


<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 1 van 19

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 436,32 mg moxifloxacinhydrochloride overeenkomend met 400 mg moxifloxacin. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Matrood gekleurde, langwerpige filmomhulde tabletten die aan de ene kant de inscriptie 'E 18' hebben en aan de andere kant vlak zijn.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten van 18 jaar en ouder veroorzaakt door voor moxifloxacin gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). Moxifloxacin dient alleen te worden gebruikt wanneer het niet geschikt wordt geacht om andere antibiotica te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties of wanneer deze antibiotica niet hebben gewerkt.

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- acute exacerbaties van chronische 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 Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten wordt niet aanbevolen als monotherapie bij lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken, maar moet als gevolg van toenemende moxifloxacin resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden gegeven, tenzij moxifloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg filmomhulde tabletten kan 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 onderliggende weefsels.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg tabletten dient niet te worden gebruikt om een therapie te starten voor welke vorm van infectie van de huid en onderliggende weefsels dan ook of bij ernstige gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking.

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibiotica.

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 2 van 19

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering (volwassenen)

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

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

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

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

#### *Andere bijzondere patiëntengroepen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen en 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 Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten dienen te worden gebruikt volgens onderstaande behandelperioden:

- acute exacerbaties 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 Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten zijn onderzocht in klinische studies waarbij de behandeling maximaal 14 dagen duurde.


#### 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 onderliggende weefsels) 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 onderliggende weefsels.

De aanbevolen dosering (400 mg eenmaal daags) en de behandelingsduur voor de betreffende indicatie moeten niet overschreden worden.

## 4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of voor 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 een chinolon.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117979	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2504      Pag. 3 van 19

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 bij niet-gecorrigeerde hypokaliëmie
- klinisch-relevante bradycardie
- klinisch-relevant hartfalen met verminderde ejectiefractie van de linkerventrikel
- eerdere symptomatische aritmieën 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 leverinsufficiëntie (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 fluoroquinolonen 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).

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


##### *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 fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik moxifloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

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

Bij gebruik van moxifloxacin is bij sommige patiënten verlenging van het QTc-interval op het ECG aangetoond. Bij analyse van de ECG's verkregen in het klinische onderzoeksprogramma was de QTc-verlenging met moxifloxacin  $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ , 1,4% ten opzichte van de uitgangswaarde. Aangezien bij vrouwen meestal sprake is van een hogere uitgangswaarde voor het QTc-interval dan bij mannen, kunnen ze gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. 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 rubrieken 4.3 en 4.5).

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 4 van 19

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende pro-arritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en ouderen), zoals acute myocardische infarcten en QT-verlenging, omdat dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes) en hartstilstand (zie ook rubriek 4.3). De mate van de QT-verlenging kan toenemen met een stijging van de geneesmiddelconcentratie. Daarom dient de aanbevolen dosis niet overschreden te 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 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 dienen 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 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 gebruiken, waaronder moxifloxacin, zijn gevallen van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesieën, hypesthesieën, dyesthesieën of spierzwakte. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117979	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2504      Pag. 5 van 19

worden om voordat men doorgaat met de behandeling hun arts te informeren als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tinteling, gevoelloosheid of krachtsverlies teneinde de ontwikkeling van een potentiële 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.

#### Antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

Aan antibiotica gerelateerde diarree (AGD) en met antibiotica gerelateerde colitis (AGC), waaronder pseudomembraneuze colitis en aan *Clostridioides difficile* gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breedspectrumantibiotica, 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 AGD of AGC 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 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 corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden 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). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

#### Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

Epidemiologische studies rapporteren een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluoroquinolonen. 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 fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 6 van 19

Fluoroquinolonen mogen daarom alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiegeschiedenis van een aneurysma of aangeboren hartkle ziekte, of bij patiënten met een reeds bestaand aorta-aneurysma en / of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of pre-disponerende aandoeningen

- Voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of vasculair 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. In geval van plotselinge abdominale, borst- of rugpijn moeten patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen op een afdeling spoedeisende hulp.

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.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

Ouderen met nierinsufficiëntie, die niet in staat zijn om hun vochtinname 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 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 fotosensibiliteitsreacties


Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensibiliteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op fotosensibiliteit. 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.

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



<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 7 van 19

Bij patiënten met gecompliceerde ontsteking in het kleine bekken (bijv. samenhangend met een tubo-ovarieel abces of abces in het bekken), waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk wordt geacht, wordt behandeling met Moxifloxacin Aurobindo niet aangeraden.

Ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Daarom moet in dergelijke gevallen empirisch moxifloxacin samen met een ander geschikt antibioticum (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 toegediende moxifloxacin bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, fasciitis en diabetische voetinfectie met osteomyelitis is niet vastgesteld.

#### 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

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

#### **Moxifloxacin Aurobindo bevat natrium.**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.


## **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 arritmieën, waaronder torsade de pointes. Daarom is toediening van moxifloxacin samen met één van de hieronder genoemde geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- antiaritmica klasse IA (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- antiaritmica 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, laxeermiddelen en klysma's [hoge

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 8 van 19

doses], corticosteroïden, 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 met meer dan 80% gereduceerde 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 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 staaften 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, mag moxifloxacin niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).



<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 9 van 19

### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vrouwen die borstvoeding geven. Uit preklinische veiligheidsonderzoeken blijkt dat kleine hoeveelheden moxifloxacin in de moedermelk wordt 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 (bv. 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, incl. moxifloxacin, bij patiënten echter leiden tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geadviseerd zelf 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 (alleen orale en sequentiële therapie), gerangschikt per frequentiegroep.


Behalve bij 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 niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)


<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>Bloed-lymfestelsel-aandoeningen</b>		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie		Verhoogde protrombinespiegel/ verlaagde INR Agranulocytose	

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 10 van 19

		Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd/ verhoogde INR		Pancytopenie	
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>		Allergische reacties (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/angio- oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levens- bedreigend, zie rubriek 4.4)		
<b>Endocriene aandoeningen</b>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie, (zie rubriek 4.4) Hypoglykemisch coma	
<b>Psychische stoornissen</b>		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)	
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid)	Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatiestoornissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid)	Hyperesthesie	


<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 11 van 19

		Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakstoornis Geheugenverlies Perifere neuro- pathie en poly- neuropathie		
<b>Oogaandoeningen</b>		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (in het bijzonder in het verloop van bijwerkingen op het centrale zenuw- stelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveïtis en bilaterale acute iristransilluminatie (zie rubriek 4.4)	
<b>Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen</b>			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)		
<b>Hartaandoeningen**</b>	QT- verlenging bij patiënten met hypokalie- mie (zie rubrie-ken 4.3 en 4.4)	QT-verlenging (zie rubriek 4.4) Palpitaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyaritmieën Syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmieën Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
<b>Bloedvataandoeningen**</b>		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Dyspnoe (incl. astmatische aandoeningen)			
<b>Maagdarm- stelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Braken Maagdarm- klachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica gerelateerde colitis (incl. pseudomem- braneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende		

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 12 van 19

			complicaties, zie rubriek 4.4)		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde transaminases	Leverinsufficiëntie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gammaglutamyl-transferase Verhoogd alkalische 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 onderhuidaandoeningen</b>		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Bulleuze huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelen met eosinofiele systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) drug'-eruptie, fotosensitiviteit (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Artralgie Myalgie	Peesonsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Uitdroging	Nierinsufficiëntie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		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,

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117979	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2504 Pag. 13 van 19

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, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluoroquinolonen, 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 fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4). Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluoroquinolonen, 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 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 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 dosis van 400 mg moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel reduceren met meer dan 80%. 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 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 topo-isomerase IV), die nodig zijn voor replicatie, transcriptie en reparatie van bacterieel DNA. Het blijkt 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 aanwezigheid van *norA*- of *pmrA*-genen in bepaalde Gram-positieve bacteriën.

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

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 14 van 19

### 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 anaeroben *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-topo-isomerasen, DNA gyrase en topo-isomerase IV. Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve 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 zijn voor moxifloxacin.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor Moxifloxacin interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:


[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### 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 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>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillinegevoelig)
<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> )
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u>



<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 15 van 19

<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>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillineresistent) <sup>+</sup>
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Inherent resistente organismen</b>
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activiteit is voldoende aangetoond bij gevoelige stammen in klinische studies bij de goedgekeurde klinische indicaties. #ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk resistent voor fluoroquinolonen +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 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 3,2 respectievelijk 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 is een AUC van 35 mg\*uur/l waargenomen. Het verdelingsvolume bij steady state (V<sub>ss</sub>) 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:

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 16 van 19

<b>Weefsel</b>	<b>Concentratie</b>	<b>Weefsel-plasmaratio</b>
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		
1	10 uur na toediening	
2	vrije concentratie	
3	van 3 tot 36 uur na dosering	
4	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, hetgeen wijst op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het middel door de nieren.

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 in 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 uitgangproduct teweeg.

#### Ouderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht

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

#### Nierinsufficiëntie

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

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117979	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2504    Pag. 17 van 19

### Leverinsufficiëntie

Op grond van farmacokinetische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (Child Pugh klasse A en B) is het niet mogelijk om vast te stellen of er verschillen zijn met gezonde vrijwilligers. Leverinsufficiëntie 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 leverinsufficiëntie.

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

Er werden effecten waargenomen op het hematopoëtische systeem bij ratten en apen (geringe verminderingen in 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 moxifloxacinedoses of na langdurige behandeling.


Moxifloxacin was, evenals andere chinolonen, genotoxisch in *in vitro* testen 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 topo-isomerase II in zoogdiercellen, kan de aanwezigheid van een drempelconcentratie voor genotoxiciteit worden verondersteld. In *in vivo* testen werd geen bewijs voor genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge moxifloxacinedoses werden gebruikt. Derhalve kan een voldoende grote veiligheidsmarge voor de therapeutische dosis bij de mens worden gegeven. Moxifloxacin was niet carcinogeen in de initiatiepromotietest 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 kan daardoor 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 het gewricht 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.

Toxiciteitstudies bij ratten en apen (herhaald doseren 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.

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504    Pag. 18 van 19

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 beweeglijkheid 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  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidon (K-30)  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 4000  
Rood ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities Aard en inhoud van de verpakking

Moxifloxacin Aurobindo is verkrijgbaar in PVC/PVdC – Aluminium blisterverpakking


Verpakkingsgrootte: 5, 7, 10, en 50 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

<b>Moxifloxacin Aurobindo 400 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 117979</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2504      Pag. 19 van 19

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

RVG 117979

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2017  
Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 24 april 2025