доступні 22 Травня 2019 року.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на офіційному сайті ВООЗ:
<https://extranet.who.int/prequal/>.



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. K. Kulkarni".