

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 436,32 mg moxifloxacine hydrochloride, equivalent aan 400 mg moxifloxacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Matrode, langwerpige, filmomhulde tabletten, met de opdruk "E18" aan de ene kant en effen aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten van 18 jaar en ouder veroorzaakt door voor moxifloxacine gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). Moxifloxacine dient alleen te worden gebruikt wanneer het niet geschikt wordt geacht om andere antibiotica te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties of wanneer deze antibiotica niet hebben gewerkt:

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd);
- acute exacerbaties van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd);
- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking, behalve ernstige gevallen;
- lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken (d.w.z. infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen, waaronder salpingitis en endometritis), zonder een hiermee samenhangend tubo-ovarieel abces of abces in het bekken.

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten wordt niet aanbevolen als monotherapie bij lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken, maar moeten als gevolg van toenemende moxifloxacine resistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden gegeven, tenzij moxifloxacine resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

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

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten dient 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.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering (volwassenen)

De aanbevolen dosis is een 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 en 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 en kan onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

### Duur van de behandeling

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

- acute exacerbaties van chronische 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

Moxifloxacin AB 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 intraveneuze en orale behandeling is 7 – 14 dagen voor buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking en 7 – 21 dagen voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen.

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

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten jonger dan 18 jaar.

- Patiënten met een voorgeschiedenis van peesziekten en/of peesafwijkingen 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 bij patiënten met een stijging van de transaminasen > 5x BLN.

#### **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.

##### 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.

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

Bij enkele patiënten is aangetoond dat moxifloxacin het QTc-interval op het electrocardiogram verlengt. 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 medicijnen. Oudere patiënten kunnen ook gevoeliger zijn voor medicatie-gerelateerde 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 proaritmische 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 deze gevallen 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.

Testen/onderzoeken van de leverfunctie dienen uitgevoerd te worden wanneer er indicaties zijn van verminderd functioneren van de lever.

#### Ernstige huidbijwerkingen

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

#### Patiënten met aanleg voor convulsies

Het is bekend 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.

#### Perifere neuropathie

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

#### Patiënten met myasthenia gravis

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

#### Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met moxifloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

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

Epidemiologische studies rapporteren een verhoogd risico op aorta-aneurysma en 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).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve 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 moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

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

#### Patiënten met 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 bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes.

#### Preventie van fotosensitiviteitsreacties

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op fotosensitiviteit. Niettemin 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 bij wie glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie in de familie voorkomt of patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, 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 (bijv. samenhangend met een tubo-ovarieel abces of abces in het bekken), waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk wordt geacht, is behandeling met Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten niet aangeraden.

Ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Daarom moet in dergelijke gevallen empirisch moxifloxacin samen met een ander geschikt 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

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

### Patiënten met MRSA infecties

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

### Pediatrische patiënten

Als gevolg van bijwerkingen 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).

### **Moxifloxacin AB bevat natrium.**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 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 volgende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

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

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

De bijwerkingen die werden waargenomen in alle klinische studies met moxifloxacin 400 mg (orale en vervolgbehandeling), worden hieronder opgesomd volgens hun frequentie.



Naast nausea en diarree werden alle bijwerkingen waargenomen met een frequentie lager dan 3%.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Frequenties worden gedefinieerd als:

- Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )
- Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )
- Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )
- Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis				
<b>Bloed- en Lymfestelselaan- doeningen</b>		Anemie Leukopenie(ën) Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Bloedeosinofilie Verlengde protrombinetijd / toegenomen INR		Verhoogde protrombinespiegel/ verlaagde INR Agranulocytose Pancytopenie	
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)		
<b>Endocriene aandoeningen</b>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
<b>Voedings- en Stofwisselings- stoornissen</b>		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemische coma	
<b>Psychische stoornissen*</b>		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit / opwindig	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen)	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in	

<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
			mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie Delirium	zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)	
<b>Zenuwstelselaan- doeningen*</b>	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. grand mal convulsies (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakestoornis Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie	Hyperesthesie	
<b>Oogaandoeningen*</b>		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral tijdens het verloop van reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (vooral tijdens het verloop van reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveïtis en bilaterale acute iris transilluminatie (zie rubriek 4.4)	

<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen*</b>			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)		
<b>Hartaandoeningen**</b>	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 (d.w.z. acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
<b>Bloedvataandoeningen**</b>		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Dyspneu (inclusief astmatische aandoeningen)			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica- gerelateerde colitis (incl. pseudomembrane uze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4.)		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde transaminases	Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gammaglutamyltr ansferase Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (incl. gevallen met fatale afloop, zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenre actie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4),

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					'fixed drug'- eruptie, fotosensitiviteitsre acties (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstels el- en bindweefselaan doeningen*</b>		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
<b>Nier- en urine­wegaando eningen</b>		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaa tsstoornissen*</b>		Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken en 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, 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).

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 (inclusief pseudotumor cerebri), hypernatriemie, hypercalciëmie, hemolytische anemie.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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 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 pathogenen.

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

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

##### Effect op de darmflora bij de mens

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

##### Resistentiemechanisme

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

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

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

### Breekpunten

EUCAST klinische MIC- en diskdiffusiebreekpunten voor moxifloxacin (01.01.2019):

Organisme	Gevoelig	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
<i>Coagulase-negatieve staphylococci</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	□ 0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groepen A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
<i>Corynebacterium spp</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	□ 0,5 mg/l □ 25 mm
Niet aan species gekoppelde breekpunten*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
*Deze breekpunten worden enkel gebruikt wanneer er geen speciesspecifieke breekpunten of andere aanbevelingen (een streepje of een aantekening) zijn in de speciesspecifieke tabellen.		

### Microbiologische gevoeligheid

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

<b>Gewoonlijk gevoelige species</b>
<u>Aerobe Gram-positieve 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>Aerobe Gram-negatieve 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>
<b>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillineresistent)+
<u>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae*</i> <i>Escherichia coli*#</i> <i>Klebsiella pneumoniae*#</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae*+</i> <i>Proteus mirabilis*</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis*</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<b>Inherent resistente organismen</b>
<u>Aerobe Gram-negatieve 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<sub>ss</sub>) bedraagt ongeveer 2 l/kg.

Experimenten *in vitro* en *ex vivo* lieten een eiwitbinding van ongeveer 40-42% zien, onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin wordt voornamelijk gebonden aan serumalbumine.

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

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

\* intraveneuze toediening van een enkele dosis van 400 mg

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

<sup>2</sup> vrije concentratie

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

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

### Biotransformatie

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

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

### Eliminatie

Moxifloxacin wordt uitgescheiden uit plasma met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ca. 12 uur. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring na een dosis van 400 mg varieert van 179 tot 246 ml/min. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, 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% in onveranderde vorm, ca. 2,5% in de vorm van M1 en ca. 14% in de vorm van M2) en in de feces (ca. 25% in onveranderde vorm, 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/1,73m<sup>2</sup>). Wanneer de nierfunctie vermindert, neemt de concentratie van de M2-metabooliet (glucuronide) toe met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).



### *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 (verhoogde leverenzymactiviteit en vacuolaire degeneratie) waargenomen bij ratten, apen en honden. 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  $\geq 90$  mg/kg kregen toegediend, resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 16$  mg/l, lieten wel QT-verlenging, maar geen aritmieën zien. Alleen na herhaalde intraveneuze toediening van heel hoge doses van meer dan 50 keer de humane dosis ( $> 300$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 200$  mg/l (meer dan 40 keer hoger dan het therapeutische niveau) werden reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmieën waargenomen.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Povidone (K-30)  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling van de tablet:

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 5, 7, 10 en 50 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Moxifloxacin AB 400 mg filmomhulde tabletten: BE504222

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/01/2017.

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 29/07/2022

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

Datum van herziening: 03/2024

Datum van goedkeuring: 06/2024