

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Fresenius Kabi 400 mg/250 ml, oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 fles of 1 zak van 250 ml bevat 400 mg moxifloxacin (als hydrochloride).  
1 ml bevat 1,6 mg moxifloxacin (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:  
250 ml oplossing voor infusie bevat 54,4 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.  
Heldere gele oplossing.  
pH van de oplossing is tussen 5,0 en 6,0.  
Osmolaliteit van de oplossing: 260-330 mOsm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin Fresenius Kabi is geïndiceerd voor de behandeling van:

- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (CAP)
- gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSSI).

Moxifloxacin mag uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 400 mg moxifloxacin eenmaal per dag geïnfundeerd.

Initiële intraveneuze behandeling kan worden gevolgd door orale behandeling met moxifloxacin 400 mg tabletten, wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Tijdens klinisch onderzoek gingen de meeste patiënten over op orale therapie binnen 4 dagen (CAP) of 6 dagen (cSSSI). De aanbevolen totale duur van intraveneuze en orale behandeling is 7-14 dagen bij CAP en 7-21 dagen bij cSSSI.

#### Verminderde nier-/leverfunctie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met licht tot ernstig verminderde nierfunctie of bij patiënten die chronische dialyse ondergaan, dat wil zeggen hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) (zie voor meer gegevens rubriek 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

### Andere speciale patiëntengroepen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten en patiënten met een laag lichaamsgewicht.

### Pediatrische patiënten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten in de groei. De werkzaamheid en veiligheid van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.3).

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik; **constante infusie gedurende 60 minuten** (zie ook rubriek 4.4).

Wanneer medisch geïndiceerd, kan de oplossing voor infusie toegediend worden via een T-slangetje samen met verenigbare infuusoplossingen (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten jonger dan 18 jaar.
- Patiënten met peesziekten en/of peesafwijkingen in de anamnese die in verband zijn gebracht met behandeling met chinolonen.

Zowel in preklinische studies als in studies bij de mens zijn veranderingen in de elektrofysiologie van het hart waargenomen na blootstelling aan moxifloxacin, namelijk QT-verlenging. Omwille van geneesmiddelveiligheid is moxifloxacin daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een aangeboren of aantoonbare verworven QT- verlenging
- afwijkingen in de elektrolytenhuishouding, met name bij niet-gecorrigeerde hypokaliëmie
- klinisch-relevante bradycardie
- klinisch-relevant hartfalen met verminderde ejectiefraction van de linkerventrikel
- symptomatische aritmie in de anamnese.

Moxifloxacin dient niet gelijktijdig met andere middelen te worden gebruikt die het QT-interval verlengen (zie ook rubriek 4.5).

Vanwege beperkte klinische gegevens is moxifloxacin ook gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (Child Pugh score C) en patiënten met verhoogde transaminasewaarden (meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van moxifloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met moxifloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen Fluorochinolonen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aorta dissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Het voordeel van moxifloxacinebehandeling, in het bijzonder bij minder ernstige infecties, dient afgewogen te worden tegen de informatie in de rubriek betreffende waarschuwingen en voorzorgen.

#### Verlenging van het QTc-interval en potentieel aan QTc-verlenging gerelateerde klinische aandoeningen

Er is aangetoond dat moxifloxacine bij sommige patiënten het QTc-interval in het ECG verlengt. De mate van de QT-verlenging kan toenemen met oplopende geneesmiddelconcentratie als gevolg van snelle intraveneuze infusie. Daarom dient de infusieduur niet korter te zijn dan de aanbevolen 60 minuten en de intraveneuze dosis van 400 mg eenmaal per dag dient niet te worden overschreden. Voor meer details zie hieronder en zie verder de rubrieken 4.3 en 4.5.

Behandeling met moxifloxacine dient te worden gestopt als tekenen of symptomen die gerelateerd kunnen zijn aan hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling, met of zonder bevindingen op het ECG.

Moxifloxacine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met elke aandoening die predisponeert tot hartritmestoornissen (bijvoorbeeld acuut myocardischemie), omdat zij een verhoogd risico kunnen hebben op het ontstaan van ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes) en op hartstilstand. Zie ook rubrieken 4.3 en 4.5.

Moxifloxacine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken die de kaliumspiegel kan verlagen. Zie ook rubrieken 4.3 en 4.5.

Moxifloxacine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken die gerelateerd is met klinisch significante bradycardie. Zie ook rubriek 4.3.

Vrouwelijke en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van QTc-verlengende geneesmiddelen zoals moxifloxacin en daarom is bijzondere voorzichtigheid vereist.

### Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van Moxifloxacin Fresenius Kabi onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

### Overgevoeligheid/allergische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties na de eerste toediening zijn gemeld voor fluorochinolonen, waaronder moxifloxacin. Anafylactische reacties kunnen verergeren tot levensbedreigende shock zelfs na de eerste toediening. In gevallen van klinische manifestaties van ernstige overgevoeligheidsreacties dient het moxifloxacin-gebruik te worden gestopt en de aangewezen behandeling te worden ingezet (bijv. behandeling van shock).

### Ernstige leveraandoeningen

Er zijn gevallen gemeld van fulminante hepatitis bij gebruik van moxifloxacin, die kunnen leiden tot leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop; zie rubriek 4.8). Patiënten dient geadviseerd te worden om contact op te nemen met hun arts voordat ze doorgaan met de behandeling als ze tekenen of symptomen van een fulminante leverziekte ontwikkelen, zoals snel optredende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloeden of hepatische encefalopathie.

Onderzoek van de leverfunctie dient uitgevoerd te worden wanneer er indicaties zijn van verminderd functioneren van de lever.

### Ernstige huidreacties

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook bekend als het Leyll-syndroom), het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Op het moment van het voorschrijven moeten de patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en moeten ze van nabij opgevolgd worden. Bij het optreden van tekenen en symptomen die deze reacties doen vermoeden, moet moxifloxacin onmiddellijk gestopt worden en moet een andere behandeling overwogen worden. Indien de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft ontwikkeld tijdens de behandeling met moxifloxacin, mag een behandeling met moxifloxacin op geen enkel moment opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.

### Patiënten met aanleg voor convulsies

Het is bekend van chinolonen dat ze convulsies kunnen opwekken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik door patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel of bij aanwezigheid van andere risicofactoren waardoor de kans op convulsies groter of de drempel tot convulsies lager is. In geval van convulsies moet de behandeling met moxifloxacin worden gestopt en moeten passende maatregelen worden genomen.

### Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

#### Psychiatrische reacties

Psychiatrische reacties kunnen zelfs al na de eerste toediening van chinolonen, waaronder moxifloxacin, voorkomen. In zeer zeldzame gevallen hebben depressie en psychotische reacties zich ontwikkeld tot zelfmoordgedachten en zelfbeschadigend gedrag zoals zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.8). In het geval dat deze reacties zich bij een patiënt ontwikkelen, moet de behandeling met moxifloxacin worden gestopt en moeten passende maatregelen worden genomen. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als moxifloxacin moet worden gebruikt bij psychotische patiënten of bij patiënten met een psychiatrische aandoening in hun voorgeschiedenis.

#### Aan antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en aan antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudomembraneuze colitis en *Clostridium difficile* gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breed spectrum antibiotica, waaronder moxifloxacin, en deze kunnen in ernst variëren van milde diarree tot colitis met fatale afloop. Daarom is het belangrijk met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na gebruik van moxifloxacin. Indien AAD of AAC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacin, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen worden genomen. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om het risico op besmetting te beperken. Middelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die ernstige diarree krijgen.

#### Patiënten met myasthenia gravis

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat het de symptomen kan verergeren.

#### Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met Moxifloxacin Fresenius Kabi worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

Oudere patiënten met nierfunctiestoornissen, die niet in staat zijn om het vochtgebruik voldoende op peil te houden, dienen moxifloxacin met zorgvuldigheid te gebruiken, omdat de kans op nierfalen door dehydratie kan toenemen.

### Aandoeningen van het gezichtsvermogen

Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, dient direct een oogarts te worden geraadpleegd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

### Dysglykemie

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij diabetische patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij alle diabetische patiënten.

### Preventie van fotosensitiviteitsreacties

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Echter, onderzoek heeft aangetoond dat moxifloxacin een lager risico heeft voor het induceren van fotosensitiviteit. Niettemin dienen patiënten geadviseerd te worden om blootstelling aan UV-straling of langdurig en/of sterk zonlicht gedurende behandeling met moxifloxacin te vermijden (zie rubriek 4.8).

### Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of patiënten bij wie dit in de familie voorkomt, zijn gevoelig voor hemolytische reacties wanneer zij behandeld worden met chinolonen. Daarom dient moxifloxacin met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

### Ontsteking van periarterieel weefsel

Moxifloxacin oplossing voor infusie is alleen voor intraveneuze toediening. Intra-arteriële toediening dient te worden vermeden omdat tijdens preklinische studies ontsteking van periarterieel weefsel optrad na toediening langs deze weg.

### Patiënten met een speciale vorm van cSSSI

Klinische werkzaamheid van moxifloxacin bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, fasciitis en diabetische voetinfectie met osteomyelitis is niet vastgesteld.

### Patiënten met een natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 1206 mg natrium per dosering, wat gelijk is aan 60% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie maximum dagelijks aanbevolen dosis van 2 g natrium voor volwassenen. Houd hier rekening mee bij patiënten met een natriumarm dieet.

### Interferentie met biologische testen

Moxifloxacinbehandeling kan interfereren met de bacteriekweektest van Mycobacterium spp. door onderdrukking van de groei van mycobacteriën waardoor vals-negatieve resultaten kunnen optreden bij monsters afgenomen bij patiënten die momenteel moxifloxacin gebruiken.

### Patiënten met MRSA infecties

Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van MRSA infecties. In geval van een vermoede of bevestigde infectie ten gevolge van MRSA dient een behandeling met een geschikt antibacterieel middel te worden gestart (zie rubriek 5.1).

### Pediatrische patiënten

Vanwege nadelige effecten op het kraakbeen van onvolwassen dieren (zie rubriek 5.3) is het gebruik van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten < 18 jaar gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Interacties met geneesmiddelen

Een additief effect op QT-interval verlenging van moxifloxacin en andere geneesmiddelen, die het QTc-interval kunnen verlengen, kan niet worden uitgesloten. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën waaronder torsade de pointes. Daarom is toediening van moxifloxacin samen met één van de hieronder genoemde geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- anti-aritmica klasse IA (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- anti-aritmica klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- antipsychotica (bijv. fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride)
- tricyclische antidepressiva
- bepaalde antimicrobiële middelen (saquinavir, sparfloxacine, erytromycine i.v., pentamidine), antimalariamiddelen, in het bijzonder halofantrine
- bepaalde antihistaminica (terfenadine, astemizol, mizolastine)
- andere geneesmiddelen (cisapride, vincamine i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die medicatie gebruiken die de kaliumspiegel kan verlagen (bijv. lis- en thiazidediuretica, laxeermiddelen en klysma's [hoge doses], corticosteroiden, amfotericine B) of medicatie die in verband is gebracht met klinisch-relevante bradycardie.

Na herhaalde toediening bij gezonde vrijwilligers, verhoogde moxifloxacin de  $C_{max}$  van digoxine met ongeveer 30% zonder effect te hebben op de AUC of dalwaarden. Er is geen voorzorg vereist bij gebruik met digoxine.

In studies bij diabetische vrijwilligers resulteerde gelijktijdige orale toediening van moxifloxacin met glibenclamide in een verlaging van de maximale plasmaconcentratie van glibenclamide met ongeveer 21%. De combinatie van glibenclamide en moxifloxacin zou theoretisch kunnen resulteren in een lichte en voorbijgaande hyperglykemie. De waargenomen farmacokinetische veranderingen voor glibenclamide resulteerden echter niet in veranderingen in de farmacodynamische parameters (bloedsuiker, insuline). Daarom werd geen klinisch-relevante interactie waargenomen tussen moxifloxacin en glibenclamide.

### *Veranderingen in INR*

Een groot aantal gevallen van verhoogde activiteit van orale anticoagulantia is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen, in het bijzonder fluorochinolonen, macroliden, tetracyclines, cotrimoxazol en sommige cefalosporines. De infectieuze en inflammatoire toestand, leeftijd en algemene status van de patiënt lijken risicofactoren te zijn. Onder deze omstandigheden is het moeilijk vast te stellen of de infectie of de behandeling de afwijking in de INR (International Normalised Ratio) veroorzaakte. Een voorzorgsmaatregel zou een frequentere bepaling van de INR kunnen zijn. Indien nodig, dient de dosering van het orale anticoagulans naar behoeven aangepast te worden.

Klinische studies hebben geen interacties aangetoond na gelijktijdige toediening van moxifloxacin en ranitidine, probenecide, orale anticonceptiva, calciumsupplementen, parenteraal toegediende morfine, theofylline, ciclosporine of itraconazol.

*In vitro* studies met humane cytochroom P450-enzymen staafden deze bevindingen. Gezien deze resultaten is een metabole interactie via cytochroom P450-enzymen onwaarschijnlijk.

### Interacties met voedsel

Moxifloxacin vertoont geen klinisch-relevante interactie met voedsel, ook niet met zuivelproducten.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap



De veiligheid van moxifloxacin tijdens de zwangerschap bij de mens is niet onderzocht. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Als gevolg van het experimenteel aangetoonde risico op schade door fluorochinolonen aan het gewichtdragende kraakbeen van onvolgroeide proefdieren en reversibele gewrichtsschade beschreven bij kinderen die bepaalde fluorochinolonen kregen, moet moxifloxacin niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vrouwen die borstvoeding geven. Blijkens gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek worden kleine hoeveelheden moxifloxacin in de moedermelk uitgescheiden. Bij afwezigheid van gegevens over de mens en als gevolg van het experimenteel aangetoonde risico op schade door fluorochinolonen aan het gewichtdragende kraakbeen van onvolgroeide dieren is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens behandeling met moxifloxacin (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Dieronderzoek duidt niet op verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van moxifloxacin op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Ten gevolge van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel (bijv. duizeligheid; acuut, voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen, zie rubriek 4.8) of acuut en kortdurend bewustzijnsverlies (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin, bij patiënten echter leiden tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd zelf hun reactie op moxifloxacin te beoordelen voordat ze een voertuig gaan besturen of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven, waargenomen in klinische studies en afkomstig van post-marketing surveillance met 400 mg moxifloxacin, dagelijks toegediend via de intraveneuze of orale toedieningswijze (alleen intraveneus, sequentiële therapie [i.v./oraal] en orale toediening), gerangschikt naar frequentiegroep.

Behalve misselijkheid en diarree werden alle bijwerkingen waargenomen met een frequentie lager dan 3%.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- niet bekend (kan aan de hand van de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan-klasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend

Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd/toe genomen INR		Verhoogde protrombine-spiegel/verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4 ) Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend,		
Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglycemisch coma	
Psychische stoornissen *		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit/opwinding	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinaties Delirium	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)	

Zenuwstelselaandoeningen *	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatioestoor- nissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakstoornis Geheugenverlies	Hyperesthesie	
Oogaandoeningen *		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuw- stelsel, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (in het bijzonder in het verloop van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveitis en bilaterale acute iristransilluminati- e (zie rubriek 4.4)	
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen*			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk)		
Hartaandoening- en**	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4) Palpitaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (dwz. acuut en kortdurend bewustzijnsverlies)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
Bloedvataandoe- ningen**		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	vasculitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspnoe (inclusief astmatische aandoeningen)			

Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudo-membraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigen		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminases	Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma-glutamyltransferase Verhoogd alkalische	Geelzucht Hepatitis (voorname-lijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (waaronder fatale gevallen, zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)  Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), 'fixed drug'-eruptie, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen *		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Arthritis Spierstijfheid Exacerbatie van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse

Nier- en urineweg-aandoeningen		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie en infusie	Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen) Zweten (Thrombo)phlebitis op de plaats van infusie	Oedeem		

\* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratiestoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

**\*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).**

De volgende bijwerkingen komen frequenter voor in de subgroep i.v. behandelde patiënten met of zonder orale vervolgbehandeling:

Vaak: verhoogd gamma-glutamyltransferase  
Soms: ventriculaire tachyarritmieën, hypotensie, oedeem, antibiotica gerelateerde colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, zeer zelden met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4), convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4), hallucinaties, verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine), nierfalen (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: : verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri), hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen aanbevolen na een onbedoelde overdosering. In het geval van overdosering dient een symptomatische behandeling te worden uitgevoerd. Het ECG moet worden

bewaakt vanwege de mogelijkheid van QT-interval verlenging. Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale of intraveneuze dosis van 400 mg moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel reduceren met meer dan 80% resp. 20%. Het gebruik van geactiveerde kool vroegtijdig gedurende de opname kan nuttig zijn om overmatige toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin in gevallen van orale overdosering te voorkomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacterieel middel uit de groep van fluorochinolonen, ATC-code: J01MA14.

#### Werkingsmechanisme

Moxifloxacin remt bacteriële type II-topo-isomerasen (DNA-gyrase en topo-isomerase IV), die nodig zijn voor replicatie, transcriptie en reparatie van bacterieel DNA.

#### Farmacokinetiek/Farmacodynamiek

Fluorochinolonen vertonen een concentratieafhankelijke bacteriedodende werking. Farmacodynamische studies van fluorochinolonen in dierinfectiemodellen en in onderzoeken bij de mens geven aan dat de belangrijkste bepalende factor voor werkzaamheid de AUC<sub>24</sub>/MIC verhouding is.

#### Resistentiemechanisme

Resistentie voor fluorochinolonen kan optreden door mutaties in DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Andere mechanismen kunnen een overexpressie van effluxpompen, impermeabiliteit en eiwitgemedieerde protectie van DNA-gyrase omvatten. Kruisresistentie is te verwachten tussen moxifloxacin en andere fluorochinolonen. De activiteit van moxifloxacin wordt niet beïnvloed door resistentiemechanismen die specifiek zijn voor antibacteriële middelen uit andere klassen.

#### Breekpunten

EUCAST klinische MIC- en diskdiffusiebreekpunten voor moxifloxacin (01.01.2012):

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> groep A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Niet aan species gekoppelde breekpunten*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
*Niet aan species gekoppelde breekpunten zijn voornamelijk op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens vastgesteld en zijn onafhankelijk van MIC-waarden van bepaalde species. Ze zijn alleen van toepassing voor species waarvoor geen speciesspecifiek breekpunt is vastgesteld en zijn niet van toepassing voor species waarvoor nog beoordelingscriteria vastgesteld moeten worden.		

#### Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van

ernstige infecties. Indien noodzakelijk, dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer het vóórkomen van resistentie ter plaatse dusdanig is, dat de toepassing van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

<b>Gewoonlijk gevoelige species</b>
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B) <i>Streptococcus milleri</i> groep* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> en <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groep A) <i>Streptococcus viridans</i> group ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Prevotella</i> spp*
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
<b>Inherent resistente organismen</b>
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies. + Meticillineresistente <i>S. aureus</i> heeft een grote kans op resistentie voor fluorochinolonen. Moxifloxacineresistentiepercentage van > 50% is gemeld voor meticillineresistente <i>S. aureus</i> . # ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk ook resistent voor fluorochinolonen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na enkelvoudige intraveneuze toediening van 400 mg gedurende 1 uur werden piekplasmaconcentraties van ongeveer 4,1 mg/l waargenomen aan het einde van de infusie, overeenkomend met een gemiddelde toename van ongeveer 26% ten opzichte van de gevonden waarden na orale toediening (3,1 mg/l). De AUC-waarde van ongeveer 39 mg\*uur/l na intraveneuze

toediening is maar iets hoger dan die waargenomen na orale toediening (35 mg\*uur/l), hetgeen overeenstemt met de absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 91%.

Bij patiënten hoeft de dosis voor intraveneus toe te dienen moxifloxacin niet te worden aangepast voor leeftijd of geslacht.

Het farmacokinetische gedrag is lineair binnen het bereik van 50-1200 mg bij enkelvoudige orale toediening, tot 600 mg bij enkelvoudige intraveneuze toediening en tot 600 mg eenmaal daagse toediening gedurende 10 dagen.

### Distributie

Moxifloxacin wordt snel gedistribueerd naar extravasculaire ruimtes. Het verdelingsvolume bij steady-state ( $V_{ss}$ ) bedraagt ongeveer 2 l/kg. Experimenten *in vitro* en *ex vivo* lieten een eiwitbinding van ongeveer 40 - 42% zien, onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin wordt voornamelijk gebonden aan serumalbumine.

Maximale concentraties van 5,4 mg/kg en 20,7 mg/l (geometrisch gemiddelde) werden respectievelijk bereikt in bronchiaal slijmvlies en epitheelweefselvocht 2,2 uur na een orale dosis. De hiermee overeenstemmende piekconcentratie in alveolaire macrofagen bedroeg 56,7 mg/kg. In blaarvocht uit huidblaren werden concentraties van 1,75 mg/l gevonden 10 uur na intraveneuze toediening. In het interstitieel vocht werden ongebonden concentratietijdprofielen gevonden overeenstemmend met die in plasma met ongebonden piekconcentraties van 1,0 mg/l (geometrisch gemiddelde) die ongeveer 1,8 uur na een intraveneuze dosis werden bereikt.

### Biotransformatie

Moxifloxacin ondergaat fase-II-biotransformatie en wordt onveranderd of in de vorm van een sulfoverbinding (M1) of een glucuronide (M2) uitgescheiden via de nieren (ongeveer 40%) en (bilair) via de feces (ongeveer 60%). M1 en M2 zijn de enige metabolieten die van belang zijn voor de mens, beide zijn microbiologisch inactief.

In klinische fase I-studies en *in vitro* studies werden geen metabole farmacokinetische interacties waargenomen met andere middelen die fase-I-metabolisme via cytochroom P450-enzymen ondergaan. Er is geen aanwijzing voor oxidatief metabolisme.

### Eliminatie

Moxifloxacin wordt geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ca. 12 uur. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring na een dosis van 400 mg varieert van 179 tot 246 ml/min. Na intraveneuze infusie van 400 mg was de terugwinning van onveranderde stof uit urine ongeveer 22% en uit feces ongeveer 26%. Terugwinning van de dosis (onveranderde stof en metabolieten) bedroeg in totaal ongeveer 98% na intraveneuze toediening van het middel. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, hetgeen wijst op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het middel door de nieren. Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het uitgangproduct teweeg.

#### *Verminderde nierfunctie*

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Wanneer de nierfunctie vermindert, neemt de concentratie van de M2-metabooliet (glucuronide) toe met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Verminderde leverfunctie*

Op grond van farmacokinetische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (Child Pugh klasse A en B) is het niet mogelijk om vast te stellen of er verschillen zijn met gezonde vrijwilligers. Verminderde leverfunctie werd in verband gebracht met hogere blootstelling aan M1 in plasma, terwijl blootstelling aan de uitgangsstof vergelijkbaar was met



blootstelling in gezonde vrijwilligers. Er is onvoldoende ervaring opgedaan met het klinische gebruik van moxifloxacin bij patiënten met verminderde leverfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In conventionele studies met herhaalde toediening vertoonde moxifloxacin hematologische en hepatische toxiciteit bij knaagdieren en bij niet-knaagdieren. Toxische effecten op het centrale zenuwstelsel werden waargenomen bij apen. Deze effecten kwamen voor na de toediening van hoge doses moxifloxacin of na langdurige behandeling.

Bij honden veroorzaakten hoge orale doses ( $\geq 60$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $> 20$  mg/l, veranderingen in het elektroretinogram en in een enkel geval retina-atrofie.

Na intraveneuze toediening waren bevindingen die duiden op systemische toxiciteit het meest uitgesproken wanneer moxifloxacin werd toegediend via een bolusinjectie (45 mg/kg), maar ze werden niet waargenomen wanneer moxifloxacin (40 mg/kg) werd toegediend als langzaam infuus gedurende 50 minuten.

Na intra-arteriële injectie werden ontstekingsachtige veranderingen waargenomen van het periarteriële zachte weefsel, die suggereren dat intra-arteriële toediening van moxifloxacin dient te worden vermeden.

Moxifloxacin was genotoxisch in in vitro testen met bacteriën of zoogdiercellen. In de in vivo testen werd geen bewijs voor genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge moxifloxacinedoses werden gebruikt. Moxifloxacin was niet carcinogeen in de initiatie-promotietest bij ratten.

In vitro vertoonde moxifloxacin effecten op de elektrofysiologie van het hart die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken, ook al is dat pas bij hoge concentraties.

Na intraveneuze toediening van moxifloxacin bij honden (30 mg/kg geïnfundeerd gedurende 15, 30 of 60 minuten) was de mate van QT-verlenging duidelijk afhankelijk van de infusiesnelheid, d.w.z. hoe korter de infusietijd, hoe duidelijker de verlenging van het QT-interval. Er werd geen verlenging van het QT-interval waargenomen wanneer een dosis van 30 mg/kg werd geïnfundeerd gedurende 60 minuten.

Voortplantingsstudies bij ratten, konijnen en apen geven aan dat moxifloxacin de placenta passeert. Studies bij ratten (oraal en i.v.) en apen (oraal) leverden geen bewijs op voor teratogeniteit of verminderde vruchtbaarheid na toediening van moxifloxacin. Een geringe toename van de incidentie van wervel- en ribmalformaties werd waargenomen bij foetussen van konijnen, maar alleen bij een dosis (20 mg/kg i.v.) die gepaard ging met ernstige toxiciteit voor de moeder. Er was een verhoogde incidentie van abortus bij apen en konijnen bij humane therapeutische plasmaconcentraties.

Van chinolonen, waaronder moxifloxacin, is het bekend dat ze laesies veroorzaken in het kraakbeen van de grote synoviale gewrichten bij onvolgroeide proefdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat-trihydraat  
Watervrij natriumsulfaat  
Zwavelzuur (voor pH instelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De volgende oplossingen zijn onverenigbaar met moxifloxacin oplossing voor infusie:  
Natriumchloride 10% en 20% oplossing  
Natriumbicarbonaat 4,2% en 8,4% oplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Chemisch en fysische in-use stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verduunning het risico uitsluit op microbiologische vervuiling. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden- en omstandigheden voor toediening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verduunning/opening, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Moxifloxacin Fresenius Kabi wordt verpakt in:

Low-density polyethyleen flessen (KabiPac) als primaire verpakking die gesloten is met een dop met daarin een rubberen schijf waarin de naald gestoken kan worden.

Of

Polyolefine zakken (**freeflex**) met een toedieningspoort (infusie poort) en bijspuitpunt (injectiepoort) in een polypropyleen behuizing verpakt in een aluminiumoverzak.

Verpakkingsgroottes:

Polyethyleen fles (KabiPac): 1, 10, 20, 25 en 40

Polyolefine zakken (**freeflex**): 1, 10, 20, 25 en 40

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Voor de volgende co-infusies is aangetoond dat ze verenigbaar zijn met moxifloxacin 400 mg/250 ml oplossing voor infusie: water voor injectie, natriumchloride 0,9%, glucose 5%/10%, Ringer-oplossing, samengestelde natriumlactaatoplossing (Hartmanns- oplossing, Ringer-lactaat-oplossing).

Moxifloxacin oplossing voor infusie dient niet als co-infusie met andere geneesmiddelen te worden toegediend.

Niet gebruiken wanneer er zichtbare deeltjes zijn of wanneer de oplossing troebel is.

Wanneer koel bewaard, kan er een neerslag ontstaan dat weer oplost bij kamertemperatuur. Het wordt daarom aanbevolen om de oplossing voor infusie niet beneden 8°C te bewaren.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Fresenius Kabi Nederland B.V.  
Amersfoortseweg 10E  
3712BC Huis ter Heide

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 113080

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning 6 maart 2014  
Datum van laatste verlenging: 27 november 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 12 maart 2025