

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin MSN 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 224 mg lactose (als monohydraat en als waterdrij lactose) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Matrode, capsulevormige, filmomhulde tablet, ongeveer 17 mm lang, 7 mm breed en 6 mm dik, met aan een zijde "M" en aan de andere zijde "400".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin MSN 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 rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). In de volgende indicaties mag moxifloxacin alleen worden gebruikt als het ongeschikt wordt geacht om antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties:

- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis

Bij de volgende indicaties mag moxifloxacin alleen worden gebruikt als het ongeschikt wordt geacht om antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de eerste behandeling van deze infecties of als deze niet hebben gewerkt:

- Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking, behalve ernstige gevallen
- Lichte tot matige ontstekingen in het kleine bekken (d.w.z. infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen, waaronder salpingitis en endometritis), zonder geassocieerde tubo-ovarieel abces of abces in het bekken.

Moxifloxacin 400 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen als monotherapie bij lichte tot matige ontstekingen in het kleine bekken, maar moeten als gevolg van de 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 rubrieken 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin 400 mg filmomhulde tabletten kunnen ook worden gebruikt om een behandelingskuur te voltooien bij patiënten die tijdens de 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 400 mg filmomhulde tabletten dienen niet te worden gebruikt om een therapie te starten voor welke vorm van infectie van de huid en weke delen dan ook en bij ernstige gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

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

Nier/leverinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie 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 van patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Andere speciale patiëntengroepen

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

Pediatrische patiënten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd voor gebruik 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 en kan onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Duur van de behandeling

Moxifloxacin 400 mg filmomhulde tabletten dienen te worden gebruikt volgens onderstaande duur van de kuur:

- | | |
|---|------------|
| - acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekten inclusief bronchitis | 5-10 dagen |
| - buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking | 10 dagen |
| - acute bacteriële sinusitis | 7 dagen |
| - lichte tot matige ontstekingen in het kleine bekken | 14 dagen |

Moxifloxacin 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 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 (400 mg per dag) en de behandelingsduur voor de betreffende indicatie mogen niet overschreden worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, 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 een voorgeschiedenis van een peesziekte en/of peesaandoening gerelateerd aan 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 bij niet-gecorrigeerde hypokaliëmie;
- Klinisch-relevante bradycardie;
- Klinisch-relevant hartfalen met verminderde ejectiefractie van de linkerventrikel;
- Eerdere symptomatische aritmie.

Moxifloxacin dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere middelen 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 de rubriek betreffende waarschuwingen en voorzorgen.

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

Van moxifloxacin is aangetoond dat het bij sommige patiënten het QTc-interval in het ECG verlengt. Bij de analyse van ECG's verkregen in het klinische onderzoeksprogramma, was de QTc-verlenging met moxifloxacin $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% vergeleken met de uitgangswaarde. Omdat vrouwen doorgaans een langer baseline QTc-interval hebben in vergelijking met mannen, kunnen ze mogelijk gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Oudere patiënten zijn mogelijk ook gevoeliger voor medicatie-geassocieerde effecten op het QT-interval.

Medicatie die de kaliumspiegel kan verlagen moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die moxifloxacin krijgen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Moxifloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende proarritmische aandoeningen (vooral bij vrouwen en oudere patiënten), zoals acute myocardische ischemie of 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 omvang van QT-verlenging kan toenemen bij toenemende concentraties van het geneesmiddel. Daarom mag de aanbevolen dosis niet worden overschreden.

Bij tekenen van hartritme stoornissen tijdens de behandeling met moxifloxacin, dient de behandeling te worden gestopt en een ECG te worden gemaakt.

Overgevoeligheid/allergische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties na de eerste toediening zijn gemeld voor fluorochinolonen, waaronder moxifloxacin. Anafylactische reacties kunnen verergeren tot levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In gevallen van klinische manifestaties van ernstige overgevoeligheidsreacties dient het moxifloxacin gebruik te worden gestopt en de passende 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 moet geadviseerd 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 opkomende 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 leverinsufficiëntie.

Ernstige huidreacties

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook bekend als het Leyell-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 aan het centrale zenuwstelsel of bij aanwezigheid van andere risicofactoren waardoor de kans op convulsies groter of de drempel tot convulsies lager is. In geval van convulsies moet de behandeling met moxifloxacin worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden genomen.

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.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen, waaronder moxifloxacin, gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotore polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesieën, hypesthesieën, dyesthesieën of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om voordat men doorgaat met de behandeling hun arts te informeren als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, brandend gevoel, tinteling, gevoelloosheid of krachtsverlies, teneinde de ontwikkeling van een mogelijk 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 gestaakt en moeten passende maatregelen worden genomen. Voorzichtigheid is geboden als moxifloxacin wordt gebruikt bij psychotische patiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen.

Aan antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en aan antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudomembraneuze colitis en *Clostridium difficile*-gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breed spectrum antibiotica, waaronder moxifloxacin, en deze kunnen in ernst variëren van milde diarree tot colitis met fatale afloop. Daarom is het belangrijk met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na gebruik van moxifloxacin. Indien AAD of AAC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacin, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen 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 fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.8). 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 dissectie en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, 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).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve

familiaire voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasuarteritis 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 moeten erop 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.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Aandoeningen van het gezichtsvermogen

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

Dysglykemie

Zoals bij alle fluorochinolonen zijn verstoringen in bloedglucose gemeld bij gebruik van moxifloxacin, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie. Bij patiënten die met moxifloxacin werden behandeld, kwam dysglykemie vooral voor bij oudere diabetespatiënten die gelijktijdig werden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld sulfonyleum) of met insuline.

Bij diabetespatiënten wordt zorgvuldige bewaking van bloedglucose aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Preventie van fotosensitiviteitsreacties

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties kunnen veroorzaken bij patiënten. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op het veroorzaken van fotosensibiliteit. Niettemin moet patiënten geadviseerd worden om blootstelling aan ofwel UV-straling ofwel langdurig en/of sterk zonlicht tijdens de behandeling met moxifloxacin te vermijden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of een familiegeschiedenis hiervan zijn gevoelig voor hemolytische reacties wanneer ze worden behandeld met chinolonen. Daarom moet moxifloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met ontsteking in het kleine bekken

Voor patiënten met gecompliceerde ontsteking in het kleine bekken (bijvoorbeeld gerelateerd aan een tubo-ovarieel of abces in het bekken), waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk wordt geacht, is behandeling met moxifloxacin 400 mg filmomhulde tabletten niet aanbevolen.

Ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door fluorochinoloneresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Daarom moet in dergelijke gevallen empirisch moxifloxacinelijktijdig worden toegediend met een ander geschikt antibioticum (bijvoorbeeld een cefalosporine) tenzij moxifloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als na 3 dagen behandeling geen klinische verbetering is bereikt, moet de therapie opnieuw worden overwogen.

Patiënten met speciale vorm van cSSSI

De klinische werkzaamheid van intraveneus toegediende moxifloxacinelijktijdig bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, fasciitis en diabetische voetinfecties met osteomyelitis is niet vastgesteld.

Interferentie met biologische testen

Moxifloxacinetherapie kan interfereren met de bacteriekweektest *Mycobacterium* spp. door onderdrukking van de groei van mucobacteriën waardoor vals-negatieve resultaten kunnen optreden bij monsters afgenomen bij patiënten die momenteel moxifloxacinelijktijdig gebruiken.

Patiënten met MRSA-infecties

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

Pediatrische patiënten

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

Informatie over hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, zoals galactosemie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, 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 verlenging van het QT-interval van moxifloxacinelijktijdig en andere geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen, kan niet worden uitgesloten. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes. Daarom is gelijktijdige toediening van moxifloxacinelijktijdig met een van de volgende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- antiaritmica klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- antiaritmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinen, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride)
- tricyclische antidepressiva
- bepaalde antimicrobiële middelen (saquinavir, sparfloxacine, erytromycine IV, pentamidine, antimalariamiddelen, met name halofantrine)
- bepaalde antihistaminica (terfenadine, astemizol, mizolastine)
- overig (cisapride, vincamine IV, bepridil, diphemanil).

Moxifloxacinelijktijdig moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die medicijnen gebruiken die de kaliumspiegel kunnen verlagen (bijvoorbeeld lis- en thiazidediuretica, laxeremiddelen en klysma's [hoge doses], corticosteroïden, amfotericine B) of medicijnen die in verband zijn gebracht met klinisch-relevante bradycardie.

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

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% verminderde systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Daarom wordt het gelijktijdig 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 AUC- of dalwaarden. Er is geen voorzorg vereist voor gebruik met digoxine.

In studies bij diabetische vrijwilligers resulteerde gelijktijdige orale toediening van moxifloxacin met glibenclamide in een verlaging in de piekplasmaconcentraties van glibenclamide van ongeveer 21%. De combinatie van glibenclamide en moxifloxacin kan theoretisch resulteren in een lichte en voorbijgaande hyperglykemie. De waargenomen farmacokinetische veranderingen voor glibenclamide resulteerden echter niet in veranderingen van 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, de leeftijd en de 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 Normalized Ratio) veroorzaakte. Een voorzorgsmaatregel zou een frequentere bepaling van de INR kunnen zijn. Indien nodig, moet de dosering van het orale anticoagulans naar behoeven aangepast worden.

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

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

Interactie met voedsel

Moxifloxacin heeft 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 dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vanwege het experimenteel aangetoonde risico op beschadiging 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).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek wijzen erop dat kleine hoeveelheden moxifloxacin in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij gebrek aan gegevens bij 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

Dierstudies wijzen 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. Fluoroquinolonen, waaronder moxifloxacin, kunnen echter leiden tot een verslechtering van het vermogen van de patiënt om te rijden of machines te bedienen als gevolg van CZS-reacties (bijv. duizeligheid, acuut of tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen, zie rubriek 4.8) of acuut en kortdurend bewustzijnsverlies (syncope, zie sectie 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd zelf hun reactie op moxifloxacin te beoordelen voordat ze gaan autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gebaseerd op alle klinische onderzoeken en zijn afgeleid van post-marketing-rapporten over 400 mg moxifloxacin (orale en sequentiële therapie), gesorteerd op frequenties, worden hieronder weergegeven:

Afgezien van misselijkheid en diarree werden alle bijwerkingen waargenomen bij frequenties van minder dan 3%.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties zijn gedefinieerd als:

- 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ Orgaan Klasse (MeDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd/ toegenomen INR		Verhoogde protrombine-spiegel/ verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl.		

Systeem/ Orgaan Klasse (MeDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			larynxoedeem, mogelijk levensbedrei- gend, zie rubriek 4.4)		
Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselings stoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglyke- misch coma	
Psychische stoornissen*		Angstreacties Psychomoto- rische hyperactiviteit / opwinding	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadig- end gedrag, zoals het krijgen van zelfmoord- ideeën / -gedachten of zelfmoord- pogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie Delirium	Depersonali- satie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadig- end gedrag, zoals het krijgen van zelfmoord- ideeën/ -gedachten of zelfmoord- pogingen, zie rubriek 4.4)	
Zenuwstelsel- aandoeningen *	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijking en (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizelig- heid Slaperigheid	Hypesthesie Reuk- afwijkingen (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatie- stoornissen (incl. loopstoornissen, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizelig- heid) Convulsies incl. tonisch-	Hyperesthesie	

Systeem/ Orgaan Klasse (MeDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakestoornis Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie		
Oog- aandoeningen *		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 zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveïtis en bilaterale acute iristransilluminatie (zie rubriek 4.4)	
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen *			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)		
Hart- aandoeningen **	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4) Palpitaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
Bloedvat- aandoeningen **		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspneu (inclusief astmatische aandoeningen)			

Systeem/ Orgaan Klasse (MeDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid Braken Maagdarm- klachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica- gerelateerde colitis (incl. pseudo- membraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedrei- gende complicaties, zie rubriek 4.4.)		
Lever- en gal- aandoeningen	Verhoogde transaminases	Leverinsufficiën- tie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma- glutamyl- transferase Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreig- end leverfalen (incl. gevallen met fatale afloop, zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Bulleuze huidreactie zoals Stevens- Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreig- end, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), 'fixed drug'- eruptie, fotosensitiviteits reacties (zie rubriek 4.4)
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van	Rabdomyolyse

Systeem/ Orgaan Klasse (MeDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
				symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		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 concentratiestoornissen en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin) zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht 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 gemeld na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook kunnen optreden tijdens de behandeling met moxifloxacin: verhoogde intracranieële 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.

4.9 Overdosering

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen na onbedoelde overdosis aanbevolen. In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden toegepast. Het hartritme moet worden gemonitord vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een dosis van 400 mg orale moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel met meer dan 80% verminderen. Het gebruik van geactiveerde kool vroeg tijdens de absorptie kan nuttig zijn om excessieve toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin te voorkomen in gevallen van orale overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een breed scala aan Gram-positieve en Gram-negatieve pathogenen.

De bacteriedodende werking van moxifloxacin is het gevolg van de remming van zowel type II-topoisomerasen (DNA-gyrase en topoisomerase IV) die nodig zijn voor bacteriële DNA-replicatie, transcriptie en herstel. Het lijkt erop dat de C8-methoxygroep bijdraagt aan verhoogde activiteit en lagere selectie van resistente mutanten van Gram-positieve bacteriën in vergelijking met de C8-H-groep. De aanwezigheid van de omvangrijke bicycloaminesubstituent op de C-7-positie voorkomt actieve efflux, geassocieerd met de *norA*- of *pmrA*-genen die worden waargenomen in bepaalde Gram-positieve bacteriën.

Farmacodynamische effecten

Farmacodynamische onderzoeken hebben aangetoond dat moxifloxacin een concentratie-afhankelijke dodingsnelheid vertoont. Minimale bacteriedodende concentraties (MBC) bleken binnen het bereik van de minimale remmende concentraties (MIC) te liggen.

Effect op de humane darmflora

De volgende veranderingen in de darmflora werden waargenomen bij vrijwilligers na orale toediening van moxifloxacin:

Escherichia coli, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., en *Klebsiella* spp. waren afgenomen, evenals de anaëroben *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., en *Peptostreptococcus* spp.. Voor *Bacteroides fragilis* was er een toename. Deze veranderingen waren binnen twee weken weer genormaliseerd.

Resistentiemechanisme

Resistentiemechanismen die penicillines, cefalosporines, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclines inactiveren, interfereren niet met de antibacteriële activiteit van moxifloxacin. Andere resistentiemechanismen zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook de gevoeligheid voor moxifloxacin beïnvloeden. *In vitro* resistentie tegen moxifloxacin wordt verkregen via een stapsgewijs proces door mutaties van aangrijpingspunten in zowel type II topoisomerasen, DNA-gyrase en topoisomerase IV. Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve organismen.

Kruisresistentie wordt waargenomen met andere fluorochinolonen. Aangezien moxifloxacin zowel topoisomerase II als IV met soortgelijke activiteit in sommige Gram-positieve bacteriën remt, kunnen dergelijke bacteriën resistent zijn tegen andere chinolonen, maar gevoelig zijn voor moxifloxacin.

Breekpunten

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

Organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Niet aan species gekoppelde breekpunten*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Niet aan species gekoppelde breekpunten zijn voornamelijk op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens vastgesteld en zijn onafhankelijk van MIC-waarden van bepaalde species. Ze zijn alleen van toepassing voor species waarvoor geen species-specifiek breekpunt is vastgesteld en zijn niet van toepassing voor species waarvoor nog beoordelingscriteria vastgesteld moeten worden.

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer de lokale resistentieprevalentie dusdanig is, dat de toepassing van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticilline-gevoelig) <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> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent)+
<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.*
Inherent resistente organismen
<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 fluorochinolonen. + Resistentiepercentage > 50% in één of meerdere 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 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 ruimten; na een dosis van 400 mg wordt een AUC van 35 mg*uur/l waargenomen. Het steady-state distributievolume (V_{ss}) is ongeveer 2 l/kg. *In vitro* en *ex vivo* experimenten toonden een eiwitbinding van ongeveer 40 - 42% onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin is hoofdzakelijk gebonden aan serumalbumine. De volgende piekconcentraties (geometrisch gemiddelde) werden waargenomen na toediening van een eenmalige orale dosis van 400 mg moxifloxacin:

Weefsel	Concentratie	Weefsel-plasma ratio
Plasma	3,1 mg/l	-
Speeksel	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Blaarvocht	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
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 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Vrouwelijke geslachtsorganen*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* *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 eind van de infusie*

Biotransformatie

Moxifloxacin ondergaat Fase II biotransformatie en wordt uitgescheiden via renale en gal/fecale routes als onveranderd geneesmiddel evenals in de vorm van een sulfoverbinding (M1) en een glucuronide (M2). M1 en M2 zijn de enige metabolieten die van belang zijn voor de mens, beide zijn microbiologisch inactief.

In klinisch fase I en *in vitro* studies werden geen metabolische farmacokinetische interacties waargenomen met andere geneesmiddelen die Fase I biotransformatie ondergaan waarbij cytochroom P450-enzymen betrokken waren. Er zijn geen aanwijzingen voor oxidatief metabolisme.

Eliminatie

Moxifloxacin wordt geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 12 uur. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring na een dosis van 400 mg varieert van 179 tot 246 ml/min. De renale klaring bedroeg ongeveer 24-53 ml/min, wat wijst op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het geneesmiddel uit de nieren.

Na een dosis van 400 mg bedroeg de terugwinning uit urine (ongeveer 19% voor onveranderd geneesmiddel, ongeveer 2,5% voor M1 en ongeveer 14% voor M2) en feces (ongeveer 25% van het onveranderde geneesmiddel, ongeveer 36% voor M1 en geen herstel voor M2) in totaal ongeveer 96%.

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide veranderde de renale klaring van het oorspronkelijke geneesmiddel niet.

Ouderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht

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

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin verschillen niet significant bij patiënten met nierinsufficiëntie (inclusief creatinineklaring > 20 ml/min/1,73 m²). Als de nierfunctie afneemt, stijgen concentraties van de M2-metabooliet (glucuronide) met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring van < 30 ml/min/1,73 m²).

Leverinsufficiëntie

Op basis van de farmacokinetische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd bij patiënten met leverfalen (Child Pugh A, B), is het niet mogelijk om te bepalen of er verschillen zijn in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Leverinsufficiëntie is geassocieerd met hogere blootstelling aan M1 in plasma, terwijl blootstelling aan het hoofdgeneesmiddel vergelijkbaar is met blootstelling aan gezonde vrijwilligers. Er is onvoldoende ervaring met het klinisch gebruik van moxifloxacin bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op het hematopoëtisch systeem (lichte dalingen van het aantal erythrocyten en bloedplaatjes) werden waargenomen bij ratten en apen. Net als bij andere chinolonen werd hepatotoxiciteit (verhoogde leverenzymen en vacuolaire degeneratie) waargenomen bij ratten, apen en honden. Bij apen trad toxiciteit van het CZS (convulsies) op. Deze effecten werden alleen waargenomen na behandeling met hoge doses moxifloxacin of na langdurige behandeling.

Moxifloxacin was, net als andere chinolonen, genotoxisch in *in-vitro* tests met bacteriën of zoogdiercellen. Omdat deze effecten kunnen worden verklaard door een interactie met gyrase in

bacteriën en - bij hogere concentraties - door een interactie met het topo-isomerase II in zoogdiercellen, kan een drempelconcentratie voor genotoxiciteit worden verondersteld. Bij *in-vivo* testen werd geen bewijs van genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge doses moxifloxacin werden gebruikt. Derhalve kan een voldoende veiligheidsmarge voor de therapeutische dosis bij de mens worden verschaft. Moxifloxacin was niet-carcinogeen in een initiatiepromotietest bij ratten.

Veel chinolonen zijn fotoreactief en kunnen fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene effecten veroorzaken. Daarentegen bleek moxifloxacin vrij van fototoxische en fotogenotoxische eigenschappen te zijn bij testen in een uitgebreid programma van *in vitro* en *in vivo* studies. Onder dezelfde omstandigheden induceerden andere chinolonen wel effecten.

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de uitgestelde gereduceerde kaliumstroom van het hart en kan daardoor verlengingen van het QT-interval veroorzaken. Toxicologische studies uitgevoerd bij honden met orale doses van ≥ 90 mg/kg leidend tot plasmaconcentraties van ≥ 16 mg/l, veroorzaakten QT-verlengingen maar geen aritmieën. Alleen na zeer hoge cumulatieve intraveneuze toediening van meer dan 50 maal de dosis voor de mens (> 300 mg/kg), leidend tot plasmaconcentraties van ≥ 200 mg/l (meer dan 40 maal het therapeutische niveau), werden reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmieën waargenomen.

Van chinolonen is bekend dat ze kraakbeenlaesies veroorzaken in de belangrijkste diarthrodiale gewrichten bij onvolgroeide dieren. De laagste orale dosis moxifloxacin die de gewrichtstoxiciteit bij jonge honden veroorzaakte, was viermaal de maximaal aanbevolen therapeutische dosis van 400 mg (uitgaande van een 50 kg lichaamsgewicht) op basis van mg/kg, waarbij de plasmaconcentraties twee tot drie keer hoger waren dan die van de maximale therapeutische dosis.

Toxiciteitstesten bij ratten en apen (herhaalde dosering tot zes maanden) brachten geen aanwijzingen aan het licht met betrekking tot een oculotoxisch risico. Bij honden veroorzaakten hoge orale doses (≥ 60 mg/kg) leidend tot plasmaconcentraties van ≥ 20 mg/l veranderingen in het electroretinogram en in geïsoleerde gevallen een atrofie van het netvlies.

Reproductiestudies uitgevoerd bij ratten, konijnen en apen wijzen erop dat placentaire overdracht van moxifloxacin optreedt. Studies met ratten (oraal en i.v.) en apen (oraal) vertoonden geen bewijs van teratogeniciteit of verminderde vruchtbaarheid na toediening van moxifloxacin. Een licht verhoogde incidentie van wervel- en ribmisvormingen werd waargenomen bij foetussen van konijnen maar alleen in een dosis (20 mg/kg i.v.) die geassocieerd was met ernstige maternale toxiciteit. Er was een toename in de incidentie van abortussen bij apen en konijnen bij humane therapeutische plasmaconcentraties. Bij ratten werden afgenomen foetale gewichten, een verhoogd prenataal verlies, een licht verhoogde zwangerschapsduur en een verhoogde spontane activiteit van sommige mannelijke en vrouwelijke nakomelingen waargenomen bij doses die 63 maal de maximaal aanbevolen dosis op basis van mg/kg met plasmaconcentraties waren binnen het bereik van de humane therapeutische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat, Povidon K29/32, watervrij lactose, croscarmellosenatrium, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400 en ijzer(III)oxide rood (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere PVC/PVdC-aluminium blisterverpakking.

De filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 5, 7, 10 en 14 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

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praag 9
Tsjechië

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

RVG 123145

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

Datum van verlening van de vergunning: 22 augustus 2019

Datum van laatste verlenging: 8 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST°

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 25 maart 2025