

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 filmomhulde tablet bevat 400 mg moxifloxacin (in de vorm van hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: De filmomhulde tablet bevat 68 mg lactosemonohydraat (= 66,56 mg lactose) (zie rubriek 4.4).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Matrode, filmomhulde tablet met een langwerpige, convexe vorm met facet, een afmeting van 17 x 7 mm en met aan de ene zijde "M400" en aan de andere zijde "BAYER".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Avelox 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, dient Moxifloxacin 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:

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

In de volgende indicaties, dient Moxifloxacin alleen te worden gebruikt wanneer het niet geschikt wordt geacht om antibiotica te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties of wanneer deze antibiotica niet hebben gewerkt:

- 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.

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen als monotherapie bij lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken, maar moeten 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).

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

- Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking
- Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen

Avelox 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 of bij ernstige gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

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

Verminderde nier-/leverfunctie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met licht tot ernstig verminderde nierfunctie of bij patiënten die chronische dialyse ondergaan, dat wil zeggen hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) (zie voor meer gegevens rubriek 5.2). Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Andere speciale patiëntengroepen

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

Pediatrische patiënten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (< 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

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

- | | |
|--|------------|
| – Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis: | 5-10 dagen |
| – Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking: | 10 dagen |
| – Acute bacteriële sinusitis: | 7 dagen |
| – Lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken: | 14 dagen |

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten zijn onderzocht in klinische studies waarbij de behandeling maximaal 14 dagen duurde.

Sequentietherapie (intraveneus gevolgd door oraal)

In klinische studies met sequentietherapie schakelden de meeste patiënten binnen 4 dagen om van intraveneuze naar orale therapie (buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking) of binnen 6 dagen (gecompliceerde infecties van huid en weke delen). De aanbevolen totale duur van intraveuze 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 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.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Het voordeel van moxifloxacin-behandeling, 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

Bij gebruik van moxifloxacin is bij enkele patiënten verlenging van het QTc-interval in het ECG gevonden. 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. Oudere patiënten 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).

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende proarritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en oudere patiënten), zoals acuut myocardischemie 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 hartritmestoornissen tijdens behandeling met moxifloxacin, dient de behandeling te worden gestopt en een ECG te worden gemaakt.

Overgevoeligheid/allergische reacties

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

Ernstige leveraandoeningen

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

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

Ernstige huidreacties

Er zijn tijdens het gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN, ook bekend als het Leyll-syndroom), het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), 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 of AGEP heeft ontwikkeld tijdens de behandeling met moxifloxacin, mag een behandeling met moxifloxacin op geen enkel moment opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.

Patiënten met aanleg voor convulsies

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

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

Psychiatrische reacties

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

Aan antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en met antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudomembraneuze colitis en aan *Clostridium 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 AAD of AAC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacin, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen worden genomen. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om 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 rubrieken 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).

Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, 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 inname van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of 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 bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

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

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

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Aandoeningen van het gezichtsvermogen

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

Dysglykemie

Zoals met alle fluorochinolonen zijn met moxifloxacin afwijkingen van de glykemie gerapporteerd, zoals hypo- en hyperglykemie (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met moxifloxacin werden behandeld, is dysglykemie vooral opgetreden bij oudere diabetespatiënten die een concomiterende behandeling kregen met een oraal antidiabeticum (bijv. een sulfonyleureumderivaat) of insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Bij diabetespatiënten wordt aanbevolen de glykemie zorgvuldig te controleren.

Preventie van fotosensitiviteitsreacties

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op fotosensitiviteit. Niettemin dienen patiënten geadviseerd te worden om blootstelling aan UV-straling of langdurig en/of sterk zonlicht gedurende behandeling met moxifloxacin te vermijden.

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 ontsteking in het kleine bekken

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

Patiënten met een speciale vorm van cSSSI

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 bacterieekweektest 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).

Pediatrie patiënten

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

Informatie over hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie 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 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 aritmie, waaronder torsade de pointes. Daarom is toediening van moxifloxacin samen met één van de hieronder genoemde geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- anti-arrhythmica klasse IA (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide);
- anti-arrhythmica 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, laxeremiddelen en klysma's [hoge doses], corticosteroiden, amfotericine B) of medicatie die in verband is 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 (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, co-trimoxazol 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 anticoagulant 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 cytochrom P450-enzymen staaften deze bevindingen. Gezien deze resultaten is een metabole interactie via cytochrom P450-enzymen onwaarschijnlijk.

Interacties met voedsel

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van moxifloxacin op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Ten gevolge van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel (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 sequentherapie), 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- zeer zelden ($< 1/10000$)
- niet bekend (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

| Systeem/ orgaanklasse (MedDRA) | 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 protrombintijd / toegenomen INR | | Verhoogde protrombinespiegel/verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie | |
| Immuun-systeem-aandoeningen | | Allergische reactie (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) | | |
| Endocriene aandoeningen | | | | Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Hyperlipidemie | Hyperglykemie Hyperurikemie | Hypoglykemie Hypoglykemisch coma | |
| Psychische stoornissen* | | Angstreacties Psycho-motorische hyperactiviteit / opwinding | Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoord-pogingen, 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) | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen* | Hoofdpijn Duizeligheid | Par- en dysesthesie Smaak-afwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid | Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatioestoornissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakestoornis Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie | Hyperesthesie | |
| Oog-aandoeningen* | | Stoornis van het gezichts-vermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4) | Fotofobie | Voorbijgaand verlies van het gezichts-vermogen (in het bijzonder in het verloop van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveïtis en bilaterale acute iris-transilluminatie (zie rubriek 4.4) | |
| Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen* | | | Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel) | | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|
| Hartaandoeningen** | 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 tachyritmieën Syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur) | Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4) | |
| Bloedvataandoeningen** | | Vaatverwijding | Hypertensie Hypotensie | Vasculitis | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoeningen) | | | |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | Misselijkheid Braken Maagdarmlachten en buikpijn Diarree | Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase | Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4.) | | |
| Lever- en gal-aandoeningen | Verhoogde transaminases | Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma-glutamyl-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) | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid | | Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levens-bedreigend, zie rubriek 4.4) | Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen* | | Artralgie Myalgie | Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte | Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | Rabdomyolyse |
| 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, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, 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, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4).

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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 247-85592

Link naar het formulier : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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 fluorochinolonen, ATC-code J01-MA-14.

Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een grote groep Gram-positieve en Gram-negatieve aerobe en anaerobe pathogenen. De bactericide werking van moxifloxacin komt voort uit de remming van beide type II-topo-isomerasen (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 concentratie-afhankelijk is. De minimale bactericide concentratie (MBC) bleek in dezelfde grootte-orde te liggen als de minimale remmende concentratie (MIC).

Effect op de darmflora bij de mens

Na orale toediening van moxifloxacin werden bij vrijwilligers de volgende veranderingen in de darmflora gevonden: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. en *Klebsiella* spp. waren in aantal gereduceerd, evenals de 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-topoisomerasen, DNA gyrase en topo-isomerase IV. Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve micro-organismen.

Kruisresistentie is waargenomen met andere chinolonen. Maar aangezien moxifloxacin beide topo-isomerasen (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.

Breekpunten

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

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

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

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer het voorkomen van resistentie ter plaatse 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> * (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> <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> (meticillineresistent)* |
| <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 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_{ss}) bedraagt ongeveer 2 l/kg. Experimenten *in vitro* en *ex vivo* lieten een eiwitbinding van ongeveer 40-42% zien, onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin wordt voornamelijk gebonden aan serumalbumine. De volgende piekconcentraties (geometrisch gemiddelde) zijn gevonden na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg moxifloxacin:

| Weefsel | Concentratie | Weefsel-plasmaratio |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Plasma | 3,1 mg/l | -- |
| Speeksel | 3,6 mg/l | 0,75 – 1,3 |
| Blaarvocht | 1,6 mg/l ¹ | 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 mg/l ² | 0,8 – 1,4 ^{2,3} |
| Vrouwelijke geslachtsorganen* | 10,2 mg/kg ⁴ | 1,7 ²⁴ |

* 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 sulfo-verbinding (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.

Oudere patiënten en patiënten met een laag lichaamsgewicht

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

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring > 20 ml/min/1,73m²). 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 m²).

Verminderde leverfunctie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 initiatie-promotietest bij ratten.

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

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de langzame kaliumuitstroom tijdens de repolarisatie van het hart en kan daardoor verlenging van het QT-interval veroorzaken. Toxicologische studies waarbij honden orale doses van ≥ 90 mg/kg kregen toegediend, resulterend in plasmaconcentraties van ≥ 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 ≥ 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 (≥ 60 mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van ≥ 20 mg/l, veranderingen in het elektroretinogram en in geïsoleerde gevallen atrofie van de retina.

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

Filmomhulling:

Hypromellose
Macrogol 4000
Ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polypropyleen/aluminium en polyvinylchloride/polyvinylideenchloride/aluminium blisterverpakkingen

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosjes met kleurloze transparante of witte niet-doorschijnende blisterverpakkingen van polypropyleen/aluminium of kleurloze transparante blisterverpakkingen van polyvinylchloride/ polyvinylideenchloride/aluminium:

De filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 5, 7 en 10 tabletten, in ziekenhuisverpakkingen met 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) filmomhulde tabletten of in ziekenhuis meervoudsverpakkingen met 80 (5 verpakkingen van 16) of 100 (10 verpakkingen van 10) filmomhulde tabletten.

Kartonnen doosjes met aluminium/aluminium blisterverpakkingen zijn beschikbaar in verpakkingen met één filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Bayer SA-NV
J.E. Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE223203 (blisterverpakking PP/Al)
BE533511 (blisterverpakking PVC/PVDC/Al)
BE533502 (blisterverpakking Al/Al)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 mei 2001
Datum van laatste verlenging: 13 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2021