

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Teva 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg moxifloxacin (base).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtroze, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet. De lengte van de filmomhulde tablet is ongeveer 17 mm en de breedte ongeveer 7,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin Teva is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten vanaf 18 jaar, veroorzaakt door voor moxifloxacin gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

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

- Acute bacteriële sinusitis (correct gediagnosticeerd)
- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis (correct gediagnosticeerd)
- Niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia), behalve ernstige gevallen
- Lichte tot matige ontsteking van het kleine bekken (dus infecties van de bovenste geslachtsorganen bij de vrouw, inclusief salpingitis en endometritis), zonder geassocieerd tubo-ovarieel of bekkenabces.

Moxifloxacin Teva is niet aanbevolen voor gebruik als monotherapie van lichte tot matige bekkenontstekingen, maar moet in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel worden toegediend (bv. een cefalosporine) vanwege de toenemende moxifloxacinresistentie van *Neisseria gonorrhoeae*, tenzij moxifloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* uitgesloten kan worden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin Teva kan ook gebruikt worden om een kuur af te maken bij patiënten die verbetering hebben vertoond tijdens een initiële behandeling met intraveneus moxifloxacin voor de volgende indicaties:

- Niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia)
- Gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren.

Moxifloxacin Teva mag niet gebruikt worden om een behandeling in te zetten tegen enig type infectie van de huid en huidstructuren of bij ernstige niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia).

De officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten nageleefd worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

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

Nier-/leverinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een licht tot ernstig verstoorde nierfunctie of bij patiënten onder chronische dialyse, dus hemodialyse en continue ambulante peritoneaaldialyse (zie rubriek 5.2 voor meer details).

Er zijn onvoldoende gegevens voor patiënten met een verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Andere speciale populaties

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij bejaarden en bij 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 jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De filmomhulde tablet moet heel ingeslikt worden met voldoende vloeistof en kan buiten de maaltijden om ingenomen worden.

Gebruiksduur

Moxifloxacin Teva moet gebruikt worden met de volgende behandelingsduur:

- Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis	5-10 dagen
- Niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia)	10 dagen
- Acute bacteriële sinusitis	7 dagen
- Lichte tot matige ontsteking van het kleine bekken	14 dagen

(PID)	
-------	--

Moxifloxacin Teva werd bestudeerd in klinisch onderzoek voor een behandeling tot 14 dagen.

Sequentiële (intraveneuze gevolgd door orale) toediening

In klinisch onderzoek met sequentiële toediening schakelden de meeste patiënten over van intraveneuze op orale toediening binnen 4 dagen (niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia)) of 6 dagen (gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren). De aanbevolen totale duur van de intraveneuze en orale behandeling is 7-14 dagen voor niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia) en 7 - 21 dagen voor gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren.

De aanbevolen dosis (400 mg eenmaal daags) en behandelingsduur voor de behandelde indicatie mogen niet overschreden worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere chinolonen of 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 peesaandoening/-stoornis als gevolg van een chinolonenbehandeling.

Zowel in preklinische onderzoeken als bij mensen werden elektrofysiologische veranderingen aan het hart waargenomen na blootstelling aan moxifloxacin, in de vorm van verlenging van het QT-interval. Omwille van de geneesmiddelveiligheid is moxifloxacin daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval
- Elektrolytstoornissen, vooral bij ongecorrigeerde hypokaliëmie
- Klinisch ernstige bradycardie
- Klinisch ernstig hartfalen met verminderde links-ventriculaire ejectiefractie
- Eerdere voorgeschiedenis van symptomatische aritmie.

Moxifloxacin mag niet samen gebruikt worden met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie ook rubriek 4.5).

Wegens beperkte klinische gegevens is moxifloxacin ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een verstoorde leverfunctie (Child Pugh C) en bij patiënten met een verhoogde transaminasespiegel tot > 5 keer de ULN.

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 de behandeling met moxifloxacin, vooral bij infecties met een lage mate van ernst, moet afgewogen worden tegen de informatie in de rubriek met waarschuwingen en voorzorgen.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik 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 QTc-interval en klinische aandoeningen die mogelijk daarmee verband houden

Er is aangetoond dat moxifloxacin bij sommige patiënten het QTc-interval verlengt op het electrocardiogram. In de analyse van ecg's verkregen in het klinische onderzoeksprogramma was de verlenging van het QTc-interval met moxifloxacin 6 msec ± 26 msec, 1,4% vergeleken met de basiswaarde. Aangezien bij vrouwen de basiswaarde van het QTc-interval vaak langer is dan bij mannen, kunnen ze gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Bejaarde patiënten kunnen ook gevoeliger zijn voor effecten van geneesmiddelen op het QT-interval.

Geneesmiddelen die de kaliumconcentratie kunnen verlagen, moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die moxifloxacin krijgen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Moxifloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met pro-aritmische aandoeningen (vooral vrouwen en bejaarde patiënten), zoals acute myocardische ischemie of een verlenging van het QT-interval, omdat dit kan leiden tot een hoger risico op ventriculaire aritmie (incl. torsade de pointes) en hartstilstand (zie ook rubriek 4.3). De mate van verlenging van het QT-interval kan toenemen met stijgende concentraties van het geneesmiddel. De aanbevolen dosis mag dan ook niet overschreden worden.

Als er tekenen van hartaritmie optreden tijdens de behandeling met moxifloxacin, moet de behandeling beëindigd worden en moet er een ecg gemaakt worden.

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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluoroquinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluoroquinolonen 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 ook

- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of ook
- 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.

Overgevoeligheid / allergische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties werden gemeld voor fluorochinolonen, ook moxifloxacin, na de eerste toediening. Anafylactische reacties kunnen evolueren naar levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In gevallen van klinische manifestaties van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met moxifloxacin stopgezet worden en de geschikte behandeling ingezet worden (bv. behandeling tegen shock).

Ernstige leverstoornissen

Gevallen van fulminante hepatitis die kan evolueren tot leverfalen (zelfs fataal) werden gemeld voor moxifloxacin (zie rubriek 4.8). De patiënten moeten het advies krijgen om contact op te nemen met hun arts voordat ze de behandeling voortzetten als ze tekenen en symptomen krijgen van fulminante leveraandoening, zoals snel opkomende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, bloedingsneigingen of hepatische encefalopathie.

Leverfunctietests/-onderzoeken moeten uitgevoerd worden in gevallen waar aanwijzingen voor leverdisfunctie zich voordoen.

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 die vatbaar zijn voor toevallen

Het is bekend dat chinolonen toevallen veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik door patiënten met CZS-stoornissen waardoor ze vatbaarder kunnen zijn voor toevallen of hun

toevalsgrens verlaagd kan zijn. In geval van toevallen moet de behandeling met moxifloxacin stopgezet worden en moeten de geschikte maatregelen getroffen worden.

Perifere neuropathie

Gevalen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie die leiden tot paresthesie, hypoesthesie, dysesthesie of zwakte werden gemeld bij patiënten die chinolonen kregen en fluorochinolonen, ook moxifloxacin. Patiënten onder behandeling met moxifloxacin moeten het advies krijgen om hun arts te informeren voordat ze de behandeling voortzetten bij symptomen van neuropathie zoals pijn, branderigheid, tintelingen, gevoelloosheid, of zwakte om de ontwikkeling van een mogelijke onomkeerbare toestand te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische reacties

Psychiatrische reacties kunnen optreden, zelfs na de eerste toediening van chinolonen, inclusief moxifloxacin. In zeer zeldzame gevallen zijn psychotische reacties geëvolueerd naar depressie of geestesgezondheidsproblemen die hebben geleid tot zelfdodingsgedachten of zelfbeschadigend gedrag zoals zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.8). Als de patiënt deze reacties vertoont, moet de behandeling met moxifloxacin stopgezet worden en moeten de geschikte maatregelen getroffen worden. Voorzichtigheid is geboden als moxifloxacin gebruikt wordt bij psychotische patiënten of patiënten met een anamnese van een psychiatrische aandoening.

Diarree en colitis geassocieerd met antibiotica

Diarree geassocieerd met antibiotica (AAD) en colitis (AAC) geassocieerd met antibiotica, inclusief colitis pseudomembranacea en met *Clostridium difficile* geassocieerde diarree, werden gemeld bij het gebruik van bijna alle breedspectrumantibiotica, inclusief moxifloxacin, en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Daarom is het belangrijk om rekening te houden met deze diagnose bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na het gebruik van moxifloxacin. Als diarree en colitis geassocieerd met antibiotica vermoed of bevestigd wordt, moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen, inclusief moxifloxacin, stopgezet worden en onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen getroffen worden. Daarnaast moeten de geschikte maatregelen voor beheersing van de infectie getroffen worden om het risico op besmetting te beperken. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die ernstige diarree krijgen.

Patiënten met myasthenia gravis

Moxifloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis omdat de symptomen versterkt kunnen worden.

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.

Behandeling van patiënten met nierfalen

Bejaarde patiënten met nierstoornissen moeten voorzichtig zijn bij gebruik van moxifloxacin als ze er niet in slagen om voldoende vocht tot zich te nemen, omdat dehydratie het risico op nierfalen kan verhogen.

Visusstoornissen

Als het zicht verstoord wordt of als er effecten op de ogen worden ondervonden, moet er onmiddellijk een oogspecialist geraadpleegd worden (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Dysglykemie

Zoals met alle chinolonen zijn met moxifloxacin afwijkingen van de glykemie gerapporteerd, zoals hypo- en hyperglykemie (zie rubriek 4.8) gewoonlijk bij diabetespatiënten die een concomiterende behandeling kregen met een oraal antidiabeticum (bijv. glibenclamide) of insuline. Er werden gevallen van hypoglycemisch coma gemeld. Bij diabetespatiënten wordt aanbevolen de glykemie zorgvuldig te controleren.

Preventie van overgevoeligheidsreacties voor licht

Er is aangetoond dat chinolonen overgevoeligheidsreacties voor licht veroorzaken bij patiënten. Onderzoek heeft echter aangetoond dat moxifloxacin een lager risico heeft om lichtgevoeligheid op te wekken. Niettemin moeten de patiënten het advies krijgen om blootstelling aan UV straling of langdurig en/of sterk zonlicht tijdens de behandeling met moxifloxacin te vermijden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met (een familiale voorgeschiedenis van) glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zijn vatbaarder voor hemolytische reacties als ze behandeld worden met chinolonen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van moxifloxacin bij deze patiënten.

Patiënten met een ontsteking van het kleine bekken

Voor patiënten met complicaties van ontstekingen in het bekken (bv. geassocieerd met een tubo-ovarieel of bekkenabces), voor wie een intraveneuze behandeling nodig geacht wordt, is behandeling met Moxifloxacin Teva niet aanbevolen.

Een ontsteking van het kleine bekken kan veroorzaakt worden door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae*. Daarom moet in zulke gevallen empirisch moxifloxacin samen toegediend worden met een ander geschikt antibioticum (bv. een cefalosporine), tenzij moxifloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* uitgesloten kan worden. Als er geen klinische verbetering wordt bereikt na 3 dagen behandeling moet de therapie heroverwogen worden.

Patiënten met speciale gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren

De klinische werkzaamheid van intraveneus moxifloxacin bij de behandeling van ernstige brandwondeninfecties, fasciitis en diabetische voetinfecties met osteomyelitis werd niet vastgesteld.

Interferentie met laboratoriumtests

De behandeling met moxifloxacin kan interfereren met de kweektest voor *Mycobacterium* spp. door onderdrukking van mycobacteriële groei, die vals negatieve resultaten veroorzaakt in bloed afgenomen bij patiënten die op dat moment moxifloxacin kregen.

Patiënten met een MRSA-infectie

Moxifloxacin is niet aanbevolen voor de behandeling van MRSA-infecties. In geval van een vermoede of bevestigde infectie door MRSA, moet een behandeling met een geschikt antibacterieel middel gestart worden (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

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

Hulpstof

Natrium

Dit middel 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

Geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen

Een additief effect op de verlenging van het QT-interval van moxifloxacin en andere farmaca die het QTc-interval kunnen verlengen, kan niet uitgesloten worden. Dit zou kunnen leiden tot een hoger risico op ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes. Daarom is gelijktijdige toediening van moxifloxacin met één van de volgende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

- antiaritmica van klasse IA (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- antiaritmica van klasse III (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- antipsychotica (bv. fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride)
- tricyclische antidepressiva
- bepaalde antimicrobiële middelen (saquinavir, sparfloxacine, erytromycine i.v., pentamidine, antimalariamiddelen, vooral halofantrine)
- bepaalde antihistaminica (terfenadine, astemizol, mizolastine)
- andere (cisapride, vincamine i.v., bepridil, difemanil).

Moxifloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die geneesmiddelen innemen die de kaliumconcentratie kunnen verlagen (bv. lis- en thiazidediuretica, laxativa en klysma's [hoge doses], corticosteroiden, amfotericine B) of medicatie die in verband gebracht wordt met klinisch ernstige bradycardie.

Vorming van chelaatcomplexen

Er moet een interval van ongeveer 6 uur aangehouden worden tussen toediening van stoffen met bivalente of trivalente kationen (bv. antacida met magnesium of aluminium, didanosinetabletten, sucralfaat en stoffen met ijzer of zink) en toediening van moxifloxacin.

Actieve kool

Gelijktijdige toediening van actieve kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacin heeft geleid tot een uitgesproken preventie van geneesmiddelabsorptie en een verminderde systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel met meer dan 80%. Daarom is gelijktijdig gebruik van deze twee geneesmiddelen niet aanbevolen (behalve voor gevallen van overdosering, zie ook rubriek 4.9).

Digoxine

Na herhaaldelijke toediening aan gezonde vrijwilligers heeft moxifloxacin de C_{max} van digoxine verhoogd met ongeveer 30% zonder de AUC of dalconcentraties te beïnvloeden. Er zijn geen voorzorgsmaatregelen nodig voor gebruik met digoxine.

Glibenclamide

In onderzoek bij diabetische vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van oraal moxifloxacin met glibenclamide tot een afname met ongeveer 21% in de piekplasmaconcentraties van glibenclamide. De combinatie van glibenclamide en moxifloxacin zou theoretisch kunnen leiden tot een lichte en voorbijgaande hyperglykemie. De waargenomen farmacokinetische veranderingen voor glibenclamide leidden echter niet tot veranderingen van de farmacodynamische parameters (suikerspiegel, insuline). Daarom werd er geen klinisch relevante interactie waargenomen tussen moxifloxacin en glibenclamide.

Veranderingen in INR

Een groot aantal gevallen die een toename toonden in de activiteit van orale anticoagulantia werden gemeld bij patiënten die antibacteriële agentia kregen, vooral fluorochinolonen, macroliden, tetracyclines, cotrimoxazol en sommige cefalosporines. Infectieuze en inflammatoire aandoeningen, leeftijd en algemene status van de patiënt lijken risicofactoren te zijn. Onder deze omstandigheden is het moeilijk om te beoordelen of de INR (international normalised ratio) is verstoord door de infectie of de behandeling. [Uit voorzorg zou de INR frequenter kunnen worden gemeten. Zo nodig moet de dosering van de orale stollingsremmer aangepast worden].

Cytochroom P450

Klinisch onderzoek heeft niet gewezen op interacties na gelijktijdige toediening van moxifloxacin met: ranitidine, probenecid, orale anticonceptie, calciumsupplementen, parenteraal toegediende morfine, theofylline, cyclosporine of itraconazol.

In vitro onderzoek met humane cytochroom-P450-enzymen heeft deze bevindingen ondersteund. Op basis van deze resultaten is een metabole interactie via cytochroom P450-enzymen onwaarschijnlijk.

Interactie met voedsel

Moxifloxacin vertoont geen klinisch relevante interactie met voedsel, inclusief zuivelproducten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van moxifloxacin voor menselijke zwangerschappen is niet geëvalueerd. Onderzoek op dieren heeft aangetoond dat er een toxiciteit is voor de voortplanting (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Vanwege het experimentele risico op schade door fluorochinolonen aan gewicht dragend kraakbeen van onvolgroeide dieren en omkeerbare gewrichtsletsels beschreven bij kinderen die sommige fluorochinolonen hadden gekregen, mag moxifloxacin niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er is er zijn geen gegevens beschikbaar over vrouwen die borstvoeding geven. Preklinische gegevens wijzen erop dat kleine hoeveelheden van moxifloxacin in de melk worden uitgescheiden. Bij gebrek aan gegevens voor mensen en vanwege het experimentele risico op

schade door fluoroquinolonen aan het gewicht dragende kraakbeen van onvolgroeide dieren, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met moxifloxacin (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op vruchtbaarheidsstoornissen (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van moxifloxacin op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Fluoroquinolonen, inclusief moxifloxacin, kunnen het vermogen van een patiënt om een voertuig te besturen of machines te gebruiken verstoren door reacties van het CZS (bv. duizeligheid, acuut, voorbijgaand zichtverlies, zie rubriek 4.8) of acuut en kort durend bewustzijnsverlies (syncope, zie rubriek 4.8). De patiënten moeten het advies krijgen om te observeren hoe ze op moxifloxacin reageren voordat ze voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven, gebaseerd op alle klinische studies en afkomstig van post-marketing surveillance met 400 mg moxifloxacin (alleen orale en sequentietherapie), gerangschikt per frequentiegroep.

Behalve misselijkheid en diarree werden alle bijwerkingen waargenomen met lagere frequenties dan 3%.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- 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/orgaanklassen (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties met resistente bacteriën of schimmels bv. orale en vaginale candidiasis				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Leukopenie(ën) Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Bloedeosinofilie Verlengde protrombinetijd / verhoogde INR-		Verhoogd protrombinegehalte / verlaagde INR-waarde Agranulocytose Pancytopenie	

		waarde			
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zeldzame levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem / angio-oedeem (incl. laryngeaal oedeem, potentieel levensbedreigend), zie rubriek 4.4)		
Endocriene aandoeningen				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemisch coma	
Psychische stoornissen*		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit / agitatie	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk culminerend in zelfbeschadigend gedrag, zoals suïcidale ideatie/gedachten, of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie Delirium	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk culminerend in zelfbeschadigend gedrag, zoals suïcidale ideatie/gedachten, of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)	
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakstoornissen (incl. ageusie in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (overwegend slapeloosheid) Tremor Vertigo Slaperigheid	Hypo-esthesie Reukstoornissen (incl. anosmie) Abnormale dromen Verstoorde coördinatie (incl. gangstoornissen, vnl. door duizeligheid of draaiduizeligheid) Stuipen, tot grand mal stuipaanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornissen	Hyperesthesie	

			Spraakstoornissen Amnesie Perifere neuropathie en polyneuropathie		
Oogaandoeningen*		Zichtstoornissen incl. diplopie, en troebel zicht (vooral tijdens van reacties van het CZS, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van zicht (vooral tijdens reacties van het CZS, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveitis en bilaterale acute iristransilluminatie (zie rubriek 4.4)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*			Oorsuizen Hoorstoornissen incl. doofheid (gewoonlijk omkeerbaar)		
Hartaandoeningen**	Verlenging van het QT-interval bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4) Palpitaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyritmie Syncope (bv. acuut en kortdurend bewustzijnsverlies)	Ongespecificeerde aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartaandoeningen (zie rubriek 4.4)	
Bloedvataandoeningen**		Vasodilatatie	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu (inclusief astmatische aandoeningen)			
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken Gastro-intestinale en abdominale pijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Winderigheid Gastritis Stijging in amylase	Slikstoornissen Stomatitis Met antibiotica geassocieerde colitis (incl. colitis pseudomembranacea, in zeer zeldzame gevallen geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4)		

Lever- en galaandoeningen	Stijging in transaminasen	Leverinsufficiëntie (incl. toename in LDH) Stijging in bilirubine Stijging in gamma-glutamyltransferase Stijging in alkalische fosfatase in het bloed	Geelzucht Hepatitis (overwegend cholestatisch)	Fulminante hepatitis die mogelijk kan evolueren naar levensbedreigend leverfalen (incl. fatale gevallen, zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Jeuk Uitslag Netelroos Droge huid		Bulleuze huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom of syndroom van Lyell (potentieel levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), Fixed-drug eruption, Fotosensibiliteitsreactie (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel, en bindweefsel-aandoeningen*		Gewrichtspijn Myalgie	Tendinitis (zie rubriek 4.4) Spierkrampen Spiertrekkingen Spierverzwakking	Peesruptuur (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Verergering van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		Dehydratie	Nieraandoeningen (incl. toename in BUN en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		Gevoel van onwelzijn (overwegend asthenie of vermoeidheid) Pijntoestanden (incl. pijn in de rug, borstkas, het bekken en de	Oedeem		

		extremiten) Transpireren			
--	--	-----------------------------	--	--	--

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

Er zijn zeer zeldzame gevallen geweest van de volgende bijwerkingen gemeld na behandeling met andere fluoroquinolonen, die kunnen optreden tijdens de 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 in België te melden via het 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 accidentele overdosering. In geval van overdosering moeten de symptomen behandeld worden. Het ecg moet gevolgd worden, vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van actieve kool met een dosis van 400 mg oraal moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel met meer dan 80% verminderen. Het gebruik van actieve kool vroeg tijdens de absorptie kan nuttig zijn om een overmatige toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin te voorkomen in gevallen van orale overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Chinolonantibacteriële middelen, fluoroquinolonen, ATC-code: J01MA14

Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een breed spectrum van grampositieve en gramnegatieve pathogenen.

De bactericide werking van moxifloxacin komt voort uit de inhibitie van beide type II topoisomerasen (DNA-gyrase en topoisomerase IV) vereist voor replicatie, transcriptie en herstel van bacterieel DNA. Het lijkt erop dat de C8-methoxy-eenheid meer bijdraagt aan de hogere activiteit en lagere selectie van resistente mutanten van grampositieve bacteriën vergeleken met de C8-H-eenheid. De aanwezigheid van de bicycloaminesubstituent op de C-7 positie die veel plaats inneemt voorkomt de actieve efflux, die in verband wordt gebracht met de *norA* of *pmrA* genen waargenomen bij sommige grampositieve bacteriën.

Farmacodynamische onderzoeken hebben aangetoond dat moxifloxacin een concentratieafhankelijk bactericide vermogen heeft. De minimale bactericide concentratie (MBC) bleek samen te vallen met de spreiding van de minimale inhiberende concentratie (MIC).

Effect op de darmflora bij mensen

De volgende veranderingen in de darmflora werden waargenomen bij vrijwilligers na orale toediening van moxifloxacin: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., en *Klebsiella* spp. namen af, alsook de anaerobe bacteriën *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., en *Peptostreptococcus* spp. Voor *Bacteroides fragilis* was er een toename. De normale waarden werden hersteld binnen twee weken.

Resistentiemechanisme

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

De resistentie *in vitro* tegen moxifloxacin kan verworven worden door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel beide type II topoisomerasen, DNA-gyrase als topoisomerase IV. Moxifloxacin is een slecht substraat voor actieve effluxmechanismen in grampositieve organismen.

Kruisresistentie is waargenomen met andere fluorochinolonen. Aangezien moxifloxacin echter zowel topoisomerase II als IV met een vergelijkbare activiteit remt bij sommige grampositieve bacteriën, kunnen dergelijke bacteriën resistent zijn voor andere chinolonen, maar gevoelig voor moxifloxacin.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

De interpretatiecriteria voor breekpunten bij MIC-gevoeligheidstesten (minimum vertragende concentratie) zijn vastgesteld door het Europees comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor moxifloxacin en zijn hier te vinden: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan in plaats en tijd variëren voor bepaalde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo is dat het nut van het product voor ten minste sommige types van infecties twijfelachtig is.

Algemeen gevoelige soorten

<p><u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>* (methicillinegevoelig) <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>)</p>
<p><u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Chlamydia trachomatis</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</p>
<p><u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>* <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent)*</p>
<p><u>Aerobe gramnegatieve 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>*</p>
<p><u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i>* <i>Peptostreptococcus</i> spp.*</p>
<p>Inherent resistente organismen</p>
<p><u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>*De activiteit is voldoende aangetoond in klinisch onderzoek bij gevoelige stammen, voor de</p>

goedgekeurde klinische indicaties.

ESBL-producerende stammen zijn meestal resistent voor fluorochinolonen

+ Resistentiepercentage > 50% in één of meer landen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biobeschikbaarheid

Na orale toediening wordt moxifloxacin snel en bijna volkomen geabsorbeerd. De absolute biobeschikbaarheid bedraagt ongeveer 91%.

De farmacokinetiek is lineair in de spreiding van 50 - 800 mg na een eenmalige dosis en tot 600 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen. Na een orale dosis van 400 mg wordt de piekconcentratie van 3,1 mg/l bereikt binnen 0,5 - 4 uur na toediening. De piek- en dalplasmaconcentratie bij evenwicht (400 mg eenmaal daags) bedroegen respectievelijk 3,2 en 0,6 mg/l. Bij evenwicht is de blootstelling binnen het doseringsinterval ongeveer 30% hoger dan na de eerste dosis.

Distributie

Moxifloxacin wordt snel verspreid in de extravasculaire ruimte; na een dosis van 400 mg wordt een AUC van 35 m·gh/l waargenomen. Het distributievolume bij evenwicht (V_{ss}) is ongeveer 2 l/kg. *In vitro* en *ex vivo* experimenten hebben een eiwitbinding van ongeveer 40 - 42% aangetoond, onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin bindt voornamelijk aan serumalbumine.

De volgende piekconcentraties (meetkundig gemiddelde) werden waargenomen na toediening van een eenmalige orale dosis van 400 mg moxifloxacin:

Weefsel	Concentratie	Verhouding plaats/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Speeksel	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Blaarvocht	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchiale mucosa	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Alveolaire macrofagen	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Epitheliaal vocht	20,7 mg/l	5 - 7
Sinus maxillaris	7,5 mg/kg	2,0
Sinus ethmoidalis	8,2 mg/kg	2,1
Neuspoliepen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitieel vocht	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Vrouwelijke geslachtsorganen*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* intraveneuze toediening van een eenmalige dosis van 400 mg ¹ 10 uur na toediening ² ongebonden concentratie		

³ van 3 uur tot 36 uur na toediening
⁴ aan het einde van de infusie

Biotransformatie

Moxifloxacin ondergaat een biotransformatie in fase II en wordt via de nieren en de gal/fecale weg uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel, en ook in de vorm van een zwavelverbinding (M1) en een glucuronide (M2). M1 en M2 zijn de enige relevante metabolieten bij mensen, beide zijn microbiologisch inactief.

In klinisch onderzoek in fase I en *in vitro* onderzoek werden geen metabole farmacokinetische interacties waargenomen met andere geneesmiddelen die biotransformatie in fase I ondergaan door cytochroom P450-enzymen. Er zijn geen aanwijzingen voor een oxidatief metabolisme.

Eliminatie

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

Na een dosis van 400 mg wordt er in totaal 96% teruggevonden in de urine (ongeveer 19% onveranderd, ongeveer 2,5% M1, en ongeveer 14% M2) en feces (ongeveer 25% onveranderd, ongeveer 36% M1, en niets voor M2).

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecid had geen invloed op de klaring van het moederproduct.

Bejaarden en patiënten met een laag lichaamsgewicht

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

Nieraandoeningen

De farmacokinetische gegevens van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij de behandeling van patiënten met nierfalen (inclusief creatinineklaring > 20 ml/min/1,73 m²). Naarmate de nierfunctie afneemt, nemen de concentraties van de M2-metabooliet (glucuronide) toe met een factor 2,5 (bij een creatinineklaring van < 30 ml/min/1,73 m²).

Leverinsufficiëntie

Op basis van farmacokinetisch onderzoek tot nu toe bij patiënten met leverfalen (Child Pugh A, B) is het niet mogelijk om te bepalen of er verschillen zijn ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Een verstoorde leverfunctie werd geassocieerd met een hogere blootstelling aan M1 in het plasma, terwijl de blootstelling aan het moederproduct vergelijkbaar was met de blootstelling bij gezonde vrijwilligers. Er is onvoldoende ervaring in het klinische gebruik van moxifloxacin bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op het hematopoëtische systeem (lichte dalingen in het aantal erythrocyten en bloedplaatjes) werden waargenomen bij ratten en apen. Net als met andere chinolonen werd hepatotoxiciteit (stijgingen in leverenzymwaarden en vacuolaire degeneratie) waargenomen bij ratten, apen en honden. Bij apen trad toxiciteit in het CZS (stuipaanvallen) op. Deze effecten

werden alleen waargenomen na de behandeling met hoge doses moxifloxacin of na een langdurige behandeling.

Moxifloxacin was net als andere chinolonen genotoxisch *in vitro* voor bacteriën of zoogdiercellen. Aangezien deze effecten verklaard kunnen worden door een interactie met het gyrase in bacteriën en - bij hogere concentraties - door een interactie met topo-isomerase II in zoogdiercellen, kan er verondersteld worden dat er een grensconcentratie voor genotoxiciteit bestaat. In *in vivo* tests werden er geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit, ondanks het feit dat er zeer hoge moxifloxacinedoses gebruikt werden. Er kan dus een voldoende grote veiligheidsmarge gegarandeerd worden bij therapeutische doses bij de mens. Moxifloxacin was niet carcinogeen in een initiatiepromotieonderzoek bij ratten.

Veel chinolonen zijn fotoreactief en kunnen fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene effecten induceren. Moxifloxacin bleek daarentegen geen fototoxische en fotogenotoxische eigenschappen te bezitten in tests in een uitgebreid programma van *in vitro* en *in vivo* onderzoeken. Onder dezelfde omstandigheden hebben andere chinolonen wel effecten veroorzaakt.

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de vertraagde kaliumherstelstroom van het hart en het kan zo dan ook het QT-interval verlengen. Toxicologisch onderzoek bij honden met orale toediening ≥ 90 mg/kg die een plasmaconcentratie van ≥ 16 mg/l opleverde, heeft verlenging van het QT-interval aangetoond, maar geen aritmie. Alleen na zeer hoge cumulatieve intraveneuze toediening van meer dan 50 keer de dosis voor mensen (> 300 mg/kg), wat een plasmaconcentratie opleverde van ≥ 200 mg/l (meer dan 40 keer de therapeutische concentratie), werd omkeerbare, niet fatale ventriculaire aritmie waargenomen.

Het is bekend dat chinolonen letsels veroorzaken in het kraakbeen van de voornaamste tweeledige gewrichten bij onvolgroeide dieren. De laagste orale dosis van moxifloxacin die gewrichtstoxiciteit veroorzaakte bij jonge honden was vier keer hoger dan de maximale aanbevolen therapeutische dosis van 400 mg (uitgaande van een lichaamsgewicht van 50 kg) omgerekend naar mg/kg, met plasmaconcentraties twee tot drie keer hoger dan die bij de maximale therapeutische dosis.

Toxiciteitstests bij ratten en apen (herhaaldelijke toediening tot zes maanden) hebben geen aanwijzingen opgeleverd over een oculotoxisch risico. Bij honden veroorzaakten hoge orale doses (≥ 60 mg/kg) die plasmaconcentraties opleverden van ≥ 20 mg/l veranderingen in het elektroretinogram en in geïsoleerde gevallen atrofie van de retina.

Reproductieonderzoek bij ratten, konijnen en apen wijzen op placentale transfer van moxifloxacin. Onderzoek bij ratten (p.o. en i.v.) en apen (p.o.) leverden geen aanwijzingen op van teratogeniciteit of vruchtbaarheidsstoornissen na toediening van moxifloxacin. Een licht toegenomen incidentie van wervel- en ribmisvormingen werd waargenomen bij foetussen van konijnen, maar alleen bij een dosis (20 mg/kg i.v. toegediend) die gepaard ging met ernstige moederlijke toxiciteit. Er was een toename in de incidentie van abortus bij apen en konijnen bij therapeutische plasmaconcentraties voor de mens. Bij ratten werden een verminderd foetaal gewicht, een toegenomen prenataal verlies, een licht toegenomen duur van de dracht en een toegenomen spontane activiteit van sommige mannelijke en vrouwelijke nakomelingen waargenomen bij doses die 63 keer hoger lagen dan de maximale aanbevolen dosis omgerekend naar mg/kg bij plasmaconcentraties in de spreiding van de therapeutische dosis voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose
Macrogol 4000
IJzeroxide, rood (E172)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Alu-blisterverpakking

De filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen van 5, 7, 10, 14, 25 (5x5), 50 (5x10), 70 (7x10), 80 (16x5), 100 (10x10), 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE429466

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/11/2012
Datum van laatste verlenging: 14/11/2017

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 02/2026.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 02/2026.