

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Avelox 400 mg/250 ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

1 ml bevat 1,6 mg moxifloxacin (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: 250 ml oplossing voor infusie bevat 787 mg (34 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Avelox is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

Moxifloxacin dient 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.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Verminderde nier-/leverfunctie

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

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

Andere speciale patiëntengroepen

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of 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 chinolonen.

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van moxifloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met moxifloxacin mag pas worden gestart als er geen andere 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

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

Behandeling met moxifloxacin dient te worden gestopt als tekenen of symptomen die gerelateerd kunnen zijn aan hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling, met of zonder bevindingen op het ECG. Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met elke aandoening die

predisponeert tot hartritmestoornissen (bijvoorbeeld acuut myocardischemie), omdat zij een verhoogd risico kunnen hebben op het ontstaan van ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes) en op hartstilstand. Zie ook rubrieken 4.3 en 4.5.

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

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

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

Overgevoeligheid/allergische reacties

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Er zijn gevallen van het Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die behandeld werden met moxifloxacin (zie rubriek 4.8). Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, geassocieerd met vernauwing van de kransslagaders en mogelijk leidend tot een myocardinfarct.

Ernstige leveraandoeningen

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

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

Ernstige huidreacties

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

Patiënten met aanleg voor convulsies

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

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, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische reacties

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

Aan antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

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

Patiënten met myasthenia gravis

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

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (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). Corticosteroiden 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 aorta dissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd

door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

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 corticosteroiden.

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

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

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

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

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

Ontsteking van periarterieel weefsel

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

na toediening langs deze weg.

Patiënten met een speciale vorm van cSSSI

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

Interferentie met biologische testen

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

Patiënten met MRSA infecties

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

Pediatrie patiënten

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

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 787 mg (ongeveer 34 mmol) natrium per fles met 250 ml oplossing voor infusie, overeenkomend met 39,35% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met geneesmiddelen

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

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

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

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

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

Daarom werd geen klinisch-relevante interactie waargenomen tussen moxifloxacin en glibenclamide.

Veranderingen in INR

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

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

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

Interacties met voedsel

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven, waargenomen in klinische studies en afkomstig van post-

marketing surveillance met 400 mg moxifloxacin, dagelijks toegediend via de intraveneuze of orale toedieningswijze (alleen intraveneus, sequentietherapie [i.v./oraal] en orale toediening), gerangschikt naar frequentiegroep.

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

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- zeer zelden ($< 1/10000$)
- niet bekend (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

Systeem/orgaan-klasse (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 lymfestelselaandoeningen		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd/toegenomen INR		Verhoogde protrombinespiegel/verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie	
Immuunsysteem aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)		
Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemisch coma	

Systeem/orgaan- klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen*		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit/ opwinding	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/ -gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie Delirium	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelf- beschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/ -gedachten of zelfmoordpo- gingen, zie rubriek 4.4)	
Zenuwstelsel- aandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatiestoornissen (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 gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Vorbijgaand 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 iris- transilluminatie (zie rubriek 4.4)	
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen*			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)		

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen**	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	QT-verlenging (zie rubriek 4.4) Palpaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (dwz. acuut en kortdurend bewustzijnsverlies)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen**		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspnoe (inclusief astmatische aandoeningen)			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten 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 gammaglutamyltransferase Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (waaronder fatale gevallen, zie rubriek 4.4)	

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), 'fixed drug'-eruptie, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Arthritis Spierstijfheid Exacerbatie van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	Reacties op de plaats van injectie en infusie	Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen) Zweten (Thrombo)phlebitis op de plaats van infusie	Oedeem		

* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en suïcidale gedachten), geheugen- en concentratieverlies en vermindering van gehoor, zicht, 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).

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

Vaak: verhoogd gamma-glutamyltransferase

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen aanbevolen na een onbedoelde overdosering. In het geval van overdosering dient een symptomatische behandeling te worden uitgevoerd. Het ECG moet worden bewaakt vanwege de mogelijkheid van QT-interval verlenging. Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale of intraveneuze dosis van 400 mg moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel reduceren met meer dan 80% resp. 20%. Het gebruik van geactiveerde kool vroegtijdig gedurende de opname kan nuttig zijn om overmatige toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin in gevallen van orale overdosering te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

PK/PD

Fluorochinolonen vertonen een concentratieafhankelijke bacteriedodende werking. Farmacodynamische studies van fluorochinolonen in dierinfectiemodellen en in onderzoeken bij de mens geven aan dat de belangrijkste bepalende factor voor werkzaamheid de AUC₂₄/MIC verhouding is.

Resistentiemechanisme

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

Breekpunten

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

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

Microbiologische gevoeligheid

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

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B)
<i>Streptococcus milleri</i> groep* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> en <i>S. intermedius</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groep A)
<i>Streptococcus viridans</i> group (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)

<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Prevotella</i> spp*
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</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> *
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Inherent resistente organismen
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies. + Meticillineresistente <i>S. aureus</i> heeft een grote kans op resistentie voor fluorochinolonen. Moxifloxacineresistentiepercentage van > 50% is gemeld voor meticillineresistente <i>S. aureus</i> . # ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk ook resistent voor fluorochinolonen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na enkelvoudige intraveneuze toediening van 400 mg gedurende 1 uur werden piekplasmaconcentraties van ongeveer 4,1 mg/l waargenomen aan het einde van de infusie, overeenkomend met een gemiddelde toename van ongeveer 26% ten opzichte van de gevonden waarden na orale toediening (3,1 mg/l). De AUC-waarde van ongeveer 39 mg*uur/l na intraveneuze toediening is maar iets hoger dan die waargenomen na orale toediening (35 mg*uur/l), hetgeen overeenstemt met de absolute biologische beschikbaarheid van ca. 91%.

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

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur 1 N (voor instellen van de pH)
Natriumhydroxide oplossing 2 N (voor instellen van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De volgende oplossingen zijn onverenigbaar met moxifloxacin oplossing voor infusie:

Natriumchloride 10% en 20% oplossing
Natriumbicarbonaat 4,2% en 8,4% oplossing

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

6.3 Houdbaarheid

Polyolefine zak: 3 jaar
Glazen fles: 5 jaar

Samenvatting van de productkenmerken

Direct na opening en/of verdunning gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet beneden 15°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyolefine zakken met polypropyleen uitgang, dichtgeplakt in aluminium buitenfolie. De 250 ml zak is verkrijgbaar in dozen met 5 en 12 zakken.

Kleurloze glazen flessen (type 2) met een chloorbutylrubberen of broombutylrubberen stop als afsluiting. De 250 ml fles is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 fles en in meervoudsverpakkingen met 5 flessen (5 verpakkingen van 1 fles).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voor de volgende co-infusies is aangetoond dat ze verenigbaar zijn met moxifloxacin 400 mg oplossing voor infusie: water voor injectie, natriumchloride 0,9%, natriumchloride 1 molair, glucose 5%/10%/40%, xylitol 20%, Ringer-oplossing, samengestelde natriumlactaatoplossing (Hartmanns-oplossing, Ringer-lactaat-oplossing).

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

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

Wanneer koel bewaard, kan er een neerslag ontstaan dat weer oplost bij kamertemperatuur. Het wordt daarom aanbevolen om de oplossing voor infusie niet beneden 15°C te bewaren.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:	BE241613 (glazen fles)
	BE241604 (zak)
Luxemburg:	2011071235
	1x 12 zakjes 0339368
	1x 1 flacon 0339371
	1x 5 flacons 0339385

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2002

Datum van laatste verlenging: 04 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2026