

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg moxifloxacin als hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 4,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, capsulevormige filmomhulde tablet met aan een kant '400' gedrukt.

Afmeting: ongeveer 17,6 mm x 7,6 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor moxifloxacin, bij patiënten van 18 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). Moxifloxacin mag alleen worden gebruikt als de antibacteriële middelen die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties, ongeschikt worden geacht:

- Acute bacteriële sinusitis (goed gediagnosticeerd)
- Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis
- Community acquired pneumonie, met uitzondering van ernstige gevallen
- Lichte tot matige ontsteking van het kleine bekken (PID) (zoals infecties van de bovenste geslachtsorganen bij de vrouw, waaronder salpingitis en endometritis), zonder bijgaand abces van de eileider, de eierstok of de pelvis.

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik in monotherapie of bij lichte en matige PID maar moet worden toegediend in combinatie met een ander geschikt antibioticum (zoals cefalosporine) gezien de toenemende resistentie tegen moxifloxacin bij *Neisseria gonorrhoeae* tenzij moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten kunnen ook worden gebruikt om een behandelingskuur af te maken bij patiënten die zijn verbeterd tijdens een initiële behandeling met moxifloxacin intraveneus voor de volgende indicaties:

- community-acquired pneumonie
- gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren

Moxifloxacin Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten mag niet worden gebruikt om de behandeling te starten bij infecties van de huid of huidstructuren of bij een ernstige community acquired pneumonie.

De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

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

Patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met een licht tot sterk verminderde nierfunctie of bij patiënten in chronische dialyse (hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse) (zie rubriek 5.2 voor meer details).

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

Andere speciale populaties

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij oudere patiënten en bij patiënten met een laag lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (<18 jaar).

De doeltreffendheid en de veiligheid van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten zijn niet aangetoond (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De filmomhulde tablet moet in haar geheel worden doorgeslikt met voldoende vloeistof en mag tijdens of buiten de maaltijden worden ingenomen.

Duur van toediening

De duur van de behandeling met moxifloxacin is als volgt:

Acute exacerbatie van chronische bronchitis	5 - 10 dagen
Community acquired pneumonie	10 dagen
Acute bacteriële sinusitis	7 dagen
Lichte tot matige ontsteking van het kleine bekken	14 dagen

Moxifloxacin filmomhulde tabletten werd onderzocht in klinische studies met een behandelingsduur tot 14 dagen.

Sequentiële (intraveneuze gevolgd door orale) behandeling

In klinische studies met sequentiële therapie zijn de meeste patiënten binnen 4 dagen (community acquired pneumonie) of binnen 6 dagen (gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren) overgeschakeld van intraveneuze op orale behandeling. De aanbevolen totale duur van intraveneuze en orale behandeling is 7-14 dagen bij een community acquired pneumonie en 7-21 dagen bij gecompliceerde infecties van de huid en huidstructuren.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten jonger dan 18 jaar.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van peesaandoening/-stoornis als gevolg van behandeling met een chinolon.

Zowel in het preklinisch veiligheidsonderzoek als bij de mens zijn veranderingen van de elektrofysiologie van het hart waargenomen na blootstelling aan moxifloxacin, in de vorm van QT-verlenging. Veiligheidshalve is moxifloxacin daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een aangeboren of gedocumenteerde verworven QT-verlenging
- elektrolytstoornissen, vooral bij ongecorrigeerde hypokaliëmie
- klinisch relevante bradycardie
- klinisch relevant hartfalen met verminderde linkerventrieklejectiefractie
- voorgeschiedenis van symptomatische ritmestoornissen

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

Gezien de beperkte klinische gegevens is moxifloxacin ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) en bij patiënten met een stijging van de transaminasen > 5x BLN.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van moxifloxacin moet worden vermeden bij patiënten die eerder ernstige bijwerkingen hebben ervaren bij het gebruik van producten die chinolon of fluorochinolon bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling met moxifloxacin bij deze patiënten mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsopties zijn en na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

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 of 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.

De gunstige effecten van een behandeling met moxifloxacin vooral bij infecties die weinig ernstig zijn, moeten worden afgewogen tegen de informatie in de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Verlenging van het QTc-interval en potentieel aan een verlenging van het QT-interval gerelateerde klinische condities

Bij sommige patiënten is aangetoond dat moxifloxacin het QTc-interval op het electrocardiogram verlengt. In de analyse van de ecg's die verkregen werden in het programma voor klinische studies, bedroeg de QTc-verlenging met moxifloxacin 6 msec ± 26 msec, 1,4% in vergelijking met de beginwaarde. Aangezien vrouwen in het begin vaak een langer QTc-interval vertonen dan mannen, zijn zij wellicht gevoeliger voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Ook oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van geneesmiddelen op het QT-interval.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die de kaliumconcentratie kunnen verlagen bij patiënten die met moxifloxacin worden behandeld (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Voorzichtigheid is ook geboden als moxifloxacin wordt gebruikt bij patiënten met proarritmogene aandoeningen (vooral vrouwen en oudere patiënten), zoals acute myocardische infarctie of QT-verlenging. Dat kan immers het risico op ventriculaire aritmie (waaronder torsade de pointes) en hartstilstand verhogen (zie ook rubriek 4.3). De mate van de QT-verlenging kan toenemen met een stijgende concentratie van het geneesmiddel. Daarom mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden.

Als er tijdens behandeling met moxifloxacin tekenen van cardiale aritmie optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ecg worden afgenomen.

Overgevoeligheds-/allergische reacties

Overgevoeligheds- en allergische reacties zijn gemeld met fluoroquinolonen waaronder moxifloxacin na de eerste toediening. Anafylactische reacties kunnen verergeren tot een levensbedreigende shock, ook na de eerste toediening. In gevallen van klinische manifestaties van ernstige overgevoelighedsreacties moet moxifloxacin worden stopgezet en moet een geschikte behandeling (bv. therapie voor shock) worden gestart.

Ernstige leveraandoeningen

Er zijn gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidende tot leverfalen (met inbegrip van fatale gevallen) gemeld met moxifloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de raad krijgen om contact op te nemen met hun arts voor ze de behandeling voortzetten, als er tekenen en symptomen van een fulminante leverziekte optreden zoals een snel opkomende asthenie met geelzucht, donkere urine, bloedingstendens of hepatische encefalopathie.

Als er aanwijzingen zijn van leverdisfunctie moeten leverfunctietests/-onderzoeken worden uitgevoerd.

Ernstige huidreacties

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

Patiënten die gepredisponeerd zijn tot epilepsieaanvallen

Chinolonen kunnen epilepsieaanvallen uitlokken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met aandoeningen van het CZS of met andere risicofactoren die kunnen predisponeren tot epilepsieaanvallen of die de epilepsiedrempel verlagen. In geval van epilepsieaanvallen moet de behandeling met moxifloxacin worden stopgezet en moeten geschikte maatregelen worden genomen.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen gerapporteerd van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie met daardoor paresthesieën, hypesthesie, dysesthesie of zwakte bij patiënten die chinolonen kregen waaronder moxifloxacin. Patiënten die worden behandeld met moxifloxacin, moeten de raad krijgen om hun arts in te lichten voor ze de behandeling voortzetten als er symptomen van neuropathie optreden zoals pijn, brandend gevoel, tintelingen, verdoofd gevoel of zwakte teneinde de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische reacties

Psychiatrische reacties kunnen optreden zelfs na de eerste toediening van chinolonen met inbegrip van moxifloxacin. In zeer zeldzame gevallen zijn depressie of psychotische reacties verergerd tot zelfmoordgedachten en zelfverwondingsgedrag zoals zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.8). Als de patiënt die reacties ontwikkelt, moet moxifloxacin worden stopgezet en moeten geschikte maatregelen worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van moxifloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van een psychiatrische aandoening.

Met antibiotica samenhangende diarree incl. colitis

Met antibiotica samenhangende diarree en met antibiotica samenhangende colitis waaronder pseudomembraneuze colitis en met *Clostridium difficile* samenhangende diarree zijn gemeld bij gebruik van breed spectrum antibiotica waaronder moxifloxacin, en de ernst ervan kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Het is daarom belangrijk die diagnose in beschouwing te nemen bij patiënten die een ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na gebruik van moxifloxacin. In geval van een vermoeden van of bewezen met antibiotica samenhangende diarree of colitis moet de lopende behandeling met antibacteriële middelen met inbegrip van moxifloxacin worden stopgezet en moeten onmiddellijk geschikte therapeutische maatregelen worden gestart. Ook moeten geschikte maatregelen om de infectie te controleren worden genomen om het risico op transmissie te verkleinen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die een ernstige diarree ontwikkelen.

Patiënten met myasthenia gravis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met myasthenia gravis omdat de symptomen kunnen verergeren.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (met name, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het starten van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot een aantal maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is verhoogd bij oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met een transplantatie van solide organen, patiënten die dagelijkse doses van 1000 mg levofloxacin krijgen en diegenen die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met levofloxacin worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Het (de) betrokken ledemaat (ledematen) moet(en) op gepaste wijze worden behandeld (bijv. immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van moxifloxacin bij oudere patiënten met een nieraandoening als ze niet kunnen zorgen voor een voldoende vochtinname, omdat uitdroging het risico op nierfalen kan verhogen.

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

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

Fluorochinolonen mogen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds

bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aorta dissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasuarteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

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

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

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

Gezichtsstoornissen

Als er gezichtsstoornissen optreden of als er effecten op de ogen worden waargenomen, moet onmiddellijk een oogspecialist 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 met een familiale geschiedenis van of met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zijn vatbaar voor hemolytische reacties als ze worden behandeld met chinolonen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van moxifloxacin bij dergelijke patiënten.

Patiënten met een ontsteking in het kleine bekken

Bij patiënten met een gecompliceerde ontsteking van het kleine bekken (bv. in combinatie met een abces van de eileider, de eierstok of het bekken), bij wie een intraveneuze behandeling noodzakelijk wordt geacht, is een behandeling met Moxifloxacin Sandoz filmomhulde tabletten niet aanbevolen. Een ontsteking van het kleine bekken kan worden veroorzaakt door fluorochinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. In die gevallen moet moxifloxacin daarom empirisch worden toegediend in combinatie met een ander geschikt antibioticum (bv. een cefalosporine) tenzij moxifloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als na 3 dagen behandeling geen klinische verbetering optreedt, moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden.

Patiënten met speciale gecompliceerde infecties van huid en huidstructuren

De klinische efficiëntie van intraveneus moxifloxacin bij de behandeling van ernstige geïnfecteerde brandwonden, fasciitis en diabetischevoetinfecties met osteomyelitis is niet vastgesteld.

Interferentie met laboratoriumtests

Een behandeling met moxifloxacin kan interfereren met een cultuur van *Mycobacterium spp.* door onderdrukking van de groei van mycobacteriën, wat fout-negatieve uitkomsten geeft in monsters die werden afgenomen bij patiënten die momenteel moxifloxacin krijgen.

Patiënten met MRSA-infecties

Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van MRSA-infecties.

Bij vermoeden van of een bewezen infectie met MRSA moet een behandeling met een geschikt antibacterieel middel worden gestart (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

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

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

Een additief effect op de verlenging van het QT-interval met moxifloxacin en andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, kan niet worden uitgesloten.

Dat zou kunnen leiden tot een hoger risico op ventriculaire ritmestoornissen zoals torsade de pointes.

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met een van de volgende geneesmiddelen is daarom gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3):

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van moxifloxacin bij patiënten die medicatie innemen die het kaliumgehalte kan verlagen (bv. lis- en thiazidediuretica, laxeermiddelen en lavementen [hoge doses], corticosteroiden, amfotericine B), of medicatie die geassocieerd is met klinisch significante bradycardie.

Er moet een interval van ongeveer 6 uur worden gerespecteerd tussen de toediening van middelen die bivalente of trivalente kationen bevatten (zoals antacida die magnesium of aluminium bevatten, didanosinetabletten, sucralfaat en middelen die ijzer of zink bevatten) en toediening van moxifloxacin.

Gelijktijdige toediening van actieve kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacin verminderde de absorptie van het geneesmiddel sterk en verlaagt de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel met meer dan 80%. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van die geneesmiddelen niet aanbevolen (behalve in gevallen van overdosis, zie ook rubriek 4.9).

Na herhaalde toediening bij gezonde vrijwilligers verhoogde moxifloxacin de C_{max} van digoxine met ongeveer 30% zonder effect op de AUC of de dalpiegels. Er moeten geen voorzorgen worden genomen bij gebruik van digoxine.

In studies uitgevoerd bij vrijwilligers met diabetes resulteerde concomitante toediening van moxifloxacin per os met glibenclamide in een daling van de piekplasmaconcentraties van

glibenclamide met ongeveer 21%. De combinatie van glibenclamide en moxifloxacin zou theoretisch kunnen resulteren in een lichte en voorbijgaande hyperglykemie. Maar de waargenomen farmacokinetische veranderingen van glibenclamide resulteerden niet in veranderingen van de farmacodynamische parameters (glykemie, insuline). Er werd dus geen klinisch relevante interactie waargenomen tussen moxifloxacin en glibenclamide.

Veranderingen van de INR

Er is een groot aantal gevallen van toename van de activiteit van orale anticoagulantia gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen, vooral fluorochinolonen, macroliden, tetracyclines, cotrimoxazol en sommige cefalosporines. De infectieuze en inflammatoire aandoening, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt blijken risicofactoren te zijn. In die omstandigheden is het moeilijk om na te gaan of de infectie dan wel de behandeling de INR (international normalised ratio) verstoort. Bij wijze van voorzorgsmaatregelen zou de INR vaker kunnen worden gecontroleerd. Zo nodig, moet de dosering van het orale anticoagulant worden aangepast indien geïndiceerd.

In klinische studies werden geen interacties waargenomen na concomitante toediening van moxifloxacin met: ranitidine, probenecide, orale anticonceptiva, calciumsupplementen, parenteraal toegediende morfine, theofylline, cyclosporine of itraconazol.

De resultaten van *in-vitro* studies met humane cytochroom P450-enzymen bevestigen die bevindingen. Rekening houdende met die resultaten lijkt een metabole interactie via cytochroom P450-enzymen onwaarschijnlijk.

Interactie met voedsel

Moxifloxacin vertoont geen klinisch relevante interactie met voedsel, met inbegrip van zuivelproducten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van moxifloxacin tijdens de humane zwangerschap is niet geëvalueerd. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend. Gezien het experimentele risico op beschadiging door fluorochinolonen van gewichtdragend kraakbeen van immature dieren en de reversibele gewrichtsletsels die werden beschreven bij kinderen die bepaalde fluorochinolonen kregen, mag moxifloxacin niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over borstvoeding bij vrouwen die borstvoeding geven. In preklinisch veiligheidsonderzoek is aangetoond dat kleine hoeveelheden moxifloxacin in de melk worden uitgescheiden. Bij gebrek aan gegevens bij de mens en gezien het experimentele risico op beschadiging door fluorochinolonen van gewichtdragend kraakbeen van immature dieren is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens behandeling met moxifloxacin (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen stoornissen van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van moxifloxacin op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Maar fluorochinolonen zoals moxifloxacin kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verstoren als gevolg van CZS-reacties (bv. duizeligheid, acuut voorbijgaand gezichtsverlies, zie rubriek 4.8) of een acuut en kort bewustzijnsverlies (syncope, zie rubriek 4.8). De patiënten moeten de raad krijgen om na te gaan hoe ze op moxifloxacin reageren, voor ze gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die werden waargenomen in alle klinische studies en afkomstig van post-marketing surveillance 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem- orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties met resistente bacteriën of fungi, bv. orale en vaginale candidiase				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie Leukopenie(ën) Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Bloedeosinofilie Verlengde protrombinetijd/ verhoogde INR		Verhoogd protrombine-gehalte/gedaalde INR Agranulocytose Pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie met inbegrip van zeer zeldzame levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)	
Psychische stoornissen*		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit/agitatie	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen potentieel uitmondend in zelfverwondingsgedrag, zoals zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinaties Delirium	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfverwondingsgedrag, zoals zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)	
Endocriene				Syndroom van	

aandoeningen				inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
Zenuwstelsel-aandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakstoornissen (incl. ageusie in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral insomnia) Tremor Vertigo Slaperigheid	Hypesthesie Stoornissen van de reukzin (incl. anosmie) Abnormale dromen Gestoorde coördinatie (incl. gangstoornissen vooral door duizeligheid of vertigo) Epilepsieaanvallen incl. grand-malconvulsies (zie rubriek 4.4) Verstoorde aandacht Sprakestoornissen Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie	Hyperesthesie	
Oogaandoeningen*		Gezichtsstoornissen waaronder diplopie en wazig zicht (vooral tijdens het verloop van CZS-reacties, zie rubriek 4.4)		Voorbijgaand gezichtsverlies (vooral tijdens het verloop van CZS-reacties, zie rubrieken 4.4 en 4.7)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*			Tinnitus Gehoordaling incl. doofheid (gewoonlijk reversibel)		
Hartaandoeningen**	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 and 4.4)	QT-verlenging (zie rubriek 4.4) Hartkloppingen Tachycardie Voorkamerfibrillatie Angina pectoris	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (d.w.z. acuut en kortstondig bewustzijnsverlies)	Niet-gespecificeerde ritmestoornissen torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
Bloedvat-aandoeningen**		Vasodilatatie	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu (met inbegrip van astmatische aandoeningen)			
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Nausea Braken Gastro-intestinale en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogde amylase	Dysfagie Stomatitis Met antibiotica samenhangende colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, in zeer zeldzame gevallen gepaard gaande met levensbedreigende complicaties zie rubriek 4.4)		
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de transaminasen	Leverstoornissen (incl. stijging van LDH) Verhoogde bilirubine Verhoogde gammaglutamyl-transferase Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Geelzucht Hepatitis (overwegend cholestatisch)	Fulminante hepatitis mogelijk leidende tot levensbedreigend leverfalen (incl. fatale gevallen, zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuid-		Pruritus		Bulleuze	Acute

aandoeningen		Rash Urticaria Droge huid		huidreacties zoals Stevens- Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelen- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4) 'Fixed drug'-eruptie Fotosensitiviteits- reacties (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel en bindweefsel- aandoeningen*		Gewrichtspijn Spierpijn	Tendinitis (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekkingen Spierzwakte	Peesruptuur (zie rubriek 4.4) Artritis Spierrigiditeit Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
Nier- en urineweg- aandoeningen		Uitdroging	Nierinsufficiëntie (incl. stijging van ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen*		Zich onwel voelen (hoofdzakelijk asthenie of vermoeidheid) Pijntoestanden (incl. pijn in de rug, de borstkas, het bekken en de extremiteiten) Zweten	Oedeem		

* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en mogelijk 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 fluorochinolonen, 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 fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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 na accidentele overdosering aanbevolen. In geval van een overdosering moet een symptomatische behandeling worden geïmplementeerd. Het ecg moet worden gevolgd gezien de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval. Concomitante toediening van actieve kool met een dosis van 400 mg moxifloxacin per os zal de systemische beschikbaarheid

van het geneesmiddel met meer dan 80% verlagen. Het gebruik van actieve kool vroeg tijdens de absorptie kan nuttig zijn om een te sterke stijging van de systemische blootstelling aan moxifloxacin in geval van orale overdosering te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chinolonantibiotica, fluorochinolonen
ATC-code: J01MA14

Werkingsmechanisme

In vitro is moxifloxacin werkzaam tegen een brede waaier grampositieve en gramnegatieve kiemen.

De bactericide werking van moxifloxacin is het gevolg van de remming van beide type II-topoisomerasen (DNA-gyrase en topo-isomerase IV) die vereist zijn voor bacteriële DNA-replicatie, -transcriptie en -herstel. De C8-methoxygroep lijkt bij te dragen tot een hogere activiteit en een lagere selectie van resistente mutanten van grampositieve bacteriën dan de C8-H-groep. De aanwezigheid van de grote bicycloaminesubstituent op de C-7-positie voorkomt een actieve efflux, die gezien wordt met de *norA*- of *pmrA*-genen aanwezig in bepaalde grampositieve bacteriën.

Farmacodynamisch onderzoek heeft aangetoond dat de bactericide werking van moxifloxacin afhankelijk is van de concentratie. De minimale bactericide concentraties (MBC) lagen in de buurt van de minimale remmende concentraties (MIC).

Effect op de darmflora bij de mens

De volgende veranderingen in de darmflora werden waargenomen bij vrijwilligers na orale toediening van moxifloxacin: daling van *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., en *Klebsiella* spp. en van de anaeroben *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., en *Peptostreptococcus* spp. Toename van *Bacteroides fragilis*. Die veranderingen verdwenen binnen twee weken.

Resistentiemechanismen

Resistentiemechanismen die penicillines, cefalosporines, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclines inactiveren, interfereren niet met de antibacteriële werking van moxifloxacin. Andere resistentiemechanismen zoals barrièrevorming (die vaak voorkomt bij *Pseudomonas aeruginosa*) en uitstroommechanismen kunnen ook de gevoeligheid voor moxifloxacin beïnvloeden.

De *in-vitro*resistentie tegen moxifloxacin wordt verkregen via een stapsgewijs proces door mutaties op de doelsite in zowel type II-topoisomerasen, DNA-gyrase als topo-isomerase IV. Moxifloxacin is een slecht substraat voor actieve uitstroommechanismen in grampositieve organismen.

Kruisresistentie met andere fluorochinolonen wordt waargenomen. Aangezien moxifloxacin zowel topo-isomerase II als IV met een vergelijkbare activiteit remt in sommige grampositieve bacteriën, kunnen dergelijke bacteriën resistent zijn tegen andere chinolonen maar gevoelig voor moxifloxacin.

Breekpunten

EUCAST klinische MIC en diskdiffusiebreekpunten voor moxifloxacin (Tabel v. 8.0, geldig vanaf 01-01-2018):

Soort	Gevoelig	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Coagulase-negatieve <i>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
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 geografisch en mettertijd veranderen voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij het behandelen van ernstige infecties. Zo nodig, moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel bij minstens sommige types van infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige species
Aerobe grampositieve micro-organismen
<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>)
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaerobe micro-organismen
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
“Andere” micro-organismen
<i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent) +
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> * # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Inherent resistente organismen
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Activiteit werd voldoende aangetoond in gevoelige stammen in klinische studies in de goedgekeurde klinische indicaties.

ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk resistent tegen fluorochinolonen.

+ Resistentiegraad > 50% in een of meer landen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na orale toediening wordt moxifloxacin snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 91%.

De farmacokinetiek is lineair bij een enkele dosis van 50 - 800 mg en bij dosissen tot 600 mg eenmaal per dag gedurende 10 dagen. Na een orale dosis van 400 mg wordt de piekplasmaconcentratie van 3,1 mg/l bereikt binnen 0,5 - 4 u na toediening. De piek- en dalplasmaconcentraties bij evenwichtstoestand (400 mg eenmaal per dag) bedroegen respectievelijk 3,2 en 0,6 mg/l. In evenwichtstoestand is de blootstelling tijdens het dosisinterval ongeveer 30% hoger dan na de eerste dosis.

Distributie

Moxifloxacin wordt snel verspreid over de extravasculaire ruimtes; na een dosis van 400 mg bedraagt de AUC 35mg.u/l. Het distributievolume in evenwichtstoestand (V_{ss}) is ongeveer 2 l/kg. In *in-vitro*- en *ex-vivo*-experimenten werd een eiwitbinding van ongeveer 40-42% aangetoond ongeacht de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin bindt zich vooral aan serumalbumine.

De volgende piekconcentraties (geometrisch gemiddelde) werden gezien na toediening van een enkele orale dosis van 400 mg moxifloxacin:

Weefsel	Concentratie	Plaats-plasmaverhouding
Plasma	3,1 mg/l	-
Speeksel	3,6 mg/l	0,75 - 1,3
Blaarvocht	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchiale slijmvliezen	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Alveolaire macrofagen	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Epitheliaal weefselvocht	20,7 mg/l	5 - 7
Maxillaire sinus	7,5 mg/kg	2,0
Ethmoïdale sinus	8,2 mg/kg	2,1
Nasale poliepen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitieel vocht	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2,3}
Vrouwelijke geslachtsorganen *	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intraveneuze toediening van een enkele dosis van 400 mg

¹ 10 u na toediening

² ongebonden concentratie

³ van 3 u tot 36 u na de dosis

⁴ op het einde van het infuus

Biotransformatie

Moxifloxacin ondergaat een fase II-biotransformatie en wordt via de nieren en de gal/feces uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel en in de vorm van een sulfaatverbinding (M1) en een glucuronide (M2). M1 en M2 zijn de enige metabolieten die relevant zijn bij de mens en beide zijn microbiologisch inactief.

In klinische fase I-studies en *in-vitro* studies werden geen metabole farmacokinetische interacties waargenomen met andere geneesmiddelen die een fase I-biotransformatie via cytochroom P450-enzymen ondergaan. Er zijn geen aanwijzingen van een oxidatief metabolisme.

Eliminatie

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

Na een dosis van 400 mg werd in totaal ongeveer 96% teruggevonden in de urine (ongeveer 19% in onveranderde vorm, ongeveer 2,5 % M1 en ongeveer 14% M2) en in de feces (ongeveer 25% in onveranderde vorm, ongeveer 36% M1 en geen M2).

Concomitante toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide had geen invloed op de renale klaring van het moedermolecuul.

Ouderen en patiënten met een laag lichaamsgewicht

Hogere plasmaconcentraties werden gezien bij gezonde vrijwilligers met een lager lichaamsgewicht (zoals vrouwen) en bij oudere vrijwilligers.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Blijkens de farmacokinetische studies die tot nog toe werden uitgevoerd bij patiënten met leverfalen (Child-Pugh A, B), is het niet mogelijk om na te gaan of er verschillen zijn in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Een verminderde leverfunctie ging gepaard met een hogere blootstelling aan M1 in het plasma, terwijl de blootstelling aan het moedermolecuul vergelijkbaar was met de blootstelling bij gezonde vrijwilligers. Er is onvoldoende ervaring met klinisch gebruik van moxifloxacin bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden effecten op het hematopoëtische systeem (lichte daling van het aantal erythrocyten en plaatjes) gezien bij ratten en apen. Net zoals met andere chinolonen werd hepatotoxiciteit (verhoogde leverenzymen en vacuolaire degeneratie) gezien bij ratten, apen en honden. Bij apen trad toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (convulsies) op. Die effecten werden alleen gezien na een behandeling met hoge doses moxifloxacin of na een langdurige behandeling.

Net zoals andere chinolonen was moxifloxacin genotoxisch in *in-vitro* tests op bacteriën of zoogdiercellen. Aangezien die effecten kunnen worden verklaard door een interactie met het gyrase in bacteriën en – in hogere concentraties – door een interactie met topo-isomerase II in zoogdiercellen, kunnen we veronderstellen dat er een drempelconcentratie voor genotoxiciteit bestaat. In *in-vivo* tests werden geen tekenen van genotoxiciteit gezien ondanks de zeer hoge dosissen moxifloxacin die werden gebruikt. De veiligheidsmarge rond de therapeutische dosis bij de mens is dus voldoende. Moxifloxacin was niet carcinogeen in een initiatie-promotiestudie bij ratten.

Veel chinolonen zijn fotoreactief en kunnen fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene effecten veroorzaken. Van moxifloxacin is echter bewezen dat het geen fototoxische en fotogenotoxische eigenschappen vertoonde in een uitgebreid programma van *in-vitro*- en *in-vivo* studies. Andere chinolonen veroorzaakten in dezelfde omstandigheden wel effecten.

In hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de vertraagde rectificerende kaliumstroom in het hart en kan zo het QT-interval verlengen. In toxicologische studies bij honden met orale dosissen ≥ 90 mg/kg veroorzaakten plasmaconcentraties ≥ 16 mg/l QT-verlenging, maar

geen aritmie. Slechts na zeer hoge cumulatieve intraveneuze toediening van meer dan 50-maal de dosis bij de mens (> 300 mg/kg), die leidde tot plasmaconcentraties ≥ 200 mg/l (meer dan 40-maal de therapeutische concentratie), werd reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmie gezien.

Het is bekend dat chinolonen letsels van het kraakbeen veroorzaken in de grote diartrodiale gewrichten bij onvolwassen dieren. De laagste orale dosis van moxifloxacin die gewrichtsschade veroorzaakte bij jonge honden was vier keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis van 400 mg (uitgaande van een lichaamsgewicht van 50 kg), uitgerekend in mg/kg, met plasmaconcentraties die twee tot drie keer hoger waren dan die bij de maximale therapeutische dosis.

Toxiciteitstests bij ratten en apen (herhaalde dosering tot zes maanden) gaven geen indicatie voor een risico op oculotoxiciteit. Bij honden veroorzaakten hoge orale dosissen (≥ 60 mg/kg), die resulteerden in plasmaconcentraties ≥ 20 mg/l, veranderingen in het elektroretinogram en in geïsoleerde gevallen in een atrofie van de retina.

In reproductiestudies uitgevoerd bij ratten, konijnen en apen waren er aanwijzingen dat moxifloxacin door de placenta gaat. In studies bij ratten (po en iv) en apen (po) waren er geen aanwijzingen van teratogeniciteit of gestoorde vruchtbaarheid na toediening van moxifloxacin. Er werd een licht hogere incidentie van wervel- en ribmisvormingen waargenomen bij foetussen van konijnen, maar alleen met een dosis (20 mg/kg iv) die gepaard ging met ernstige toxiciteit bij de moederdieren. Er was een hogere incidentie van miskramen bij apen en konijnen bij humane therapeutische plasmaconcentraties. Bij ratten werd een daling van het foetale gewicht, een toename van het prenatale vruchtverlies, een lichte stijging van de duur van de dracht en een verhoogde spontane activiteit bij sommige mannelijke en vrouwelijke jongen gezien bij doses die 63-maal hoger waren dan de maximaal aanbevolen dosis (berekend in mg/kg), met plasmaconcentraties in de buurt van de therapeutische dosis bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Maiszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat

Omhuulsel

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Macrogolstearaat type I
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)
Karmijnzuur (E 120)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE-flessen na de eerste opening: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zitten verpakt in PP-Al blisterverpakkingen, PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen of HDPE flessen met HDPE-schroefdop

Verpakkingsgrootten:

- De blisterverpakkingen bevatten 4, 5, 7, 10, 14, 20, 25, 50, 70, 80 en 100 tabletten.
- De HDPE flessen met Schroefdop bevatten 4, 5, 7, 10, 14, 25, 50, 70, 80 en 100 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE405815 – BE405824 – BE405833

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2011

Datum van laatste verlenging: 7 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024