

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect: De filmomhulde tablet bevat 68 mg lactosemonohydraat (= 66,56 mg lactose) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten van 18 jaar en ouder veroorzaakt door voor moxifloxacin gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

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

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

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

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

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten dienen niet te worden gebruikt om een therapie te starten voor welke vorm van infectie van de huid en weke delen dan ook of bij ernstige gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

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

Verminderde nier-/leverfunctie

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

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

Andere speciale patiëntengroepen

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

Pediatrische patiënten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar). De werkzaamheid en veiligheid van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De filmomhulde tablet dient in zijn geheel te worden ingenomen met voldoende vloeistof; de tablet kan onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Duur van de behandeling

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

- | | |
|--|------------|
| – acute exacerbaties van chronische bronchitis: | 5-10 dagen |
| – buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking: | 10 dagen |
| – acute bacteriële sinusitis: | 7 dagen |
| – lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken: | 14 dagen |

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

Sequentiële therapie (intraveneus gevolgd door oraal)

In klinische studies met sequentiële therapie gingen de meeste patiënten binnen 4 dagen (bij buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking) of binnen 6 dagen (bij gecompliceerde infecties van huid en weke delen) over van intraveneuze therapie naar orale therapie. De aanbevolen totale duur van intraveneuze en orale behandeling is 7 – 14 dagen voor buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking en 7 – 21 dagen voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten jonger dan 18 jaar.
- Patiënten met peesziekten en/of peesafwijkingen in de anamnese die in verband zijn gebracht met behandeling met een chinolon.

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het voordeel van moxifloxacinbehandeling, in het bijzonder bij minder ernstige infecties, dient afgewogen te worden tegen de informatie in de rubriek betreffende waarschuwingen en voorzorgen.

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

Bij gebruik van moxifloxacin is bij enkele patiënten verlenging van het QTc-interval in het ECG gevonden. Bij analyse van de ECG's verkregen in het klinische onderzoeksprogramma was de QTc-verlenging met moxifloxacin $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4% ten opzichte van de uitgangswaarde.

Aangezien bij vrouwen meestal sprake is van een hogere uitgangswaarde voor het QTc-interval dan bij mannen, kunnen ze gevoeliger zijn voor QTc-verlengende medicijnen. Oudere patiënten kunnen ook gevoeliger zijn voor medicatiegerelateerde effecten op het QT-interval.

Medicatie die de kaliumspiegel kan verlagen dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die moxifloxacin krijgen (zie ook rubrieken 4.3 en 4.5).

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende proaritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en oudere patiënten), zoals acuut myocardischemie en QT-verlenging, omdat dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes) en hartstilstand (zie ook rubriek 4.3). De mate van de QT-verlenging kan toenemen met een stijging van de geneesmiddelconcentratie. Daarom dient de aanbevolen dosis niet overschreden te worden.

Bij tekenen van hartritme stoornissen tijdens behandeling met moxifloxacin, dient de behandeling te worden gestopt en een ECG te worden gemaakt.

Overgevoeligheid/allergische reacties

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

Ernstige leveraandoeningen

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

Ernstige blaasvormige huidreacties

Er zijn bij gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van blaasvormige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.8). Patiënten moet aangeraden worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts alvorens de behandeling voort te zetten indien zich huid- en/of slijmvliesreacties voordoen.

Patiënten met aanleg voor convulsies

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

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen, waaronder moxifloxacin, gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesieën, hypesthesieën, dyesthesieën of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om voordat men doorgaat met de behandeling hun arts te informeren als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, brandend gevoel, tinteling, gevoelloosheid of krachtsverlies teneinde de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische reacties

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

Aan antibiotica gerelateerde diarree waaronder colitis

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

Patiënten met myasthenia gravis

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

Peesontsteking, peesscheuring

Peesontsteking en -scheuring, soms tweezijdig, (in het bijzonder van de achillespees) kunnen optreden bij gebruik van chinolonen, waaronder moxifloxacin, zelfs binnen 48 uur na aanvang van de behandeling en zijn gemeld tot verscheidene maanden na het staken van de behandeling. Het risico op peesontsteking en peesscheuring is verhoogd bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking dient de patiënt de behandeling met moxifloxacin te staken, het (de) aangedane ledema(a)t(en) rust te geven en onmiddellijk zijn/haar arts te raadplegen om een passende behandeling te starten (bijv. immobilisatie) voor de aangedane pees (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Aorta-aneurysma en -dissectie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie na inname van fluorochinolonen, met name bij de oudere populatie.

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 bij patiënten bij wie een reeds bestaan(d) aorta-aneurysma en/of aortadissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

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 met verminderde nierfunctie

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

Aandoeningen van het gezichtsvermogen

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

Dysglykemie

Zoals bij alle fluorochinolonen zijn verstoringen in bloedglucose gemeld bij gebruik van moxifloxacin, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met moxifloxacin werden behandeld, kwam dysglykemie vooral voor bij oudere diabetespatiënten die gelijktijdig werden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Bij diabetespatiënten wordt zorgvuldige bewaking van bloedglucose aanbevolen.

Preventie van fotosensitiviteitsreacties

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

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

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

Patiënten met ontsteking in het kleine bekken

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

Patiënten met een speciale vorm van cSSSI

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

Interferentie met biologische testen

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

Patiënten met MRSA infecties

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

Pediatrische patiënten

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

Informatie over hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met geneesmiddelen

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

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

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

Een interval van ongeveer 6 uur dient in acht genomen te worden tussen toediening van middelen die bivalente of trivalente kationen bevatten (bijv. antacida die magnesium of aluminium bevatten, didanosinetabletten, sucralfaat en middelen die ijzer of zink bevatten) en de toediening van moxifloxacine.

Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacine leidde tot een uitgesproken vermindering van de absorptie en een met meer dan 80% gereduceerde systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel. Daarom wordt het gelijktijdige gebruik van deze twee middelen niet aanbevolen (behalve voor gevallen van overdosering, zie ook rubriek 4.9).

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

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

Veranderingen in INR

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

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

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

Interacties met voedsel

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van moxifloxacin op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Ten gevolge van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel (bv. duizeligheid; acuut, voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen, zie rubriek 4.8) of acuut bewustzijnsverlies van korte duur (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluoroquinolonen, incl. moxifloxacin, bij

patiënten echter leiden tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geadviseerd zelf hun reactie op moxifloxacin te beoordelen voordat ze gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd / toegenomen INR		Verhoogde protrombinespiegel/verlaagde INR Agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4) Allergisch oedeem/angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	Hypoglykemie
Psychische stoornissen		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit / opwindning	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend)	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
			in zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4) Hallucinatie	zelfbeschadigend gedrag, zoals het krijgen van zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slaapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatioestoor- nissen (incl. afwij- king in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakstoornis Geheugenverlies Perifere neuropathie en polyneuropathie	Hyperesthesie
Oog- aandoeningen		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (in het bijzonder in het verloop van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7) Uveïtis en bilaterale acute iris transilluminatie (zie rubriek 4.4)
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)	

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Hartaandoeningen	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4) Palpataties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris	Ventriculaire tachyaritmieën Syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen		Vaatverwijding	Hypertensie Hypotensie	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspnoe (inclusief astmatische aandoeningen)		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten en buikpijn Diarree	Verminderde eetlust en voedselinname Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4.)	
Lever- en gal-aandoeningen	Verhoogde transaminases	Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma-glutamyltransferase Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (incl. gevallen met fatale afloop, zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking Spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Artritis Spierstijfheid Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Nier- en urineweg-aandoeningen		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen		Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen) Zweten	Oedeem	

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: verhoogde intracraniale druk (inclusief pseudotumor cerebri), hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie, rhabdomyolyse, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een grote groep Gram-positieve en Gram-negatieve aerobe en anaerobe pathogenen.

De bactericide werking van moxifloxacin komt voort uit de remming van beide type II-topoisomerasen (DNA-gyrase en topo-isomerase IV), die nodig zijn voor replicatie, transcriptie en reparatie van bacterieel DNA. Het blijkt dat de C8-methoxygroep bijdraagt aan verhoogde activiteit en geringere selectie van resistente mutanten van Gram-positieve bacteriën in vergelijking met de C8-

H-groep. De aanwezigheid van de omvangrijke bicycloaminegroep aan de C7-positie voorkomt een actieve efflux, gekoppeld aan aanwezigheid van *norA*- of *pmrA*-genen in bepaalde Gram-positieve bacteriën.

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

Effect op de darmflora bij de mens

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

Resistentiemechanisme

De resistentiemechanismen die penicillines, cefalosporines, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclines inactiveren, interfereren niet met de antibacteriële werking van moxifloxacin. Andere resistentiemechanismen zoals het tegengaan van permeabiliteit (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen ook de gevoeligheid voor moxifloxacin beïnvloeden. *In vitro* resistentie voor moxifloxacin wordt verworven via een stapsgewijs proces door modificaties van aangrijpingspunten in beide type II-topo-isomerasen, DNA gyrase en topo-isomerase IV. Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve micro-organismen.

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

Breekpunten

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

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

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

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige

infecties. Indien noodzakelijk, dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer het voorkomen van resistentie ter plaatse dusdanig is, dat de toepassing van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (meticillinegevoelig) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B) <i>Streptococcus milleri</i> groep* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> en <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groep A) <i>Streptococcus viridans</i> groep (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillineresistent) ⁺
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *+ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Inherent resistente organismen
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Activiteit is voldoende aangetoond bij gevoelige stammen in klinische studies bij de goedgekeurde klinische indicaties. #ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk resistent voor fluorochinolonen +Resistentiepercentage > 50% in één of meer landen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en biologische beschikbaarheid

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

Het farmacokinetische gedrag is lineair binnen het bereik van 50-800 mg bij enkelvoudige toediening en tot 600 mg eenmaal daagse toediening gedurende 10 dagen. Na een orale dosis van 400 mg wordt een piekconcentratie van 3,1 mg/l bereikt binnen 0,5-4 uur na toediening. Piek- en dalconcentraties in het plasma bij steady state (400 mg eenmaal daags) waren 3,2 respectievelijk 0,6 mg/l.

Bij steady state is de blootstelling binnen het doseringsinterval ongeveer 30% hoger dan na de eerste dosis.

Distributie

Moxifloxacin wordt snel gedistribueerd naar extravasculaire ruimtes; na een dosis van 400 mg is een AUC van 35 mg*uur/l waargenomen. Het verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}) bedraagt ongeveer 2 l/kg. Experimenten *in vitro* en *ex vivo* lieten een eiwitbinding van ongeveer 40-42% zien, onafhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. Moxifloxacin wordt voornamelijk gebonden aan serumalbumine.

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

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

* intraveneuze toediening van een enkele dosis van 400 mg

¹ 10 uur na toediening

² vrije concentratie

³ van 3 tot 36 uur na dosering

⁴ aan het einde van de infusie

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

Moxifloxacin wordt uitgescheiden uit plasma met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ca. 12 uur. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring na een dosis van 400 mg varieert van 179 tot

246 ml/min. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, hetgeen wijst op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het middel door de nieren.

Na toediening van 400 mg bedroeg de terugwinning uit de urine (ca. 19% onveranderd, ca. 2,5% in de vorm van M1 en ca. 14% in de vorm van M2) en in de feces (ca. 25% onveranderd, ca. 36% in de vorm van M1, en geen terugwinning voor M2) tezamen ca. 96%.

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het uitgangproduct teweeg.

Oudere patiënten en patiënten met een laag lichaamsgewicht

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

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring > 20 ml/min/1,73m²). Wanneer de nierfunctie vermindert, neemt de concentratie van de M2-metabooliet (glucuronide) toe met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m²).

Verminderde leverfunctie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden effecten waargenomen op het hematopoëtische systeem bij ratten en apen (geringe verminderingen in aantallen erythrocyten en trombocyten). Evenals bij andere chinolonen werd hepatotoxiciteit waargenomen bij ratten, apen en honden (verhoogde leverenzymactiviteit en vacuolaire degeneratie). Bij apen traden toxische effecten op het centrale zenuwstelsel op (convulsies). Deze effecten werden alleen waargenomen na behandeling met hoge moxifloxacinedoses of na langdurige behandeling.

Moxifloxacin was, evenals andere chinolonen, genotoxisch in *in vitro* testen met bacteriën of zoogdiercellen. Aangezien deze effecten kunnen worden verklaard door een interactie met gyrase in bacteriën en - bij hogere concentraties - door een interactie met topo-isomerase II in zoogdiercellen, kan de aanwezigheid van een drempelconcentratie voor genotoxiciteit worden verondersteld. In *in vivo* testen werd geen bewijs voor genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge moxifloxacinedoses werden gebruikt. Derhalve kan een voldoende grote veiligheidsmarge voor de therapeutische dosis bij de mens worden gegeven. Moxifloxacin was niet carcinogeen in de initiatie-promotietest bij ratten.

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

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de langzame kaliumuitstroom tijdens de repolarisatie van het hart en kan daardoor verlenging van het QT-interval veroorzaken. Toxicologische studies waarbij honden orale doses van ≥ 90 mg/kg kregen toegediend, resulterend in plasmaconcentraties van ≥ 16 mg/l, lieten wel QT-verlenging, maar geen aritmieën zien. Alleen na herhaalde intraveneuze toediening van heel hoge doses van meer dan 50 keer de humane dosis

(> 300 mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van ≥ 200 mg/l (meer dan 40 keer hoger dan het therapeutische niveau) werden reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmieën waargenomen.

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

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

Voortplantingsstudies bij ratten, konijnen en apen geven aan dat moxifloxacine de placenta passeert. Studies bij ratten (oraal en i.v.) en apen (oraal) leverden geen bewijs op voor teratogeniteit of verminderde vruchtbaarheid na toediening van moxifloxacine. Een geringe toename van de incidentie van wervel- en ribmalformaties werd waargenomen bij foetussen van konijnen, maar alleen bij een dosis (20 mg/kg i.v.) die gepaard ging met ernstige toxiciteit voor de moeder. Er was een verhoogde incidentie van abortus bij apen en konijnen bij humane therapeutische plasmaconcentraties. Bij ratten werden verminderd foetaal gewicht, vaker optredende abortus, iets langer durende zwangerschap en toegenomen beweeglijkheid van enkele mannelijke en vrouwelijke nakomelingen waargenomen bij doses die een factor 63 boven de aanbevolen maximale dosis op basis van mg/kg lagen met plasmaconcentraties in de range van de humane therapeutische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose-natrium (E468), lactosemonohydraat, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: hypromellose (E464), macrogol 4000, ijzer(III)oxide (E172) en titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polypropyleen/aluminium en polyvinylchloride/polyvinylideenchloride/aluminium doordrukstrips:

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Aluminium/aluminium stripverpakkingen:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosjes met kleurloze transparante of witte niet-doorschijnende doordrukstrips van polypropyleen/aluminium of kleurloze transparante polyvinylchloride/polyvinylideen-chloride/aluminium doordrukstrips.

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht

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

Avelox 400 mg filmomhulde tabletten zijn in het register ingeschreven onder RVG 28118.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:	17 oktober 2002
Datum van laatste verlenging:	30 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 27 maart 2019