

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
AT – Oostenrijk	Bayer Austria Gesellschaft m.b.H. Herbststraße 6-10 1160 Wien Oostenrijk	Avelox 400 mg - Filmtabletten	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
BE – België	Bayer s.a.-n.v. Avenue Louise 143 B-1050 Bruxelles België	AVELOX 400 MG	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
CY – Cyprus	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi Athens Griekenland	AVELOX	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
CZ - Tsjechië	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Duitsland	Avalox 400 mg Filmtabletten	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
DK - Denemarken	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
EE – Estland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
EL - Griekenland	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi Athens Greece	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
ES - Spanje	RECORDATI ESPAÑA, SL Crta. De Zeneta, 149 30588 Murcia Spanje	HAVELOX 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

FI - Finland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	BAYER SANTE 13, rue Jean Jaurès 92807 PUTEAUX CEDEX Frankrijk	IZILOX 400 mg, comprimé pelliculé	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
HU - Hongarije	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Hongarije	AVELOX	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IE - Ierland	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ierland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IT – Italië	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italië	AVALOX	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
LT - Litouwen	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
LU- Luxemburg	Bayer s.a.-n.v. Avenue Louise 143 B-1050 Bruxelles België	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
LV - Letland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
MT - Malta	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Duitsland	Avalox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
NL - Nederland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland	Avelox 400 mg tabletten	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

PL - Polen	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
PT - Portugal	BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
SE - Zweden	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Avelox	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
SI - Slovenië	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenië	AVELOX 400 mg filmsko obložene tablete	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
SK - Slowakije	Bayer HealthCare AG 51 368 Leverkusen Duitsland	AVELOX 400	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk	Avelox 400mg Tablets	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD
DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Inleiding

Avalox filmomhulde tabletten bevatten 400 mg moxifloxacin als hydrochloride. Het middel is goedgekeurd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties, indien deze veroorzaakt worden door bacteriën die gevoelig zijn voor moxifloxacin:

- Acute exacerbaties van chronische bronchitis,
- Pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis, uitgezonderd ernstige gevallen,
- Acute bacteriële sinusitis (indien op adequate manier gediagnosticeerd).

De tabletten moeten, afhankelijk van de indicatie, tot 10 dagen lang eenmaal daags oraal worden ingenomen. In klinische proeven zijn de tabletten onderzocht voor een behandelingsduur tot 14 dagen. Avalox werd in juni 1999 voor het eerst goedgekeurd.

Deze procedure behelst een verwijzing die volgt op een wederzijdse-erkenningsprocedure inzake bovenstaande aanvraag voor een wijziging met betrekking tot Avalox filmomhulde tabletten, die op 5 december 2006 werd ingediend bij Duitsland als rapporterende lidstaat, evenals bij de betrokken lidstaten AT, BE, CY, CZ, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MT, NL, PL, PT, SE, SI, SK en UK. Deze procedure voor wederzijdse erkenning van een wijziging werd ingeleid op 7 december 2006.

De aanvraag voor de wederzijdse erkenning van een wijziging (DE/H/155/01/II/38) betrof de uitbreiding van de indicatie met behandeling van lichte tot matige gynaecologische infecties (PID, pelvic inflammatory disease), d.w.z. infecties in het kleine bekken bij vrouwen, waaronder salpingitis en endometritis.

Tijdens de procedure voor wederzijdse erkenning van de wijziging werden bezwaren en bedenkingen geuit met betrekking tot de werkzaamheid en de veiligheid van Avalox in de voorgestelde indicatie. Vanwege deze bedenkingen oordeelde België tijdens de wederzijdse-erkenningsprocedure dat een positieve baten-risicoverhouding niet was aangetoond en dat voor goedkeuring van de aangevraagde indicatie krachtiger bewijs moest worden ingediend.

Aangezien deze bedenkingen tijdens de wijzigingsprocedure niet werden weggenomen, stelde België op 19 oktober 2007, overeenkomstig artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie, het CHMP op de hoogte van een officiële verwijzing voor arbitrage.

Van de punten van zorg die door België aan de orde waren gesteld en die niet waren weggenomen, waren de voornaamste: voor wat betreft de werkzaamheid, de opkomst van moxifloxacinresistente stammen van *N. gonorrhoeae* en de uitvoerbaarheid van de behandeling in de voorgestelde indicatie in de klinische praktijk; en voor wat betreft de veiligheid, de langere behandelingsduur, het risico van effecten op het kraakbeen bij jonge patiënten en het risico van QT-prolongatie.

Op 15 november 2007 werd de verwijzingsprocedure ingeleid en stelde het CHMP een lijst van vragen op ter beantwoording door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

Werkzaamheid

Gedurende de wijzigingsprocedure voorafgaand aan deze verwijzing werd duidelijk dat een voorlopige behandeling van gynaecologische infecties met moxifloxacin vermeden diende te worden vanwege het grote aandeel van *N. gonorrhoeae* dat resistent is tegen moxifloxacin en andere chinolonen. Betwijfeld werd echter dat dit onverenigbaar zou zijn met de klinische praktijk.

Bestudering van de beschikbare richtsnoeren en klinische gegevens over de werkzaamheid wees uit dat er eerst resultaten van microbiologische tests beschikbaar moeten zijn voordat moxifloxacin in monotherapie als behandeling voor gynaecologische infecties kan worden gebruikt. In de klinische

praktijk is dit meestal beperkt tot gevallen waarbij een combinatie met een goedgekeurd agens dat werkzaam is tegen fluoroquinolonresistente *N. gonorrhoeae* niet mogelijk is of bij therapeutisch falen bij een andere behandeling.

Het CHMP was van oordeel dat vanwege de opkomst van fluoroquinolonresistente *N. gonorrhoeae*-stammen moxifloxacin niet in monotherapie gebruikt kon worden als voorlopige behandeling bij lichte tot matige gynaecologische infecties, tenzij resistentie tegen moxifloxacin kan worden uitgesloten. In de klinische praktijk zou dit betekenen dat moxifloxacin niet gebruikt mag worden in combinatie met een goedgekeurd agens dat werkzaam is tegen fluoroquinolonresistente *N. gonorrhoeae* (bv. een cefalosporine) voor de voorlopige behandeling van gynaecologische infecties tenzij moxifloxacinresistente *N. gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

Om alle etiologische agentia van gynaecologische infecties af te dekken, moet als voorlopige behandeling een combinatie met een andere klasse antibiotica zoals cefalosporinen worden toegediend (bv. 250 mg ceftriaxon intramusculair in een enkele dosis), hetgeen vergelijkbaar zou zijn met andere aanbevolen combinatietherapieën.

Hoewel algemeen bekend is dat monotherapie de therapietrouw ten goede komt, zou dit voorbeeld van combinatietherapie de therapietrouw niet negatief beïnvloeden, aangezien het voorgestelde cefalosporine slechts eenmalig tijdens een artsbezoek zou moeten worden toegediend en verder alleen moxifloxacin oraal zou moeten worden ingenomen. Hoewel erkend wordt dat ongeveer 95 % van de vrouwen met gynaecologische infecties wellicht 'overbehandeld' worden met deze combinatietherapie, weegt dit niet op tegen het potentiële risico van het niet behandelen van ongeveer 5 % van een voornamelijk zeer jonge populatie die ernstige langdurige sequelae kunnen ontwikkelen.

Veiligheid

In deze verwijzingsprocedure heeft het CHMP zich gebogen over enerzijds het risico van een hogere frequentie van QT-prolongatie bij vrouwen in het licht van de verlengde behandeling bij gynaecologische infecties (14 dagen tegen 5-10 dagen), anderzijds het risico van gelijktijdige toediening met andere stoffen met een effect op het QT-interval, en ten slotte mogelijke nadelige effecten op het kraakbeen in de behandelingspopulatie.

QT-prolongatie is een bekende bijwerking van moxifloxacin. De beschikbare gegevens gaven geen bewijs voor een verhoogde cardiale morbiditeit in verband met orale moxifloxacinbehandeling ten opzichte van de antibioticabehandeling die als vergelijkingsmiddel diende, met name bij een jongere vrouwelijke populatie, hoewel in andere proeven prolongatie van het QT-interval en torsades de pointes meer voorkwamen bij vrouwen dan bij mannen. Vrouwen met gynaecologische infecties zijn meestal jonge vrouwen met weinig onderliggende aandoeningen en begeleidende medicatie. Uit de analyse van de incidentie van cardiale bijwerkingen kwamen geen specifieke subgroepen van patiënten van gynaecologische infecties naar voren waarvoor moxifloxacin een groter risico vormt dan de behandelingen waarmee het middel werd vergeleken.

Het CHMP oordeelde dat vrouwen die voor een behandelduur tot 14 dagen voor gynaecologische infecties worden behandeld in zijn algemeenheid geen verhoogd risico van cardiale bijwerkingen lopen vergeleken met de kortere behandelduur bij andere indicaties.

Voor alle cardiale bijwerkingen samen werden geen verschillen waargenomen tussen een kortere (tot 5 dagen) en een langere behandelduur (tot 15 dagen) met moxifloxacin. Bovendien wordt in de productinformatie al voldoende aandacht besteed aan het risico van QT-prolongatie en zal de vergunninghouder dit na het in de handel brengen goed in de gaten houden.

Het CHMP was van mening dat de vergunninghouder echter wel uitvoerig bij QT-prolongatie bij gynaecologische infecties moest stilstaan in toekomstige periodieke veiligheidsupdates (PSUR's). De vergunninghouder zegde toe deze bijwerking in de komende PSUR's te zullen controleren en voor een

bijgewerkt risicobeheerplan te zorgen waarin rekening wordt gehouden met de nieuwe indicatie van lichte tot matige gynaecologische infecties.

Vanwege het potentiële risico van bijwerkingen op het kraakbeen bij patiënten jonger dan 18 jaar en het feit dat gynaecologische infecties voornamelijk jonge vrouwen treft, werd de bestaande formulering van de contra-indicatie bij kinderen en adolescenten nader gespecificeerd, namelijk dat het middel gecontra-indiceerd is bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Het CHMP was het ermee eens dat de baten-risicoverhouding van moxifloxacin in de indicatie van gynaecologische infecties voor 14 dagen positief is. Informatie en aanbevelingen over te nemen maatregelen voorafgaand aan het voorschrijven van moxifloxacin komen voldoende aan bod in de rubrieken over contra-indicaties en over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

- Het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor Avalox en aanverwante namen bestudeerd (zie bijlage 1).

- Het CHMP was van oordeel dat er solide bewijs is voor de werkzaamheid van Avalox voor de indicatie “lichte tot matige gynaecologische infecties (PID, pelvic inflammatory disease), d.w.z. infecties in het kleine bekken bij vrouwen, waaronder salpingitis en endometritis”, maar dat vanwege de opkomende resistentie van *N. gonorrhoeae*, moxifloxacin niet als voorlopige monotherapie gebruikt mag worden, tenzij moxifloxacinresistente *N. gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

- Het CHMP verwachtte geen aanvullende veiligheidsproblemen in verband met de aangevraagde indicatie in vergelijking met de eerder goedgekeurde indicaties.

- Het CHMP was, met het oog op de voorgelegde gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid, van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor Avalox en aanverwante namen voor de “behandeling van lichte tot matige gynaecologische infecties (PID, pelvic inflammatory disease), d.w.z. infecties in het kleine bekken bij vrouwen, waaronder salpingitis en endometritis” met de beperkingen voor voorlopige monotherapie gunstig was.

- Het CHMP beval daarom de wijziging aan van de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 en 5.2 van de samenvatting van de productkenmerken en de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter zoals beschreven in bijlage III voor Avalox en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
WIJZIGINGEN IN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
EN BIJSLUITER
(ALLEEN RELEVANTE RUBRIEKEN)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[Fantasienaam] 400 mg filmomhulde tabletten zijn bestemd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties:

- acute exacerbaties van chronische bronchitis
- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking, behalve ernstige gevallen
- acute bacteriële sinusitis (adequate diagnose)
- 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.

[Fantasienaam] 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 moxifloxacineresistentie van *Neisseria gonorrhoeae* in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden gegeven, tenzij moxifloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae* kunnen worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4. en 5.1)

[Fantasienaam] 400 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van bovengenoemde infecties veroorzaakt door voor moxifloxacin gevoelige bacteriën.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering (volwassenen)

Eén 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 en 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.

Kinderen en jongeren

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

Wijze van toediening

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

Duur van de behandeling

[Fantasienaam] 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. |

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

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 een van de hulpstoffen.
- Zwangerschap en lactatie (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 cardio-electrofysiologische veranderingen waargenomen na blootstelling aan moxifloxacin, namelijk QT-verlenging. Omwille van geneesmiddelveiligheid is moxifloxacin daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een aangeboren of aantoonbare verworven QT- verlenging;
- afwijkingen in de elektrolytenhuishouding, met name bij niet gecorrigeerde hypokaliëmie;
- klinisch significante bradycardie;
- klinisch significant hartfalen met verminderde ejectiefraction 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 C) en patiënten met verhoogde transaminasenwaarden (meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Medicatie die de kaliumspiegel kan verlagen dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die moxifloxacin krijgen.

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende pro-arritmische condities, zoals acute myocardische ischemie 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 toenemende geneesmiddelconcentratie. Daarom dient de aanbevolen dosis niet overschreden te worden. Het voordeel van moxifloxacin-behandeling, in het bijzonder bij minder ernstige infecties, dient afgewogen te worden tegen de informatie in de rubriek betreffende waarschuwingen en voorzorgen.

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

- Er zijn gevallen gemeld van fulminante hepatitis bij gebruik van moxifloxacin, die kunnen leiden tot levensbedreigend leverfalen (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 plotseling optredende fulminante hepatitis ontwikkelen, zoals snel optredende astenie 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.
- Het is bekend van chinolonen dat ze convulsies kunnen opwekken. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik door patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel waardoor de kans op convulsies groter of de drempel tot convulsies lager is.
 - Met antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudo-membraneuze colitis) is gemeld in verband met het gebruik van breed spectrum antibiotica, inclusief moxifloxacin; daarom is het belangrijk met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na gebruik van moxifloxacin. In deze situatie dienen direct adequate therapeutische maatregelen genomen te worden en zijn middelen die de peristaltiek remmen gecontra-indiceerd.
 - Peesontsteking en -scheuring kan optreden bij gebruik van chinolonen, waaronder moxifloxacin, vooral bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking dient de patiënt de behandeling met moxifloxacin te staken en het (de) aangedane ledema(a)t(en) rust te geven.
 - 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.
 - Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, dient direct een oogarts te worden geraadpleegd.
 - 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 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 zeldzaam voorkomende erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of lactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
 - 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 [Fantasiernaam] 400 mg filmomhulde tabletten niet aangeraden.
 - Ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, die resistent zijn tegen fluorochinolonen. Daarom moet in dergelijke gevallen empirisch moxifloxacin samen met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden toegediend, tenzij moxifloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kunnen worden uitgesloten. Als na 3 dagen behandeling geen klinische verbetering is bereikt, dient de therapie te worden heroverwogen.
 - Als gevolg van nadelige effecten op het kraakbeen van jeugdige dieren (zie rubriek 5.3) is het gebruik van moxifloxacin gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren < 18 jaar (zie rubriek 4.3).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacterieel middel uit de groep van fluorochinolonen, ATC-code J01 MA 14.

Werkingsmechanisme

Moxifloxacin is in vitro werkzaam tegen een grote groep Gram-positieve en Gram-negatieve aërobe en anaërobe pathogenen.

De bactericide werking van moxifloxacin komt voort uit de remming van beide type II topoisomerasen (DNA-gyrase en topoisomerase 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).

Interferentie met gevoeligheidsbepaling

Behandeling met moxifloxacin kan een vals-negatieve gevoeligheidsbepaling voor *Mycobacterium* spp. opleveren, omdat de groei van mycobacteriën wordt onderdrukt.

Effect op de maag-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 anaëroben *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 verminderen. In vitro resistentie voor moxifloxacin wordt verworven via een stapsgewijs proces door modificaties van aangrijpingspunten in beide type II topoisomerasen, DNA-gyrase en topoisomerase IV.

Moxifloxacin is een zwak substraat voor actieve effluxmechanismen in Gram-positieve micro-organismen.

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

In vitro gevoeligheidsgegevens

EUCAST klinische MIC-breekpunten voor moxifloxacin (31.01.2006):

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> groep A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> en <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
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 species specifiek breekpunt is vastgesteld en zijn niet van toepassing voor species waarvoor nog beoordelingscriteria vastgesteld moeten worden (Gram-negatieve anaëroben).

Breekpunten van het Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI), voorheen NCCLS, zijn hieronder in de tabel weergegeven op basis van MIC-testen (mg/l) of diskdiffusietesten (zonediameter [mm]) waarbij een 5 µg-moxifloxacin-disk is gebruikt.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MIC en diskdiffusiebreekpunten voor *Staphylococcus* spp. en specifieke-voeding-eisende organismen (M100-S17, 2007) en MIC-breekpunten voor anaëroben (M11-A7, 2007):

Micro-organisme	Gevoelig	Intermediate	Resistent
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	= =	= =
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaëroben	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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
Gram-positieve aërobe micro-organismen <i>Gardnerelle vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (methicillinegevoelig) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B) <i>Streptococcus milleri groep</i> * (S. anginosus, S. constellatus en S. intermedius) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groep A)
Gram-negatieve aërobe micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaërobe micro-organismen <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp <i>Prevotella</i> spp
“Andere” micro-organismen <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Gram-positieve aërobe micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent) ⁺
Gram-negatieve aërobe micro-organismen <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺
Inherent resistente organismen
Gram-negatieve aërobe micro-organismen <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 fluoroquinolonen + Resistentiepercentage > 50% in één of meer EU 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. Piek- en dalconcentraties in het plasma tijdens steady-state-omstandigheden (400 mg eenmaal daags) waren 3,2 respectievelijk 0,6 mg/l. Tijdens steady-state-omstandigheden 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 tijdens steady-state (V_{ss}) bedraagt ongeveer 2 l/kg. In vitro en ex vivo experimenten 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

Metabolisme

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 faeces. M1 en M2 zijn de enige metabolieten die van belang zijn voor de mens, beide zijn microbiologisch inactief.

In klinische fase 1 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 ligt in de range van 179 tot 246 ml per min. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, hetgeen wijst op gedeeltelijke tubulaire resorptie van het middel door de nieren.

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

Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het uitgangspunt te weeg.

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

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring van > 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).

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

BIJSLUITER

1. WAT ZIJN [FANTASIENAAM] TABLETTEN EN WAARVOOR WORDEN ZE GEBRUIKT

[Fantasienaam] is een antibioticum dat tot de groep van de chinolonen behoort. [Fantasienaam] bevat het werkzame bestanddeel moxifloxacin. Moxifloxacin behoort tot een groep antibiotica genaamd de fluoroquinolonen. [Fantasienaam] doodt voor het werkzame bestanddeel moxifloxacin gevoelige bacteriën die infecties veroorzaken.

[Fantasienaam] wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties:

- plotselinge verslechtering van chronische bronchitis (acute exacerbatie van chronische bronchitis)
- niet ernstige, buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (pneumonie)
- acute ontsteking van de bijholten (acute bacteriële sinusitis)
- milde tot matig ernstige infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen (ontsteking in het kleine bekken), waaronder infecties van de eileiders en infecties van het baarmoederslijmvlies.

[Fantasienaam] tabletten zijn niet voldoende als enige behandeling voor dit soort infecties. Daarom dient naast de [Fantasienaam] tabletten nog een ander antibioticum door uw arts te worden voorgeschreven voor de behandeling van infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen (zie rubriek 2. *Wat u moet weten voordat u [Fantasienaam]...*, *Wees extra voorzichtig...*, *Voordat u [Fantasienaam] tabletten gebruikt*).

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U [FANTASIENAAM] TABLETTEN INNEEMT

Neem contact op met uw arts als u niet zeker bent of het volgende op u van toepassing is.

Gebruik [Fantasienaam] tabletten niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel moxifloxacin, andere chinolonen of één van de andere bestanddelen van [Fantasienaam] tabletten (zie rubriek 6 ‘Aanvullende informatie’)
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft
- als je jonger bent dan 18 jaar
- als u eerder last hebt gehad van peesziekten of peesafwijkingen door gebruik van chinolonen (zie rubrieken *Wees extra voorzichtig met ...* en *4. Mogelijke bijwerkingen*)
- als u een aangeboren aandoening hebt of hebt gehad die gepaard gaat met bepaalde afwijkingen in het electrocardiogram (ECG, hartfilmpje);
als u een onevenwichtige zoutbalans in het bloed hebt, in het bijzonder een lage kaliumconcentratie in het bloed (hypokaliëmie), waarvoor u niet behandeld wordt;
als uw hartslag heel traag is (bradycardia);
als u een zwak hart hebt (hartfalen);
als bij u eerder symptomen van abnormale hartritmestoornissen zijn waargenomen (arithmieën);
of als u andere middelen gebruikt die bepaalde veranderingen op het ECG (hartfilmpje) teweegbrengen (zie paragraaf ‘*Gebruik met andere geneesmiddelen*’ in rubriek 2).
Dit komt omdat [Fantasienaam] een bepaalde verandering in het ECG (hartfilmpje) kan veroorzaken, een verlenging van het zogenaamde QT-interval, waardoor elektrische signalen vertraagd worden doorgegeven.
- als u een ernstige leverziekte hebt of verhoogde leverenzymwaarden (transaminase) meer dan 5 maal boven de normale bovengrens.

Wees extra voorzichtig met [Fantasienaam] tabletten:

Voordat u [Fantasienaam] tabletten gebruikt

- [Fantasienaam] kan uw ECG (hartfilmpje) veranderen. Als u een geneesmiddel gebruikt dat de kaliumspiegel in het bloed verlaagt, raadpleeg dan uw arts voordat u [Fantasienaam] inneemt. Als u last krijgt van hartkloppingen of onregelmatige hartslag gedurende de periode van behandeling, moet u direct uw arts raadplegen. Het kan zijn dat uw arts een ECG wil laten maken om uw hartritme vast te leggen.
- Wanneer u last hebt van epilepsie of een andere aandoening waardoor u gemakkelijk toevallen krijgt, raadpleeg uw arts voordat u [Fantasienaam] gebruikt.
- Wanneer bij u of bij een familielid glucose-6-fosfaatdehydrogenasegebrek (een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte) is vastgesteld, meldt dit dan aan uw arts. Hij zal adviseren of [Fantasienaam] geschikt voor u is.
- Wanneer u een gecompliceerde infectie van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen heeft (d.w.z. samen met een abces van de eileiders en eierstokken of een abces van het bekken), waarvoor uw arts intraveneuze behandeling nodig vindt, is behandeling met [Fantasienaam] tabletten niet geschikt.
- Voor de behandeling van lichte tot matig ernstige infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen dient uw arts behalve [Fantasienaam] nog een ander antibioticum voor te schrijven. Als er geen verbetering van de symptomen is na 3 dagen behandeling, raadpleeg dan uw arts.

Tijdens het gebruik van [Fantasienaam] tabletten

- De kans op hartafwijkingen kan toenemen bij verhoging van de dosis. Daarom dient u zich te houden aan de dosering.
- Er bestaat een zeer kleine kans dat u last krijgt van een ernstige, plotselinge, allergische reactie (een anafylactische reactie/shock), zelfs als u [Fantasienaam] voor de eerste keer gebruikt. Dit gaat gepaard met de volgende symptomen: beklemd gevoel op de borst, duizelig worden, misselijk of flauw voelen, of duizelig worden bij het opstaan. Wanneer dat het geval is, stop dan direct met [Fantasienaam] en raadpleeg een arts.
- [Fantasienaam] kan een snelle, ernstige leverontsteking veroorzaken die zou kunnen leiden tot levensbedreigend leverfalen (zie rubriek 4. *Mogelijke bijwerkingen*). Neem contact op met uw arts voordat u doorgaat met de behandeling als u symptomen ontwikkelt zoals snel niet lekker voelen en/of ziek zijn, geassocieerd met geelverkleuring van het oogwit, donkere urine, jeuken van de huid, neiging tot bloeden of hersenziekte veroorzaakt door de leveraandoening (symptomen van verminderde leverfunctie of een snelle, ernstige leverontsteking).
- U kunt diarree krijgen tijdens of na het gebruik van antibiotica waaronder [Fantasienaam]. Als u ernstige of aanhoudende diarree krijgt, of u merkt dat er bloed of slijm in de ontlasting zit, dient u onmiddellijk te stoppen met de behandeling en uw arts te raadplegen. In dit geval moet u geen middelen innemen die de darmbeweging belemmeren of vertragen.
- [Fantasienaam] kan in enkele gevallen pijn of ontstekingen aan de pezen veroorzaken, in het bijzonder bij ouderen en patiënten die behandeld worden met corticosteroïden. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking aan pezen dient u te stoppen met de behandeling, de aangedane ledema(a)t(en) rust te geven en onmiddellijk uw arts te raadplegen.
- Ouderen met bestaande nierproblemen moeten opletten dat zij voldoende drinken omdat uitdroging de kans op nierfalen kan vergroten.
- Als uw gezichtsvermogen minder wordt of als u een andere oog-aandoening krijgt terwijl u [Fantasienaam] gebruikt, raadpleeg dan onmiddellijk een oogarts.
- Door chinolonen kan uw huid gevoeliger worden voor zonlicht of UV-licht. Tijdens de behandeling met [Fantasienaam] moet u langdurige blootstelling aan zonlicht of fel zonlicht voorkomen en mag u geen zonnebank nemen of een andere UV-lamp gebruiken.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen naast [Fantasiennaam] gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Let op het volgende als u [Fantasiennaam] gebruikt:

- Als u [Fantasiennaam] gebruikt met andere medicijnen die effect hebben op het hart, is er een verhoogde kans op verandering van uw hartslag. Daarom moet u [Fantasiennaam] niet tegelijk innemen met de volgende middelen: middelen die behoren tot de groep anti-arrhythmica (b.v. kinidine, hydrokinidine, disopyramide, amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), neuroleptica (b.v. fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (b.v. sparfloxacin, intraveneuze erytromycine, pentamidine, antimalariamiddelen in het bijzonder halofantrine), bepaalde antihistaminica (b.v. terfenadine, astemizol, mizolastine), en andere middelen (b.v. cisapride, intraveneuze vincamine, bepridil en difemanil).
- Alle middelen die magnesium of aluminium bevatten zoals antacida (tegen overtollig maagzuur) en alle middelen die ijzer of zink bevatten, middelen die didanosine bevatten of middelen die sucralfaat bevatten om maagdarmklachten te behandelen, kunnen de werking van [Fantasiennaam] tabletten verminderen. Daarom moet u de [Fantasiennaam] tablet 6 uur vóór of na het andere middel innemen.
- Het gebruik van geactiveerde kool tegelijkertijd met [Fantasiennaam] vermindert de werking van [Fantasiennaam]. Daarom wordt aanbevolen deze middelen niet tegelijkertijd te gebruiken.
- Als u ook bloedverduuners via de mond (b.v. warfarine) gebruikt, kan de arts het nodig vinden om de stollingstijd van het bloed te bepalen.

Gebruik van [Fantasiennaam] tabletten met voedsel en drank

De werking van [Fantasiennaam] wordt niet door de inname van voedsel (inclusief melkproducten) beïnvloed.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik [Fantasiennaam] niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

[Fantasiennaam] kan u duizelig maken of een licht gevoel in het hoofd geven. Als u last hebt van duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, rijd dan niet en gebruik geen machines.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van [Fantasiennaam] tabletten

[Fantasiennaam] tabletten bevatten lactose. Wanneer uw arts heeft gezegd dat u een intolerantie hebt voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u [Fantasiennaam] inneemt.

3. HOE WORDEN [FANTASIENNAAM] TABLETTEN INGENOMEN

Volg bij het gebruik van [Fantasiennaam] tabletten steeds nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is éénmaal daags één tablet van 400 mg.

[Fantasiennaam] tabletten zijn voor oraal gebruik. Slik de tablet zonder stukbijten door (om de bittere smaak te verhullen) met flink wat drinken. U kunt de tablet met of zonder eten innemen. Het wordt aanbevolen om de tablet elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen.

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten, patiënten met een laag lichaamsgewicht of bij patiënten met nierproblemen.

De duur van de behandeling hangt af van het type infectie. Tenzij anders voorgeschreven door uw arts is de aanbevolen behandelingsduur van [Fantasienaam]:

- bij plotselinge verslechtering van chronische bronchitis (acute exacerbatie van chronische bronchitis) 5-10 dagen
- bij niet ernstige buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (pneumonie) 10 dagen
- bij acute ontsteking van de bijholten (acute bacteriële sinusitis) 7 dagen
- milde tot matig ernstige infecties van de hoger gelegen vrouwelijke geslachtsorganen (ontsteking in het kleine bekken), waaronder infecties van de eileiders en infecties van het baarmoederslijmvlies. 14 dagen

Het is belangrijk dat u de kuur afmaakt, ook als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u de behandeling te vroeg afbreekt, kan het zijn dat de infectie nog niet helemaal over is, dat de infectie terugkomt of uw toestand verslechtert of kunt u een bacteriële resistentie tegen het antibioticum ontwikkelen.

De aanbevolen dosering en duur van de behandeling moeten niet overschreden worden (zie rubriek 2. *Wat u moet weten voordat u [Fantasienaam] ..., Wees extra voorzichtig ...*).

Wat u moet doen als u meer [Fantasienaam] tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen

Mocht u meer dan de voorgeschreven dosering van één tablet per dag hebben ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts. Neem, indien mogelijk, alle overgebleven tabletten, het doosje of deze bijsluiter mee om aan uw arts of apotheker te laten zien wat u hebt ingenomen.

Wat u moet doen wanneer u vergeten bent [Fantasienaam] tabletten in te nemen

Als u een tablet vergeten bent in te nemen, dient u deze zo snel mogelijk nadat u het zich herinnert nog dezelfde dag in te nemen. Als u een dag geen tablet inneemt, neem dan de volgende dag de normale dosis (één tablet) in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Bij twijfel over wat te doen raadpleeg uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van [Fantasienaam] tabletten

Wanneer u de behandeling met dit geneesmiddel voortijdig stopt, kan de infectie nog niet geheel genezen zijn. Raadpleeg uw arts wanneer u de behandeling met de tabletten vóór het einde van de kuur wilt stoppen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.