

**ЗАТВЕРДЖЕНО**Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України21.09.2021 № 1990

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18893/02/21

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або уповноваженим ним представником, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, засвідчений підписом Заявника або уповноваженого ним представника

Заявник, країна:**МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія  
MICRO LABS LIMITED, India**Виробник, країна:**МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія  
MICRO LABS LIMITED, India**

**Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг  
Moxifloxacin 100 mg Dispersible Tablets**

таблетки, що диспергуються, по 100 мг №100 (10x10) у блістерах



## РЕКОМЕНДОВАНО WHO-PQ

### КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

*Ця коротка характеристика лікарського засобу фокусується на його застосуванні у рамках прекваліфікації ВООЗ. Рекомендації із застосування базуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації суворих регуляторних органів (термін, що підлягає перегляду).*

*Цей препарат може отримувати дозвіл на додаткове або інше застосування від національних регуляторних органів.*



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

## 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[ТВ349 торгова назва]\* (Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг)

## 2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

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

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

## 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки

Таблетки від світло-жовтого до жовтого кольору, круглі, плоскі, зі скошеним краєм, без покриття з глибокою рисою з одного боку і злегка опуклі, з тисненням "М" над «100» на іншому боці.

Таблетку можна розділити на рівні дози.

## 4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 4.1 Терапевтичні показання

Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг показаний у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.

Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг показаний лише як антимікобактеріальний препарат другої лінії, коли антимікобактеріальні препарати першої лінії не підходять через резистентність або непереносимість.

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

*Цей продукт призначений для лікування дітей. Тим не менше, включена інформація про ризики щодо застосування у дорослих (наприклад, при вагітності та годуванні груддю); це забезпечує доступ до повної інформації.*

### 4.2 Спосіб застосування та дози

Дозування

Діти вагою до 30 кг і віком до 15 років:

Рекомендована добова доза для дітей є від 10 до 15 мг /кг маси тіла.

*Добове дозування Моксифлоксацин таблеток по 100 мг відповідно до вагових діапазонів (кількість таблеток, що диспергуються)*

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

Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг не рекомендується дітям вагою до 5 кг.

\*Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність, що покладена на національний орган з регулювання лікарських засобів.



Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг не рекомендується дітям і підліткам вагою понад 30 кг і віком від 15 років, які можуть приймати моксифлоксацин таблетки по 400 мг.

#### *Порушення функції нирок*

Корекція дози не потрібна пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам, які перебувають на хронічному діалізі, включаючи гемодіаліз та постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (див. розділ 5.2).

#### *Порушення функції печінки*

Коригування дозування не потрібно при печінковій недостатності.

#### *Люди похилого віку*

У людей похилого віку не потрібно коригувати дозування.

#### *Пропущена доза та блювання після введення дози*

Важливо, щоб пацієнт вживав ліки регулярно за призначенням. Пропущені дози можуть збільшити ризик стійкості до моксифлоксацину та знизити його ефективність.

Пацієнт повинен прийняти пропущену дозу, якщо це сталося менше 12 годин тому. Якщо з моменту бажаного прийому дози минуло більше ніж 12 годин, пацієнт повинен пропустити цю дозу та прийняти наступну заплановану дозу у звичайний час. Пацієнт не повинен приймати подвійну дозу.

Якщо пацієнт виблював Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг протягом 1 години після прийому, потрібно прийняти додаткову дозу. Якщо блювота виникає більше ніж через годину після прийому дози, пацієнту не потрібно приймати додаткову дозу, і він може прийняти наступну дозу, як зазвичай, коли це необхідно.

### **Спосіб застосування**

Оральне застосування.

Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг можна приймати під час їжі або між її прийомами.

#### *Пацієнти вагою 7 кг і більше:*

Необхідну кількість Моксифлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг слід розвести приблизно в 10 мл питної води і проковтнути всю суміш. Суміш (таблетки, розведені у воді) слід використати протягом 10 хвилин. Потім слід негайно спожити додатковий обсяг води.

#### *Пацієнти вагою 5-6 кг:*

Для введення правильної дози необхідний оральний шприц на 10 мл з маркуванням по 1 мл. Одну таблетку Моксифлоксацин по 100 мг слід розвести рівно в 10 мл питної води і ретельно перемішати. 8 мл суміші слід набрати в шприц і ввести дитині.

### **4.3 Протипоказання**

Моксифлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг протипоказаний:

- Пацієнтам з підвищеною чутливістю до моксифлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин, що наведені у розділі 6.1.
- Пацієнтам із захворюваннями сухожиль, пов'язаними з лікуванням хінолонами в анамнезі



- Пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми
- У зв'язку зі змінами в електрофізіології серця, підтвердженими як доклінічними дослідженнями, так і у людей, у вигляді подовження інтервалу QT, моксифлоксацин протипоказано пацієнтам з:
- вродженим або діагностованим набутим подовженням інтервалу QT;
  - порушеннями електролітного балансу, зокрема при нескоригованій гіпокаліємії;
  - клінічно значущою брадикардією;
  - клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка;
  - симптоматичними аритміями в анамнезі.

#### 4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи

Слід уникати застосування моксифлоксацину пацієнтам із серйозними побічними реакціями в анамнезі після застосування лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ 4.8). Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином слід починати тільки за відсутності альтернативної терапії та після ретельної оцінки співвідношення переваги/ризик (див. також розділ 4.3).

##### Подовження інтервалу QTc та клінічні умови, за яких можливе подовження інтервалу QTc

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QT на електрокардіограмі. Аналіз результатів ЕКГ, отриманих у рамках програми клінічних досліджень, показав, що подовження інтервалу QTc при застосуванні моксифлоксацину становило  $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$ , 1,4 % порівняно з вихідним рівнем. Оскільки у жінок відзначається довший інтервал QT порівняно з чоловіками, вони можуть виявитися більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QT. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до асоційованого з препаратом впливу на інтервал QT.

Інші препарати, що подовжують інтервал QT (див. також розділ 4.5), слід застосовувати лише у випадках суворої необхідності та обережно пацієнтам, які отримують моксифлоксацин. Слід уникати терапії високими дозами моксифлоксацину. Слід ретельно контролювати ЕКГ та рівень калію в сироватці крові.

Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, слід з обережністю застосовувати препарати, що можуть призвести до зниження рівня калію (див. розділи 4.3 і 4.5).

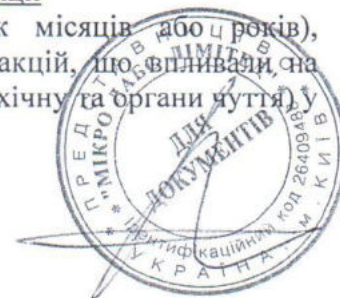
Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають ліки, що можуть викликати клінічно значущу брадикардію (див. також розділ 4.3).

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам з триваючими проаритмогенними станами (особливо жінкам та пацієнтам літнього віку), такими як гостра міокардіальна ішемія або подовження інтервалу QT, оскільки це може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (torsade de pointes), і зупинки серця (див. розділ 4.3). Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватись із підвищенням концентрації препарату. Тому не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Якщо під час лікування препаратом виникають симптоми аритмії, слід припинити лікування та зробити ЕКГ.

##### Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалих (впродовж місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму (скелетно-м'язову, нервову, психічну та органи чуття).



пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку пацієнта та існуючих факторів ризику. Слід негайно припинити застосування моксифлоксацину при розвитку перших симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря.

#### Підвищена чутливість/алергічні реакції

Повідомлялося про випадки розвитку гіперчутливості та алергічних реакцій після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. Анафілактичні реакції можуть набувати форми небезпечного для життя шоку навіть після першого застосування препарату. У таких випадках необхідно припинити застосування моксифлоксацину та почати відповідну терапію (наприклад протишокову).

#### Тяжкі порушення функції печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що може призводити до розвитку печінкової недостатності (включаючи летальні випадки) (див. розділ 4.8). У разі виникнення симптомів фульмінантного гепатиту, таких як астенія, що швидко розвивається та супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем перед продовженням лікування.

При появі ознак порушення функції печінки необхідно провести дослідження функції печінки.

#### Тяжкі бульозні шкірні реакції

Під час застосування моксифлоксацину повідомлялося про випадки бульозних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). При появі реакцій на шкірі та/або слизових оболонках пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря, перш ніж продовжувати лікування.

#### Пацієнти, схильні до розвитку судом

Відомо, що хінолони можуть викликати судом. Слід з обережністю призначати їх пацієнтам, які мають порушення з боку ЦНС або інші фактори ризику, що можуть провокувати виникнення судом або знижувати судомний поріг. При появі судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

#### Периферична невропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпестезій, дизестезій або слабкості. Пацієнтам, які застосовують моксифлоксацин, рекомендується повідомляти лікаря у разі розвитку в них таких симптомів нейропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, для попередження розвитку потенційно необоротних станів.

#### Реакції з боку психіки

Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування фторхінолонів, включаючи моксифлоксацин. У рідкісних випадках депресія чи психічні реакції прогресували до розвитку суїцидальних думок і таких проявів самоагресії, як спроби самогубства. Якщо у пацієнта розвиваються такі реакції, лікування моксифлоксацином слід припинити та вжити відповідних заходів. Необхідно дотримуватися обережності, призначаючи моксифлоксацин пацієнтам з психічними захворюваннями або наявністю таких в анамнезі.

#### Діарея, асоційована із застосуванням антибіотиків, включаючи коліт

Випадки діареї, асоційованої із застосуванням антибіотиків (ААД), та коліту, асоційованого із застосуванням антибіотиків (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт та діарею



асоційовану з *Clostridium difficile*, спостерігалися у зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину. Ступінь прояву цих явищ може коливатися від діареї легкого ступеня до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати ймовірність такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину розвивається тяжка діарея. При підозрюваній або підтвердженій ААД або ААК лікування із застосуванням протимікробних засобів, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи. Крім цього, необхідно вжити відповідних заходів, спрямованих на контроль інфекції, з метою зниження ризику її передачі. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка діарея, протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

#### Пацієнти, хворі на myasthenia gravis

Моксифлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з myasthenia gravis, оскільки її симптоми можуть посилюватися.

#### Запалення, розрив сухожиль

Запалення та розрив сухожиль (особливо ахіллового сухожилля), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування хінолонами, включаючи моксифлоксацин, та фторхінолонами навіть протягом перших 48 годин від початку лікування. Повідомляли також, що такі випадки спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, та фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку запалення та розриву сухожиль, зокрема у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів, яким проводили трансплантацію органів та пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (болю, набряку або запалення) пацієнтам слід припинити лікування моксифлоксацином, забезпечити спокій уражених(-им) кінцівок(-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад іммобілізація). Не рекомендується одночасне застосування кортикостероїдів при появі симптомів тендинопатії.

#### Аневризма аорти та розшарування аорти.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик виникнення аневризми аорти та розшарування у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби групи фторхінолонів, особливо в осіб літнього віку. Тому пацієнтам з наявною історією хвороби аневризми в сім'ї або з аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти в минулому, або наявністю інших факторів ризику чи умов, що сприяють появі аневризми аорти та розшарування (наприклад, синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса, артеріт Такаясу, гігантоклітинний артеріт, синдром Бехету, гіпертонія, діагностований атеросклероз) препарати групи фторхінолонів слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі-ризиків та після розгляду інших альтернативних варіантів лікування. У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в груднині або в спині, пацієнтові необхідно негайно звернутися до лікаря.

#### Пацієнти з розладами функції нирок

Слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами функцій нирок, якщо вони не можуть забезпечити прийом достатньої кількості рідини, тому що зневоднення підвищує ризик виникнення ниркової недостатності.

#### Порушення зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на органи зору, слід негайно звернутися до офтальмолога.



#### Дисглікемія

Як і при застосуванні інших фторхінолонів, при застосуванні моксифлоксацину спостерігалися відхилення рівнів глюкози в крові, включно гіпоглікемія та гіперглікемія. Дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку з діабетом, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами (наприклад сульфонілсечовина) або інсуліном. У пацієнтів з діабетом рекомендоване ретельне спостереження рівня глюкози в крові.

#### Запобігання реакціям фоточутливості

При застосуванні хінолонів у пацієнтів відзначаються реакції фоточутливості. Проте дослідження показали, що моксифлоксацин відрізняється нижчим ризиком виникнення фоточутливості. Незважаючи на це, слід рекомендувати пацієнтам уникати як ультрафіолетового опромінення, так і тривалої та/або інтенсивної дії сонячного світла під час лікування моксифлоксацином.

#### Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в родинному або особистому анамнезі під час лікування хінолонами мають схильність до гемолітичних реакцій. Тому таким пацієнтам слід з обережністю застосувати моксифлоксацин.

#### Педіатрична популяція

Через несприятливий вплив на хрящі у неповнолітніх тварин (див. розділ 5.3) та обмежену документацію щодо безпеки, моксифлоксацин слід застосовувати дітям та підліткам з інфекцією *M. Tuberculosis*, лише якщо вважається, що користь перевищує ризик та немає альтернативних методів лікування.

#### Пацієнти з існуючими порушеннями функції печінки

Немає рекомендацій коригувати дозування при печінковій недостатності легкої, середньої або важкої тяжкості. Однак деякі зміни в метаболізмі моксифлоксацину спостерігались у пацієнтів з печінковою недостатністю. Тому моксифлоксацин таким пацієнтам слід застосовувати з обережністю.

#### Допоміжні речовини

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

### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.**

#### Взаємодії, опосередковані цитохромом P450

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

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

#### Рифампіцин





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

#### Рифапентин

При одночасному застосуванні з багаторазовими дозами рифапентину AUC моксифлоксацину знижувалася на 17%. Клінічні наслідки цього невідомі, і не рекомендується коригувати дозу при одночасному застосуванні.

#### Рифабутин

Немає даних про вплив одночасного прийому моксифлоксацину та рифабутину.

#### Засоби, які можуть спричинити подовження інтервалу QT

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT. Вказана взаємодія може призвести до збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (torsade de pointes). Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане (див. також розділ 4.4):

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

#### Засоби, що можуть знижувати рівень калію

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні моксифлоксацину з засобами, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тіазидні діуретики, проносні у високих дозах, кортикостероїди, амфотерицин В) та із засобами, дія яких пов'язана з клінічно значущою брадикардією.

#### Двовалентні або тривалентні катіони

Хелатні елементи, такі як залізо, алюміній та магній, можуть пригнічувати всмоктування моксифлоксацину. Одночасне або близьке за часом до прийому моксифлоксацину введення препаратів, що містять ці катіони, може зменшити дію моксифлоксацину на 25-60%. Між введенням препаратів, що містять двовалентні або тривалентні катіони (наприклад, антациди, що містять магній або алюміній, таблетки диданозину, сукральфат та засоби, що містять залізо або цинк), та введенням моксифлоксацину повинен бути інтервал не менше 6 годин.

При одночасному пероральному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину у дозі 400 мг його системна біодоступність знижується більш ніж на 80 % внаслідок пригнічення абсорбції. У зв'язку з цим одночасне застосування цих засобів не рекомендується (за винятком випадків передозування, див. розділ 4.9).

#### Зміна значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)

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



стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, що саме спричиняє відхилення показника МНВ – інфекція чи антибіотикотерапія. Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ у пацієнтів на варфарині або будь-якому іншому антикоагулянті.

#### 4.6 Фертильність, вагітність та грудне годування

##### Вагітність

Безпека моксифлоксацину при вагітності людини не досліджувалась. Моксифлоксацин можна застосовувати під час вагітності лише в тому випадку, якщо користь вважається більшою за ризик, і альтернативних методів лікування немає. Оборотної ураження суглобів описані у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами; однак не повідомлялося, що цей ефект спостерігається на плодах. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Потенційний ризик для людини невідомий. Слід уникати вагітності у жінок, які отримують моксифлоксацин, шляхом застосування адекватних заходів контрацепції.

##### Годування груддю

У період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказано. Моксифлоксацин, як і інші хінолони, як показано, спричиняє ураження хрящів суглобів молодих тварин. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко.

##### Фертильність

Спеціальних досліджень моксифлоксацину на людях для оцінки впливу на фертильність не проводилось. Дослідження на тваринах не виявили впливу на фертильність (див. розділ 5.3).

#### 4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть призводити до погіршення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку центральної нервової системи (таких як сонливість; гостра тимчасова втрата зору (див. розділ 4.8) або гостра короткотривала втрата свідомості (синкопе, див. розділ 4.8). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

#### 4.8 Побічні реакції

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень після застосування моксифлоксацину в дозі 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), класифіковані за частотою. Слід зазначити, що більшість доступних даних про безпеку моксифлоксацину було отримано у пацієнтів із захворюваннями, відмінними від туберкульозу, під час досліджень тривалістю менше трьох тижнів.

Побічні реакції, як мінімум пов'язані з лікуванням моксифлоксацином, перелічені нижче за системами організму, класом органів та частотою.

Усі побічні реакції спостерігалися з частотою менше 3 %, за винятком нудоти та діареї. Частоти визначалися як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними).

#### Частота побічних реакцій

Класифікація за органами і системами	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекційні ускладнення	Суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної чи грибової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидоз			
З боку кровоносної та лімфатичної систем		Анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу / збільшення МНВ		Підвищення рівня протромбіну / зменшення МНВ, агранулоцитоз
З боку імунної системи		Алергічні реакції (див. розділ 4.4)	Анафілаксія, включаючи дуже рідкісні випадки шоку (що загрожує життю, див. розділ 4.4), алергічний набряк / ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю) (див. розділ 4.4)	
Порушення метаболізму та харчування		Гіперліпідемія	Гіперглікемія, гіперурикемія	Гіпоглікемія



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

Психічні розлади*		Реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження	Лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства (див. розділ 4.4), галюцинації	Деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї / думки або спроби самогубства (див. розділ 4.4)
З боку нервової системи*	Головний біль, запаморочення	Парестезії / дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість	Гіпестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго) Судомні напади з різними клінічними проявами (у тому числі <i>grand mal</i> (див. розділ 4.4), порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія	Гіперестезія
З боку органів зору*		Порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС (див. розділ 4.4))	Фотофобія	Транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС (див. розділи 4.4 та 4.7)) Увеїт та білатеральна гостра трансліюмінація райдужки (див. розділ 4.4)
З боку органів слуху та лабіринту*			Дзвін у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну)	
Розлади з боку серця	Подовження QT-інтервалу у хворих із	Подовження QT-інтервалу (див. розділ 4.4),	Шлуночкові тахіаритмії, синкопе (тобто гостра	Неспецифічні аритмії «спиретна»



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

	гіпокаліємією (див. розділ 4.3 та 4.4)	посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія	короткочасна втрата свідомості)	шлуночкова тахікардія ( <i>torsade de pointes</i> (див. розділ 4.4), зупинка серця (див. розділ 4.4)
<b>З боку судинної системи</b>		Вазодилатація	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Васкуліт
<b>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>		Задишка (включаючи астматичний стан)		
<b>З боку травного тракту</b>	Нудота, блювання, біль в животі, діарея	Зниження апетиту та зменшення живання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази	Дисфагія, стоматит, асоційований із застосуванням антибіотика коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями (див. розділ 4.4)	
<b>Гепато- біліарні порушення</b>	Підвищення рівня трансаміназ	Порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ, підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП, підвищення рівня лужної фосфатази в крові	Жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний)	Фульмінантний гепатит, що потенційно може привести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у т.ч. з летальним наслідком (див. розділ 4.4)
<b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b>		Свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри		Бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю (див.



				розділ 4.4)
З боку опорно-рухової системи*		Артралгія, міалгія	Тендиніт (див. розділ 4.4), посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість	Розрив сухожилів (див. розділ 4.4), артрити, ригідність м'язів, загострення симптомів <i>myasthenia gravis</i> (див. розділ 4.4)
З боку нирок та сечовидільного тракту		Дегідратація	Порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність (див. розділ 4.4)	
Загальні розлади і стани у місці введення*		Загальна слабкість (в основному астенія чи втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість у проекції малого таза), гіпергідроз	Набряк	

\*Повідомлялося про рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні, іноді декілька систем організму та органів чуття (включаючи такі реакції, як запалення сухожилків, розрив сухожилків, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатія, пов'язана із парестезією, депресія, втомлюваність, порушення пам'яті, розлади сну та порушення слуху, зору, смаку та нюху), у пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, незалежно від існуючих факторів ризику (див. розділ 4.4).

У рідкісних випадках після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано такі побічні реакції, які могли б, можливо, також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: підвищення внутрішньочерепного тиску (включаючи ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз, реакції фотосенсибілізації (див. розділ 4.4).

Надання повідомлень про підозрювані побічні реакції на зареєстрований лікарський засіб є дуже важливим. Це дає змогу відстежувати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції на препарат згідно чинного законодавства.

#### 4.9 Передозування

##### Симптоми



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

#### Лікування

У разі випадкового передозування не рекомендовано жодних специфічних заходів. У разі передозування слід проводити загальну симптоматичну підтримуючу терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу QT. Одночасне застосування активованого вугілля з дозою моксифлоксацину 400 мг перорально призведе до скорочення системної доступності лікарського засобу більше ніж на 80 %. У разі передозування в результаті перорального прийому лікарського засобу застосування активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективним для запобігання збільшенню системної дії моксифлоксацину. Близько 3% та 9% дози моксифлоксацину, а також близько 2% та 4,5% його глюкуронізованого метаболіту видаляються шляхом постійного амбулаторного перитонеального діалізу та гемодіалізу відповідно.

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТХ: J01M A14

#### Механізм дії

*In vitro* моксифлоксацин ефективний щодо *M. Tuberculosis*, як і щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Бактерицидна дія моксифлоксацину на *M. Tuberculosis* спричинена інгібуванням обох типів ДНК-гірази, кодованої генами *gyrA* та *gyrB*.

Різні дослідники повідомляли про розподіл МІК дикого типу моксифлоксацину для клінічних ізолятів *M. tuberculosis* в межах 0,03-1 мг/л. 0,5 мг/л розглядається як граничний показник чутливості. Коли виникає резистентність до фторхінолонів, це, як правило, спричинене мутаціями в *gyrA*. Перехресна резистентність серед препаратів фторхінолонів є поширеною, хоча й не універсальною

#### Клінічна ефективність

Мета-аналіз даних окремих пацієнтів із 50 спостережних та експериментальних досліджень з 25 країн показав, що з 12030 пацієнтів 7346 (61%) мали успіх у лікуванні, 1017 (8%) мали відмову або рецидив, а 1729 (14%) померли. Порівняно з невдачею або рецидивом, успіх лікування був позитивно пов'язаний із застосуванням лінезоліду (скоригована різниця ризику 0-15, 95% ДІ 0-11 до 0-18), левофлоксацину (0-15, 0-13 до 0-18), карбапенемів (0-14, 0-0,06 до 0,21), моксифлоксацину (0-11, 0-0,08 до 0,14), бедаквіліну (0-10, 0-0,05 до 0,04) та клофазиміну (0-06, 0-01 до 0-10). Існував значний зв'язок між зниженою смертністю та використанням лінезоліду (-0-20, -0-23 до -0-16), левофлоксацину (-0-06, -0-09 до -0-04), моксифлоксацину (- 0,07, -0-10 до -0,04), або бедаквіліну (-0-14, -0-19 до -0-10). Було підсумовано, що, хоча висновки обмежені спостережливим характером даних, результати лікування мультирезистентного туберкульозу були значно кращими при застосуванні фторхінолонів пізнішого покоління, таких як моксифлоксацин, а також при застосуванні лінезоліду, бедаквіліну, клофазиміну і карбапенемів.

### 5.2 Фармакокінетичні властивості



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

### Фармакокінетика моксифлоксацину

Моксифлоксацин		
<b>Поглинання</b>		
Абсолютна біодоступність	91%	
Пероральна біодоступність	Швидке та майже повне всмоктування після прийому всередину	
Харчовий вплив	На всмоктування не впливає одночасний прийом їжі (їжа з високим вмістом жиру)	
<b>Розподіл</b>		
Загальний	Швидкий розподіл у позасудинних просторах Стабільний стан протягом 3 днів (із режимом прийому 400 мг один раз на день)	
Об'єм розподілу (середній)	Приблизно 2 л / кг	
Зв'язування з білками плазми крові	Приблизно 40-42%, незалежно від концентрації препарату. В основному зв'язаний із сироватковим альбуміном	
<b>Тканина</b>	<b>Концентрація</b>	<b>Співвідношення до плазми</b>
Плазма	3.1 мг/л	-
Слина	3.6 мг/л	0.75 – 1.3
Рідина у пухирях	1.6 <sup>1</sup> мг/л	1.7 <sup>1</sup>
Слизова бронхів	5.4 мг/кг	1.7 – 2.1
Альвеолярні макрофаги	56.7 мг/кг	18.6 – 70.0
Епітеліальна вистилочна рідина	20.7 мг/л	5 - 7
Верхньощелепна пазуха	7.5 мг/кг	2.0
Етмоїдальна пазуха	8.2 мг/кг	2.1
Поліпи носа	9.1 мг/кг	2.6
Інтерстиціальна рідина	1.0 <sup>2</sup> мг/л	0.8 – 1.4 <sup>2,3</sup>
Жіночі статеві шляхи*	10.2 <sup>4</sup> мг/кг	1.72 <sup>4</sup>
*внутрішньовенне введення одноразової дози 400 мг		
<sup>1</sup> Через 10 год після введення		
<sup>2</sup> незв'язана концентрація		
<sup>3</sup> від 3 год до 36 год після введення дози		
<sup>4</sup> в кінці інфузії		
<b>Метаболізм</b>		
	Біотрансформація фаза II: 52% пероральної дози у вигляді кон'югації глюкуроніду та сульфату	
Активний метаболіт(и)	Немає	
<b>Виведення</b>		
Термін напіввиведення	Приблизно 12 годин	
Середній системний кліренс (Cl / F)	Від 179 до 246 мл / хв (після прийому дози 400 мг) Нирковий кліренс близько 24 - 53 мл / хв, що передбачає часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок	
% дози, що виводиться з сечею	Приблизно 19% для незміненого препарату Приблизно 2,5% для сульфат-метаболіту Приблизно 14% для глюкуроніду-метаболіту	
% дози, що виводиться з фекаліями	Приблизно 25% незміненого препарату Приблизно 36% для сульфат-метаболіту	





Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Березень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

	Глюкуронід-метаболіт не відновлюється
<b>Фармакокінетична лінійність</b>	Лінійний в діапазоні 50 - 1200 мг після одноразового прийому та до 600 мг після прийому один раз на добу протягом 10 днів.
<b>Взаємодії з іншими лікарськими засобами</b>	
Метаболізуючі ферменти	Відсутність взаємодії з лікарськими засобами, що проходять біотрансформацію фази I із залученням ферментів цитохрому P450 Жодних ознак окисного метаболізму

#### Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла

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

#### Ниркова недостатність.

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну > 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується до показника 2,5 (у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Порушення функції печінки.

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

Характеристики всмоктування Моксифлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг визначали у здорових добровольців наступним чином:

#### Моксифлоксацин

Характеристики	Середнє арифметичне ± Стандартне відхилення
Максимальна концентрація (C <sub>max</sub> )	3.22 ± 0.74 мкг/мл
Площа під кривою (AUC <sub>0-inf</sub> ) як міра ступеня поглинання	30.8 ± 5.2 мкг.год/мл
Час досягнення максимальної концентрації (t <sub>max</sub> )	0.92 (0.33-2.67) год <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Медіана (діапазон)

### 5.3 Доклінічні дані з безпеки

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

Моксифлоксацин, як і інші хінолони, показав генотоксичність під час тестів *in vitro* з бактеріями або клітинами ссавців. Оскільки вказаний ефект пояснюється взаємодією з бактеріальною гіразою та в разі вищої концентрації – взаємодією з топоізомеразою II у



клітинах ссавців, можна припустити наявність порогової концентрації для генотоксичності. Під час тестів *in vivo* не було виявлено ознак генотоксичності, незважаючи на застосування високих доз моксифлоксацину. Таким чином, препарат показав достатній потенціал безпеки для людини при застосуванні в терапевтичній дозі. Моксифлоксацин не показав канцерогенного ефекту під час дослідження, яке проводили на щурах.

Моксифлоксацин продемонстрував відсутність фототоксичних та фотогенотоксичних властивостей при його тестуванні в рамках комплексної програми під час досліджень *in vitro* та *in vivo*. В таких самих умовах інші хінолони демонстрували вказані ефекти.

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

Відомо, що хінолони спричиняють ураження хрящів великих діартродіальних суглобів у молодих тварин. Найнижча пероральна доза моксифлоксацину, яка призводить до артротоксичного ефекту у молодих собак, у чотири рази перевищувала максимальну рекомендовану терапевтичну дозу 400 мг (передбачену для 50 кг маси тіла), розраховану на підставі співвідношення доза/маса тіла (мг/кг), із концентрацією в плазмі крові, у два чи три рази вищою за концентрацію, передбачену в разі застосування максимальної терапевтичної дози.

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

При вивченні впливу моксифлоксацину на репродуктивну функцію щурів, кролів та мавп доведено, що він проникає крізь плаценту. Досліди на щурах (при застосуванні моксифлоксацину перорально і внутрішньовенно) і мавпах (перорально), не виявили тератогенної дії моксифлоксацину і його впливу на фертильність. При внутрішньовенному застосуванні моксифлоксацину у дозі 20 мг/кг, що супроводжувалося тяжкими токсичними проявами у матерів, у плодів кролів відзначалося невелике збільшення мальформацій хребців і ребер. Виявлено збільшення кількості викиднів у мавп і кролів при застосуванні моксифлоксацину при терапевтичних плазматичних концентраціях для людей. У щурів відзначалося зменшення маси плода, почастищення випадків викиднів, невелике збільшення тривалості періоду вагітності і збільшення спонтанної активності потомства при застосуванні моксифлоксацину, дозування якого у 63 рази перевищувало максимальне рекомендоване у мг/кг, при плазматичній концентрації у терапевтичному діапазоні для людей.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Список допоміжних речовин

Целюлоза мікрокристалічна

Натрію кроскармелоза



Моксифлоксацин (у вигляді гідрохлориду) 100 мг  
Таблетки, що диспергуються  
(Мікро Лабс Лімітед), ТВ349

WHOPAR частина 4

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

Магнію стеарат  
Кремнію діоксид колоїдний безводний  
Ароматизатор ананасовий  
Сукралоза

### 6.2 Несумісність.

Не описано.

### 6.3 Термін придатності.

36 місяців

### 6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Уникати підвищення температури понад 30 °С. Захищати від світла та вологи. Зберігати таблетки в блістерах в наданій картонній коробці.

### 6.5 Упаковка

*Блістерна упаковка*

Таблетки пакуються у білі непрозорі ПВХ/ПЕ/ПВДК-Алю блістери на 10 таблеток. По 10 або по 14 блістерів пакуються у картонну коробку.

### 6.6 Особливі вимоги щодо утилізації

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

## 7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Мікро Лабс Лімітед  
№ 31, Рейс Корс Роуд  
Бангалор-560 001  
Карнатака  
Індія  
Тел.: +91-80-2237 0451 до 2237 0457  
Факс: +91-80-2237 046

## 8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВООЗ (програма прекваліфікації ВООЗ) ТВ349

## 9. ДАТА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

31 жовтня 2018 р.

## 10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Вересень 2019  
Розділи 6 & 7 оновлено: Березень 2020

### Список літератури:

Загальне посилання для цієї КХП:



## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

[TB349 trade name]\*

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains moxifloxacin hydrochloride equivalent to 100 mg moxifloxacin.

For the full list of excipients, see section 6.1

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Light yellow to yellow-coloured, circular, flat-faced, bevel-edged, uncoated tablet, with a deep score-line (snap tab) on one face and shallow convex debossed with "M" above "100" on other face.

The tablet can be divided into equal doses.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

[TB349 trade name] is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

[TB349 trade name] is only indicated as a second-line antimycobacterial drug when use of first line drugs is not appropriate due to resistance or intolerance.

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

*This product is intended for 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 [TB349 trade name] 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

[TB349 trade name] is not recommended for use in children weighing less than 5 kg.

[TB349 trade name] 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.

*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 [TB349 trade name], the patient should take an extra dose. If vomiting occurs more than an hour after taking the dose, the patient does not need to take an extra dose and can take the next dose as usual when it is due.

### **Method of administration**

Oral use

[TB349 trade name] may be taken with food or between meals.

*Patients weighing 7 kg or more:*

The required number of [TB349 trade name] 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 [TB349 trade name] 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**

[TB349 trade name] is contraindicated in:

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

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

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

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

History of symptomatic arrhythmias

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

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

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

Moxifloxacin has been shown to prolong the QTc interval on the electrocardiogram in some patients. In the analysis of ECGs obtained in the clinical trial program, QTc prolongation with moxifloxacin was 6 msec ± 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, hypoesthesias, 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

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

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Cytochrome P450 mediated interactions

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

Clinical studies have shown that there are no interactions following concomitant administration of moxifloxacin with ranitidine, probenecid, oral contraceptives, calcium supplements, morphine administered parenterally, theophylline, 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 400 mg 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 fetuses. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Pregnancy should be avoided in women treated with moxifloxacin. Adequate contraceptive measures should be taken.

### Breast-feeding

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

### Fertility

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

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

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

## **4.8 Undesirable effects**

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

Adverse events considered at least possibly related to moxifloxacin treatment are listed below by body system, organ class and frequency.

Apart from nausea and diarrhoea all adverse reactions were observed at frequencies below 3%. Frequencies are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from available data).

#### Frequency of undesirable effects

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
<b>Infections and infestations</b>	Superinfections due to resistant bacteria or fungi e.g. oral and vaginal candidiasis			
<b>Blood and the lymphatic system disorders</b>		Anaemia Leucopenia Neutropenia Thrombocytopenia Thrombocythaemia Blood eosinophilia Prothrombin time prolonged/INR increased		Prothrombin level increased/INR decreased  Agranulocytosis
<b>Immune system disorders</b>		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)	
<b>Metabolic and nutrition disorders</b>		Hyperlipidaemia	Hyperglycaemia Hyperuricaemia	Hypoglycaemia
<b>Psychiatric disorders*</b>		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)

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
<b>Nervous system disorders*</b>	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. grand mal convulsions (see section 4.4) Disturbed attention Speech disorders Amnesia Peripheral neuropathy and polyneuropathy	Hyperaesthesia
<b>Eye disorders*</b>		Visual disturbances incl. diplopia and blurred vision (especially in the course of CNS reactions, see section 4.4)	Photophobia	Transient loss of vision (especially in the course of CNS reactions, see sections 4.4 and 4.7)  Uveitis and bilateral acute iris transillumination (see section 4.4)
<b>Ear and labyrinth disorders*</b>			Tinnitus Hearing impairment incl. deafness (usually reversible)	
<b>Cardiac disorders</b>	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)
<b>Vascular disorders</b>		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vasculitis
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		Dyspnea (including asthmatic conditions)		

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
<b>Gastrointestinal disorders</b>	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)	
<b>Hepatobiliary disorders</b>	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)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		Pruritus Rash Urticaria Dry skin		Bullous skin reactions like Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (potentially life-threatening, see section 4.4)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders*</b>		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)
<b>Renal and urinary disorders</b>		Dehydration	Renal impairment (including increase in BUN and creatinine) Renal failure (see section 4.4)	

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
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.

## 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 400 mg 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

### Pharmacokinetics of Moxifloxacin

<b>Moxifloxacin</b>	
<b>Absorption</b>	
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)
<b>Distribution</b>	
General	Rapid distribution to extravascular spaces Steady-state within 3 days (with 400 mg 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 <sup>1</sup> mg/L	1.7 <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> mg/L	0.8 – 1.4 <sup>2,3</sup>
Female genital tract*	10.2 <sup>4</sup> mg/kg	1.72 <sup>4</sup>
*intravenous administration of a single 400 mg dose		
<sup>1</sup> 10 h after administration		
<sup>2</sup> unbound concentration		
<sup>3</sup> from 3 h up to 36 h post dose		
<sup>4</sup> at the end of infusion		
<b>Metabolism</b>		
	Phase II biotransformation: 52% of an oral dose as glucuronide and sulfate conjugation	
Active metabolites	None	
<b>Elimination</b>		
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	
<b>Pharmacokinetic linearity</b>	Linear in the range of 50 – 1200 mg after single dose and up to 600 mg after once daily dosing over 10 days.	
<b>Drug interactions</b>		
Metabolizing enzymes	No interactions with drugs undergoing Phase I biotransformation involving cytochrome P450 enzymes No indication of oxidative metabolism	

**Elderly and patients with low body weight**

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



#### Renal impairment

The pharmacokinetic properties of moxifloxacin are not significantly different in patients with renal impairment (including creatinine clearance > 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). As renal function decreases, concentrations of the M2 metabolite (glucuronide) increase by up to a factor of 2.5 (with a creatinine clearance of < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

#### 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.

The absorption characteristics of [TB349 trade name] have been determined in healthy volunteers as follows:

#### Moxifloxacin

Characteristics	Arithmetic mean ± Standard deviation
Maximum concentration (C <sub>max</sub> )	3.22 ± 0.74 µg/mL
Area under the curve (AUC <sub>0-inf</sub> ) a measure of the extent of absorption	30.8 ± 5.2 µg.h/mL
Time to attain maximum concentration (t <sub>max</sub> )	0.92 (0.33-2.67) h <sup>#</sup>

<sup>#</sup>Median (range)

### 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 ( $\geq 60$  mg/kg) leading to plasma concentrations  $\geq 20$  mg/L caused changes in the electroretinogram and in isolated cases an atrophy of the retina.

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

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate  
Colloidal anhydrous silica  
Pineapple flavour  
Sucralose

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable

### 6.3 Shelf life

36 months

### 6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Avoid excursions above 30°C. Protect from light and moisture.  
Store tablets in blisters in the provided carton.

### 6.5 Nature and contents of container

#### *Blister pack*

Tablets are packed in a white opaque PVC/PE/PVdC-Alu blister of 10 tablets. Such 10 or 14 blisters are packed in a carton.

#### *Strip pack*

Tablets are packed in Alu-Alu strip pack of 10 tablets. Such 10 strips are packed in a carton.

### 6.6 Instruction for use and disposal

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

- 7 SUPPLIER**  
Micro Labs Limited  
# 31, Race Course Road  
Bangalore – 560001  
Karnataka  
India  
Tel: +91-80-2237 0451 to 2237 0457  
Fax: +91-80-2237 046
- 8 WHO REFERENCE NUMBER (WHO Prequalification Programme)**  
TB349
- 9 DATE OF PREQUALIFICATION**  
31 October 2018
- 10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**  
September 2019  
Sections 6 and 7 updated in March 2020

#### 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/2018/021085s064.021277s0601bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021085s064.021277s0601bl.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](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](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

Moxifloxacin (as hydrochloride) 100mg  
Dispersible Tablets  
(Micro Labs Limited), TB349

WHOPAR Part 4

September 2019  
Sections 6 & 7 updated : March 2020

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 September 2019*

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