

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg moxifloxacin (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 4,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan een zijde de inscriptie "400".  
Formaat: ongeveer 17,6 mm x 7,6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten van 18 jaar en ouder veroorzaakt door voor moxifloxacin gevoelige bacteriën (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). Moxifloxacin mag alleen worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties:

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking, behalve ernstige gevallen
- lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken (d.w.z. infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen, waaronder salpingitis en endometritis), zonder een hiermee samenhangend tubo-ovarieel abces of abces in het bekken.
- Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen als monotherapie bij lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken, maar moeten wegens toenemende moxifloxacinresistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden gegeven, tenzij moxifloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten kunnen ook worden gebruikt om een behandelingskuur te completeren bij patiënten die tijdens een initiële behandeling met intraveneus moxifloxacin verbetering hebben laten zien, voor de volgende indicaties:

- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
- gecompliceerde infecties van de huid en weke delen.

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten mogen niet worden gebruikt om een therapie te starten voor welke vorm van infectie van de huid en weke delen dan ook of bij ernstige gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering (volwassenen)

De aanbevolen dosis is één filmomhulde tablet van 400 mg eenmaal per dag.

#### *Patiënten met verminderde nier-/leverfunctie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een 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 een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

#### *Andere speciale patiëntengroepen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen of patiënten met een laag lichaamsgewicht.

#### *Pediatrische patiënten*

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (<18 jaar). De werkzaamheid en veiligheid van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

De filmomhulde tablet dient in zijn geheel te worden ingenomen met voldoende vloeistof; de tablet kan onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

### Duur van de behandeling

Moxifloxacin dient te worden gebruikt volgens onderstaande behandelperioden:

Acute exacerbatie van chronische bronchitis	5-10 dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking	10 dagen
Acute bacteriële sinusitis	7 dagen
Lichte tot matig ernstige ontsteking in het kleine bekken	14 dagen

Moxifloxacin filmomhulde tabletten zijn onderzocht in klinische studies met een maximale behandelingsduur van 14 dagen.

#### *Sequentiële therapie (intraveneus gevolgd door oraal)*

In klinische studies met sequentiële therapie gingen de meeste patiënten binnen 4 dagen (bij buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking) of binnen 6 dagen (bij gecompliceerde infecties van huid en

weke delen) over van intraveneuze therapie naar orale therapie. De aanbevolen totale duur van intraveneuze en orale behandeling is 7-14 dagen voor buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking en 7-21 dagen voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen.

De aanbevolen dosering (eenmaal per dag 400 mg) en de behandelingsduur voor de betreffende indicatie mogen niet overschreden worden.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen, of voor een 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 een chinolon.

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;
- stoornissen in de elektrolytenhuishouding, met name niet-gecorrigeerde hypokaliëmie;
- klinisch relevante bradycardie;
- klinisch relevant hartfalen met verminderde ejectiefractie van de linkerventrikel;
- eerdere symptomatische aritmie.

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 een 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 behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

#### 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 onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

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

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

Er is aangetoond dat moxifloxacin bij sommige patiënten het QTc-interval op het ECG verlengt. Bij analyse van ECG's verkregen in het klinische onderzoeksprogramma was de QTc-verlenging met moxifloxacin  $6 \text{ ms} \pm 26 \text{ ms}$ , 1,4% ten opzichte van de uitgangswaarde. Aangezien vrouwen meestal een hogere uitgangswaarde voor het QTc-interval hebben dan mannen, zijn ze mogelijk gevoeliger voor QTc-verlengende medicijnen. Ouderen kunnen ook gevoeliger zijn voor medicatiegerelateerde effecten op het QT-interval.

Medicatie die de kaliumspiegel kan verlagen, dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die moxifloxacin krijgen (zie ook rubriek 4.3 en 4.5).

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende proarritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en ouderen), zoals acuut myocardischemie en QT-verlenging, omdat deze kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes) en hartstilstand (zie ook rubriek 4.3). De mate van QT-verlenging kan toenemen met een stijging van de geneesmiddelconcentratie. Daarom mag de aanbevolen dosis niet overschreden worden. Bij tekenen van hartritme stoornissen tijdens behandeling met moxifloxacin dient de behandeling te worden gestopt en een ECG te worden gemaakt.

### Overgevoeligheid/allergische reacties

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

### Ernstige leveraandoeningen

Er zijn bij gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van fulminante hepatitis, die kan 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 in samenhang met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloeden of hepatische encefalopathie. Leverfunctietests dienen uitgevoerd te worden wanneer er aanwijzingen zijn voor een verminderd functioneren van de lever.

### Ernstige huidreacties

*Severe cutaneous adverse reactions* (SCAR), waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN: ook wel bekend als het syndroom van Lyell), het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met moxifloxacin (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en nauwlettend worden gevolgd. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties duiden, moet moxifloxacin onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van moxifloxacin, mag de behandeling met moxifloxacin bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

### Patiënten met aanleg voor convulsies

Het is bekend dat chinolonen 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 convulsiedrempel 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 fluoroquinolonen gebruiken, waaronder moxifloxacin, zijn gevallen van sensorische of sensorimotorische 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). Ingeval de patiënt deze reacties ontwikkelt, 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 (AGD) en aan antibiotica gerelateerde colitis (AGC), waaronder pseudomembraneuze colitis en aan *Clostridium difficile* gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breedspectrumantibiotica, waaronder moxifloxacin, en kunnen in ernst variëren van lichte 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 AGD of AGC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacin, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen genomen worden. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om de infectie te bestrijden teneinde 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 gebruikt te worden 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 fluoroquinolonen 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 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 een verminderde nierfunctie

Ouderen met nierfunctiestoornissen dienen moxifloxacin voorzichtig te gebruiken als zij niet in staat zijn om hun vochtinname op peil te houden, omdat de kans op nierfalen door dehydratie kan toenemen.

#### Aorta-aneurysma en dissectie, 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 gebruik 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).

Daarom mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen ende 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).
- 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.

#### 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 rubriek 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 patiënten met diabetes 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 patiënten met diabetes.

#### Preventie van fotosensitiviteitsreacties

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op fotosensitiviteit. Niettemin dient 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.

#### Patiënten met een ontsteking in het kleine bekken

Bij patiënten met een gecompliceerde ontsteking in het kleine bekken (bijv. samenhangend met een tubo-ovarieel abces of een abces in het bekken), waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk wordt geacht, wordt behandeling met Moxifloxacin Sandoz 400 mg niet aangeraden. Ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door fluoroquinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Daarom moet in dergelijke gevallen empirisch moxifloxacin samen met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden toegediend, tenzij moxifloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als na 3 dagen behandeling geen klinische verbetering is bereikt, dient de therapie te worden heroverwogen.

#### Patiënten met een speciale vorm van cSSSI

De klinische werkzaamheid van intraveneus toegediend moxifloxacin bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, fasciitis en diabetische voetinfectie met osteomyelitis is niet vastgesteld.

#### Interferentie met biologische tests

Moxifloxacinbehandeling kan interfereren met de bacteriekweektest van *Mycobacterium* spp. door onderdrukking van de groei van mycobacteriën, waardoor er 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 door MRSA dient een behandeling met een geschikt antibacterieel middel te worden gestart (zie rubriek 5.1).

#### Pediatrie patiënten

Wegens nadelige effecten op het kraakbeen van jonge dieren (zie rubriek 5.3) is het gebruik van moxifloxacin gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

#### Interacties met geneesmiddelen

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

- antiarrhythmica klasse IA (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- antiarrhythmica 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 (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, laxemiddelen en klysma's [hoge doses], corticosteroiden, amfotericine B) of medicatie die in verband is gebracht met klinisch significante bradycardie.

Een interval van ongeveer 6 uur dient in acht genomen te worden tussen toediening van middelen die bivalente of trivalente kationen bevatten (bijv. antacida die magnesium of aluminium bevatten, didanosinetabletten, sucralfaat en middelen die ijzer of zink bevatten) en de toediening van moxifloxacin.

Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacin leidde tot een uitgesproken vermindering van de absorptie en een meer dan 80% verlaagde systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van deze twee middelen niet aanbevolen (behalve voor gevallen van overdosering, zie ook rubriek 4.9).

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 fluoroquinolonen, 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 moet de dosering van het orale anticoagulant naar behoeven aangepast 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. Wegens het experimenteel aangetoonde risico op schade door fluoroquinolonen aan het



gewichtdragende kraakbeen van onvolgroeide proefdieren en reversibele gewrichtsschade beschreven bij kinderen die bepaalde fluorochinolonen kregen, mag 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 bij de mens en wegens 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 om 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 bewustzijnsverlies van korte duur (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluorochinolonen, waaronder moxifloxacin, bij patiënten echter leiden tot een vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd hun reactie op moxifloxacin te beoordelen voordat ze gaan rijden of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven, gebaseerd op alle klinische studies en afkomstig van post-marketing surveillance met 400 mg moxifloxacin (orale en sequentiële therapie), gerangschikt per 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )
- Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis				

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde prothrombintijd/toegenomen INR		Verhoogde protrombinespiegel/verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)	
<b>Psychische stoornissen*</b>		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit/opwinding	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie, Delirium	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)	
<b>Endocriene aandoeningen</b>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakstoornissen (incl. ageusie in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Hypesthesie Reukstoornissen (incl. anosmie) Abnormale dromen Coördinatioestoornissen (incl. afwijkingen in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. tonisch-clonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Spraakstoornis Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie	Hyperesthesie	
<b>Oogaandoeningen*</b>		Stoornissen van het gezichtsvermogen incl. dubbel zien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)		Voorbijgaand verlies van gezichtsvermogen (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4 en 4.7)	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)		
<b>Hartaandoeningen**</b>	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	QT-verlenging (zie rubriek 4.4) Palpitaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
<b>Bloedvataandoeningen**</b>		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	vasculitis	

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Dyspnoe (waaronder astmatische aandoeningen)			
<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudomembra- neuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4)		
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>	Verhoogde transaminases	Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma-glutamyltransferase Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (incl. gevallen met fatale afloop, zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Pruritus Huiduitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) 'Fixed drug'-eruptie Fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*</b>		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rhabdomyolyse
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Dehydratie	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd BUN en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen*</b>		Zich onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen) Zweten	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 concentratieverlies, en vermindering van gehoor, zichts, 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).

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, en deze zouden mogelijk ook kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: 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 Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen aanbevolen na een onbedoelde overdosering. In geval van overdosering dient een symptomatische behandeling te worden ingesteld. Het ECG moet worden bewaakt vanwege de mogelijkheid van QT-intervalverlenging. Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacin verlaagt de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel meer dan 80%. Het gebruik van geactiveerde kool kort na inname kan nuttig zijn om in gevallen van orale overdosering een overmatige toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin te voorkomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Chinolon antibiotica, fluoroquinolonen.  
ATC-code J01MA14.

#### Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een grote groep Gram-positieve en Gram-negatieve pathogenen.

De bactericide werking van moxifloxacin komt voort uit de remming van beide type II-topoisomerasen (DNA-gyrase en topoisomerase IV), die nodig zijn voor replicatie, transcriptie en reparatie van bacterieel DNA. Het lijkt dat de C8-methoxygroep bijdraagt aan verhoogde activiteit en geringere selectie van resistente mutanten van Gram-positieve bacteriën in vergelijking met de C8-H-groep. De aanwezigheid van de omvangrijke bicycloaminegroep aan de C7-positie voorkomt een actieve efflux, gekoppeld aan de aanwezigheid van *norA*- of *pmrA*-genen in bepaalde Gram-positieve bacteriën.

Farmacodynamische onderzoeken hebben laten zien dat het effect van moxifloxacin concentratie-afhankelijk is. De minimale bactericide concentratie (MBC) bleek in dezelfde grootteorde te liggen als de minimale remmende concentratie (MIC).

#### Effect op de darmflora bij de mens

Na orale toediening van moxifloxacin werden bij vrijwilligers de volgende veranderingen in de darmflora gevonden: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. en *Klebsiella* spp. waren in aantal gereduceerd, evenals de anaëroben *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. en *Peptostreptococcus* spp. *Bacteroides fragilis* was in aantal toegenomen. Deze veranderingen normaliseerden binnen twee weken.

#### Resistentiemechanisme

De resistentiemechanismen die penicillines, cefalosporines, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclines inactiveren, interfereren niet met de antibacteriële werking van moxifloxacin. Andere resistentiemechanismen zoals het tegengaan van permeabiliteit (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook de gevoeligheid voor moxifloxacin beïnvloeden.

*In vitro* resistentie voor moxifloxacin wordt verworven via een stapsgewijs proces door modificaties van aangrijpingspunten in beide type II-topoisomerasen, DNA-gyrase en topoisomerase IV. Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve micro-organismen.

Kruisresistentie is waargenomen met andere fluorochinolonen. Maar aangezien moxifloxacin beide topoisomerasen (II en IV) in enkele Gram-positieve bacteriën met vergelijkbare activiteit remt, kunnen dergelijke bacteriën resistent zijn tegen andere chinolonen maar gevoelig voor moxifloxacin.

#### Breekpunten

EUCAST klinische MIC- en diskdiffusiebreekpunten voor moxifloxacin (tabel v. 8.0, geldig vanaf 01-01-2018):

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0.25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Coagulase-negatieve stafylokokken	≤0.25 mg/l ≥28 mm	>0.25 mg/l <28 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 ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0.125 mg/l ≥ 28 mm	> 0.125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0.25 mg/l ≥ 26 mm	> 0.25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.25 mg/l ≥ 22 mm	> 0.25 mg/l < 22 mm
Niet aan species gekoppelde breekpunten	≤ 0.25 mg/l	> 0.25 mg/l

\* Deze breekpunten worden alleen gebruikt indien er geen species specifieke breekpunten of andere aanbevelingen (een streepje of een notitie) in de species specifieke tabel.

#### 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 voorkomen van resistentie ter plaatse dusdanig is, dat het nut van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

<b>Gewoonlijk gevoelige species</b>
<b>Gram-positieve aërobe micro-organismen</b>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (methicillinegevoelig) <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> groep ( <i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> )
<b>Gram-negatieve aërobe micro-organismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *

<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<b>“Andere” micro-organismen</b>
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b><u>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</u></b>
<b>Gram-positieve aërobe micro-organismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent) <sup>+</sup>
<b>Gram-negatieve aërobe micro-organismen</b>
<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b><u>Inherent resistente organismen</u></b>
<b>Gram-negatieve aërobe micro-organismen</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* Activiteit is voldoende aangetoond bij gevoelige stammen in klinische studies bij de goedgekeurde klinische indicaties.

<sup>#</sup>ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk resistent voor fluoroquinolonen.

<sup>+</sup>Resistentiepercentage >50% in één of meer landen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na orale toediening wordt moxifloxacin snel en bijna volledig opgenomen. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 91%.

Het farmacokinetische gedrag is lineair binnen het bereik van 50-800 mg bij enkelvoudige toediening en tot 600 mg bij eenmaal daagse toediening gedurende 10 dagen. Na een orale dosis van 400 mg wordt een piekconcentratie van 3,1 mg/l bereikt binnen 0,5-4 uur na toediening. Piek- en dalconcentraties in het plasma bij steady state (400 mg eenmaal daags) waren respectievelijk 3,2 en 0,6 mg/l. Bij steady state is de blootstelling binnen het doseringsinterval ongeveer 30% hoger dan na de eerste dosis.

### Distributie

Moxifloxacin wordt snel gedistribueerd naar extravasculaire ruimtes; na een dosis van 400 mg wordt een AUC van 35 mg\*h/l gezien. 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.



De volgende piekconcentraties (geometrisch gemiddelde) zijn gevonden na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg moxifloxacin:

Weefsel	Concentratie	Weefsel-plasmaratio
Plasma	3,1 mg/l	-
Speeksel	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blaarvocht	1,6 mg/l <sup>1</sup>	1,7 <sup>1</sup>
Bronchiaal slijmvlies	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolaire macrofagen	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epitheelweefselvocht	20,7 mg/l	5-7
Sinus maxillaris	7,5 mg/kg	2,0
Sinus ethmoidalis	8,2 mg/kg	2,1
Neuspoliepen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitieel vocht	1,0 mg/l <sup>2</sup>	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Vrouwelijke geslachtsorganen*	10,2 mg/kg <sup>4</sup>	1,72 <sup>4</sup>

\* intraveneuze toediening van een enkele dosis van 400 mg

<sup>1</sup> 10 uur na toediening

<sup>2</sup> vrije concentratie

<sup>3</sup> van 3 tot 36 uur na dosering

<sup>4</sup> aan het einde van de infusie

### 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 en (bilair) via de feces. 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 uitgescheiden 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. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, wat op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het middel uit de nieren suggereert.

Na toediening van 400 mg bedroeg de terugwinning uit de urine (ca. 19% onveranderd, ca. 2,5% in de vorm van M1 en ca. 14% in de vorm van M2) en uit de feces (ca. 25% onveranderd, ca. 36% in de vorm van M1, en geen terugwinning voor M2) tezamen ca. 96%.

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het moederproduct teweeg.

### *Ouderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht*

Hogere plasmaconcentraties worden waargenomen bij gezonde vrijwilligers met een laag lichaamsgewicht (zoals vrouwen) en bij oudere vrijwilligers.

### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met een verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring >20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Naarmate de

nierfunctie vermindert, neemt de concentratie van de M2-metaboliet (glucuronide) toe met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Op grond van farmacokinetische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh score A en B), is het niet mogelijk om vast te stellen of er verschillen zijn met gezonde vrijwilligers. Een verminderde leverfunctie ging gepaard met een hogere blootstelling aan M1 in plasma, terwijl blootstelling aan de moederstof vergelijkbaar was met blootstelling in gezonde vrijwilligers. Er is onvoldoende ervaring opgedaan met het klinische gebruik van moxifloxacin bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

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

Er zijn effecten waargenomen op het hematopoëtische systeem bij ratten en apen (geringe verminderingen van aantallen erythrocyten en trombocyten). Evenals bij andere chinolonen werd hepatotoxiciteit waargenomen bij ratten, apen en honden (verhoogde leverenzymactiviteit en vacuolaire degeneratie). Bij apen traden toxische effecten op het centrale zenuwstelsel op (convulsies). Deze effecten werden alleen waargenomen na behandeling met hoge doses moxifloxacin of na langdurige behandeling.

Moxifloxacin was, evenals andere chinolonen, genotoxisch in *in vitro* tests met bacteriën of zoogdiercellen. Aangezien deze effecten kunnen worden verklaard door een interactie met gyrase in bacteriën en - bij hogere concentraties - door een interactie met topoisomerase II in zoogdiercellen, kan de aanwezigheid van een drempelconcentratie voor genotoxiciteit worden verondersteld. In *in vivo* tests werd geen bewijs voor genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge doses moxifloxacin werden gebruikt. Derhalve kan een voldoende grote veiligheidsmarge voor de therapeutische dosis bij de mens worden gegeven. Moxifloxacin was niet carcinogeen in de initiatie-promotietest bij ratten.

Veel chinolonen zijn foto-reactief en kunnen fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene effecten induceren. Daarentegen bleek moxifloxacin in een omvangrijk programma van *in vitro* en *in vivo* studies geen fototoxische en fotogenotoxische eigenschappen te hebben. Onder dezelfde omstandigheden induceerden andere chinolonen wel effecten.

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de langzame kaliumuitstroom tijdens de repolarisatie van het hart en zo kan het verlenging van het QT-interval veroorzaken. Toxicologische studies waarbij honden orale doses van  $\geq 90$  mg/kg kregen toegediend, resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 16$  mg/l, lieten wel QT-verlenging, maar geen aritmieën zien. Alleen na herhaalde intraveneuze toediening van heel hoge doses van meer dan 50 keer de humane dosis ( $>300$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 200$  mg/l (meer dan 40 keer hoger dan het therapeutische niveau) werden reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmieën waargenomen.

Van chinolonen is bekend dat zij kraakbeenlaesies veroorzaken in de grote synoviale gewrichten bij onvolgroeide dieren. De laagste orale moxifloxacinedosis die toxisch was voor de gewrichten van jonge honden, lag een factor vier boven de aanbevolen maximale therapeutische dosis van 400 mg (uitgaande van 50 kg lichaamsgewicht) op basis van mg/kg, waarbij de plasmaconcentraties twee tot drie keer hoger waren dan die bij de maximale therapeutische dosis.

Toxiciteitsstudies bij ratten en apen (herhaalde toediening gedurende maximaal zes maanden) gaven geen aanwijzing voor een oculotoxisch risico. Bij honden veroorzaakten hoge orale doses ( $\geq 60$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 20$  mg/l, veranderingen in het elektroretinogram en in geïsoleerde gevallen atrofie van de retina.

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. Bij ratten werden verminderd foetaal gewicht, vaker optredende abortus, iets langer durende zwangerschap en toegenomen spontane activiteit van enkele mannelijke en vrouwelijke nakomelingen waargenomen bij doses die een factor 63 boven de aanbevolen maximale dosis op basis van mg/kg lagen met plasmaconcentraties in de range van de humane therapeutische dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Colloidaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Macrogolstearaat type I  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Karmijnzuur (E120)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### HDPE flessen na eerste opening:

1 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PP-Al blisterverpakkingen, PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen of HDPE-flessen met HDPE-schroefdop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 4, 5, 7, 10, 14, 20, 25, 50, 70, 80 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE-flessen met schroefdop: 4, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 116180

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 11 april 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 7 maart 2025