

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 19 april 2024**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Moxifloxacin Teva 400 mg, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg moxifloxacin (base).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Licht roze, ovale, dubbelbolle filmomhulde tablet. De lengte van de filmomhulde tablet is ongeveer 17 mm en de breedte is ongeveer 7,5 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Moxifloxacin Teva 400 mg filmomhulde tabletten zijn bestemd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij patiënten van 18 jaar en ouder, veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor moxifloxacin (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

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

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

Moxifloxacin Teva 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

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden gegeven, tenzij moxifloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae* kunnen worden uitgesloten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Moxifloxacin 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.

Moxifloxacin 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 dosering is één 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.

### **Pediatrische populatie**

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

### **Wijze van gebruik**

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**

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

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

Acute exacerbaties van chronische obstructieve longziekte waaronder bronchitis	5-10 dagen
Buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking	10 dagen
Acute bacteriële sinusitis	7 dagen
Lichte tot matig ernstige ontstekingen in het kleine bekken	14 dagen

Moxifloxacin 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.

Een aanbevolen dosis (400 mg per dag) en duur van de behandeling voor de te behandelen indicatie mag niet overschreden worden.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere chinolonen of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1.
- 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 ejectiefractie van de linkerventrikel
- eerdere symptomatische aritmie.

Moxifloxacin dient niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen 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 transaminasewaarden (> 5 maal

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 19 april 2024**

**Bladzijde : 4**

de bovengrens van de normaalwaarde).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluoroquinolonen bevatten, moet het gebruik van moxifloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met moxifloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

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

##### **Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen**

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van moxifloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

##### *QTc-interval verlenging en mogelijke 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 msec + 26 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 geneesmiddelen. Oudere patiënten kunnen ook gevoeliger zijn voor geneesmiddel gerelateerde effecten op het QT-interval.

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

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende pro-arritmische condities (in het bijzonder vrouwen en oudere patiënten), zoals acute myocardischemie en QT-verlenging, omdat dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (incl. *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.

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

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

*Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie*

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

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

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

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

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

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

*Overgevoeligheds/allergische reacties*

Overgevoeligheds- en allergische reacties zijn voorgekomen na de eerste toediening bij fluorochinolonen inclusief moxifloxacin. Anafylactische reacties kunnen zich zelfs na de eerste toediening ontwikkelen tot levensbedreigende shock. In gevallen van klinische manifestaties van ernstige overgevoelighedsreacties moet de behandeling met moxifloxacin worden gestopt en een geschikte behandeling (bijvoorbeeld behandeling tegen shock) moet worden gestart.

*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 plotseling optredende fulminante hepatitis 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.

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

*Ernstige huidreacties*

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

*Patiënten gevoelig 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 patiënten met andere risicofactoren waardoor de kans op convulsies groter of de drempel tot convulsies lager is. In het geval van convulsies moet de behandeling met moxifloxacin worden gestopt en geschikte maatregelen dienen te worden genomen.

*Perifere neuropathie*

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen, kregen toegediend is sensorische of sensomotorische polyneuropathie voorgekomen, wat resulteerde in paresthesie, hypoesthesie, dysthesie of zwakte. Patiënten die moxifloxacin kregen toegediend moeten geadviseerd worden om hun arts te informeren voordat zij verder gaan met de behandeling als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, brandend gevoel, tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte teneinde de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

*Psychiatrische reacties*

Psychiatrische reacties kunnen voorkomen zelfs al na de eerste toediening van chinolonen, inclusief moxifloxacin. In zeldzame gevallen hebben depressie of psychotische reacties geleid tot zelfmoordgedachten en zelfbeschadigend gedrag, zoals zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.8). Als de patiënt deze reacties ontwikkelt, moet de behandeling met moxifloxacin worden gestopt en geschikte maatregelen dienen te worden genomen. Voorzichtigheid is geboden als moxifloxacin wordt gebruikt door psychotische patiënten of door patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen.

*Antibioticum-geassocieerde diarree inclusief colitis*

Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en met antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudo-membraneuze colitis en aan *Clostridium difficile* gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breedspectrum-antibiotica, waaronder moxifloxacin, en kunnen in ernst variëren van milde diarree tot colitis met fatale afloop. Daarom is het belangrijk met deze diagnose rekening te

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

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 genomen worden. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om de infectie te bestrijden teneinde het risico op besmetting te beperken. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die ernstige diarree krijgen.

*Patiënten met myasthenia gravis*

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

*Tendinitis en peesruptuur*

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

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

*Patiënten met nieraandoeningen*

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.

*Zichtstoornissen*

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

*Dysglykemie*

Zoals bij alle chinolonen zijn verstoringen in bloedglucose gemeld bij gebruik van moxifloxacin, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), gewoonlijk bij diabetespatiënten die gelijktijdig werden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij diabetespatiënten wordt zorgvuldige bewaking van bloedglucose aanbevolen.

*Preventie van lichtgevoelige reacties*

Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Studies hebben echter aangetoond dat moxifloxacin minder kans geeft op het ontstaan van

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

fotosensitiviteit. Niettemin dienen patiënten geadviseerd te worden om blootstelling aan UV-straling of langdurig en/of sterk zonlicht gedurende behandeling met moxifloxacin te vermijden (zie rubriek 4.8).

*Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase tekort*

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 ontstekingen 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 Moxifloxacin 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 empirische moxifloxacin samen met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) worden toegediend, tenzij moxifloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als na 3 dagen behandeling geen klinische verbetering is bereikt, dient de therapie te worden heroverwogen.

*Patiënten met een speciale vorm van cSSSI*

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

*Interferentie met biologische testen*

Moxifloxacin behandeling kan interfereren met *Mycobacterium* spp. kweektest door de mycobacteriële groei te onderdrukken zodat er valsnegatieve resultaten kunnen optreden bij monsters afgenomen bij patiënten die momenteel moxifloxacin gebruiken.

*Patiënten met MRSA-infecties*

Moxifloxacin is niet aanbevolen voor de behandeling van MRSA infecties. Wanneer een MRSA infectie wordt verwacht of is bevestigd, dient een behandeling met een geschikt antibacterieel middel te worden gestart (zie rubriek 5.1).

*Pediatrische populatie*

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).

**Hulpstof**

*Natrium*

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

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**



**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

Interacties met geneesmiddelen

Interactie met geneesmiddelen die het QT interval kunnen verlengen

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

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

Moxifloxacin moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de kaliumwaarden verlagen (bijv. lis- en thiazidediuretica, laxeremiddelen en klysma's [hoge doses], corticosteroïden, amfotericine B) of geneesmiddelen die geassocieerd worden met klinisch- significante bradycardie.

*Chelaatcomplexvorming*

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

*Geactiveerd kool*

Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale dosis van 400 mg moxifloxacin leidt 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).

*Digoxine*

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

*Glibenclamide*

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

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

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 Internationaal genormaliseerde ratio (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, co-trimoxazol 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) veroorzaakt. Een voorzorgsmaatregel zou een frequentere bepaling van de INR kunnen zijn. Indien nodig, dient de dosering van het orale anticoagulans naar behoeven aangepast te worden.

*Cytochroom P450*

In klinische studies is aangetoond dat er geen interactie is 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 staven deze gegevens. Gezien deze resultaten is een metabole interactie via cytochroom P450-enzymen onwaarschijnlijk.

*Interactie 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. In dierstudies is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Als gevolg van het experimentele risico op schade door fluoroquinolonen aan het gewichtdragend kraakbeen van onvolgroeide dieren en reversibele schade aan gewrichten bij kinderen die fluoroquinolonen toegediend krijgen moet moxifloxacin niet gebruikt worden door zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

### **Borstvoeding**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over borstvoeding of borstvoedinggevende vrouwen. Preklinische gegevens indiceren dat kleine hoeveelheden moxifloxacin uitgescheiden worden in de melk. Vanwege het gebrek aan gegevens bij mensen en als gevolg van het experimentele risico van schade aan het gewichtdragend kraakbeen van onvolgroeide dieren is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens behandeling met moxifloxacin (zie rubriek 4.3).

### **Vruchtbaarheid**

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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 of voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen, zie rubriek 4.8) of acuut bewustzijnsverlies van korte duur (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluorochinolonen, incl. moxifloxacin, bij patiënten echter tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen leiden. 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 sequentietherapie), 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Stelsel orgaan klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis				
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie,		Verhoogde protrombinespiegel / verlaagde INR, agranulocytose,	

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

<b>Systeem orgaan klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		trombo-cytemie, eosinofilie, verlengde protrombine-tijd / toegenomen INR		pancytopenie	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levens-bedreigende shock (zie rubriek 4.4), allergisch oedeem / angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levens-bedreigend, zie rubriek 4.4)		
<b>Endocriene aandoeningen</b>				Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
<b>Voedings- en stofwisselings-stoornissen</b>		Hyperlipide-mie	Hyperglykemie , hyperurikemie	Hypoglykemie, hypoglykemisch coma	
<b>Psychische stoornissen*</b>		Angst-reacties, psycho-motorische hyper-activiteit / opwinding	Emotionele labiliteit, depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelf-beschadigend gedrag zoals	Depersonalisatie, psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals zelfmoordgedacht en of zelfmoord-pogingen, zie rubriek 4.4)	

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

<b>Systeem orgaan klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
			zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen, zie rubriek 4.4), hallucinatie, delirium		
<b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>	Hoofdpijn, duizeligheid	Par- en dysesthesie, smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen), verwarring en desoriëntatie, slaapstoornissen (vooral slapeloosheid), beven, draaiduizeligheid, slaperigheid	Hypesthesie, reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen), abnormaal dromen, coördinatiestoornissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid), convulsies incl. grand mal convulsies (zie rubriek 4.4), aandachtsstoornis, spraakstoornis, geheugenverlies, perifere neuropathie en polyneuropathie	Hyperesthesie	
<b>Oogaandoeningen*</b>		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en	Fotofobie	Voorbijgaand verlies van het zicht (voornamelijk naar	

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

<b>Systeem orgaan klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
		wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)		aanleiding van CZS-reacties, zie rubrieken 4.4 en 4.7), uveïtis en bilaterale acute transilluminatie van de iris (zie rubriek 4.4)	
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen*</b>			Oorsuizen, verslechtering van het gehoor inclusief doofheid (vaak omkeerbaar)		
<b>Hartaandoeningen*</b>	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, atrium-fibrilleren, angina pectoris,	Ventriculaire tachyarritmieën, syncope (acuut bewustzijnsverlies van korte duur)	Niet-specifieke aritmie, torsade de Pointes (zie rubriek 4.4), hartstilstand (zie rubriek 4.4)	
<b>Bloedvat-aandoeningen**</b>		Vasodilatatie	Hypertensie, hypotensie	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-aandoeningen</b>		Dyspneu (inclusief astmatische conditie)			
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid, braken, maagdarmlachten en buikpijn, diarree	Verminderde eetlust en voedselinname, constipatie, dyspepsie, flatulentie, gastritis, verhoogd amylase	Dysfagie, stomatitis, antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudo-membraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbe-		

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

<b>Systeem orgaan klasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
			dreigende complicaties, zie rubriek 4.4.)		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde transaminases	Leverbeschadiging (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)	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Pruritus, uitslag, urticaria, droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), 'fixed drug'-eruptie, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*</b>		Artralgie, myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4), spierkramp, spiertrekking, spierzwakte	Peesscheuring (zie rubriek 4.4), artritis, Spierstijfheid, exacerbatie van symptomen van myastenia gravis (zie rubriek 4.4)	Rabdomyolyse
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Uitdroging	Nierstoornis (incl. verhoogd		

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

Stelsel orgaan klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)		
<b>Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen*</b>		Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid), pijnlijke condities (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen), zweten	Oedeem		

\* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

\*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, die mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: verhoogde intracraniale druk (waaronder pseudotumor cerebri), hypnatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**4.9 Overdosering**

Er worden geen specifieke maatregelen na een accidentele overdosis aanbevolen. Bij een overdosering



**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 19 april 2024**

**Bladzijde : 17**

moet een symptomatische behandeling worden gestart. ECG monitoring moet gedaan worden omdat er kans is op verlenging van het QT-interval. 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 overdadige 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 J01M A14.

#### Werkingsmechanisme

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

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

#### 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 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.

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

*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.

*Breekpunten*

EUCAST klinische MIC- en diskdiffusiebreekpunten voor moxifloxacin (01.01.2020):

<b>Micro-organisme</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Coagulase-negatieve stafylokokken	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> groep A,B,C,G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Niet aan species gekoppelde breekpunten*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

\* Deze breekpunten worden alleen gebruikt indien er geen species specifieke breekpunten of andere aanbevelingen (een streepje of een notitie) zijn in de species specifieke tabel.

*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**

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

Gram-positieve aerobe micro-organismen

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (methicillinegevoelig)

*Streptococcus agalactiae* (Groep B)

*Streptococcus milleri* groep\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* en *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (Groep A)

*Streptococcus viridans* groep (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*,  
*S. thermophilus*)

Gram-negatieve aerobe micro-organismen

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Legionella pneumophila*

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

Anaerobe micro-organismen

*Fusobacterium* spp.

*Prevotella* spp.

"Andere" micro-organismen

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis*\*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

**Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn**

Gram-positieve aerobe micro-organismen

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus* (methicillineresistent)\*

Gram-negatieve aerobe micro-organismen

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\* #

*Klebsiella pneumoniae*\*#

*Klebsiella oxytoca*

*Neisseria gonorrhoeae*\*+

*Proteus mirabilis*\*

Anaerobe micro-organismen

*Bacteroides fragilis*\*

*Peptostreptococcus* spp.\*

**Inherent resistente organismen**

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

Gram-negatieve aerobe micro-organismen

*Pseudomonas aeruginosa*

\*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 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 <sup>1</sup>	1,7 <sup>1</sup>
Bronchiaal slijmvlies	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolaire macrofagen	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epitheelweefselvocht	20,7 mg/l	5-7
Sinus maxillaris	7,5 mg/kg	2,0
Sinus ethmoidalis	8,2 mg/kg	2,1
Neuspoliepen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitieel vocht	1,0 mg/l <sup>2</sup>	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>
Vrouwelijke geslachtsorganen*	10,2 mg/kg <sup>4</sup>	1,72 <sup>4</sup>

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 19 april 2024**

**Bladzijde : 21**

\* intraveneuze toediening van een enkele dosis van 400 mg

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

<sup>2</sup> vrije concentratie

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

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

### **Biotransformatie**

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

In klinische fase 1- en *in vitro*- studies werden geen metabole farmacokinetische interacties waargenomen met andere geneesmiddelen 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 reabsorptie van het geneesmiddel 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 feces (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 geneesmiddel 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 van  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Wanneer de nierfunctie vermindert, neemt de concentratie van de M2-metabooliet (glucuronide) toe met maximaal een factor 2,5 (met een creatinineklaring  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### *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

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

gezonde vrijwilligers. Verminderde leverfunctie werd in verband gebracht met hogere blootstelling aan M1 in plasma, terwijl blootstelling aan het geneesmiddel 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 moxifloxacin doses 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 topoisomerase 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 moxifloxacin doses 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 fotoreactief en kunnen fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene effecten induceren. Daarentegen bleek moxifloxacin in een omvangrijk programma van *in vitro* en *in vivo* studies geen fototoxische en fotogenotoxische eigenschappen te hebben. Onder dezelfde omstandigheden induceerden andere chinolonen wel effecten.

Bij hoge concentraties remt moxifloxacin de snelle component van de langzame kaliumuitstroom tijdens de repolarisatie van het hart en kan daardoor verlenging van het QT-interval veroorzaken. Toxicologische studies waarbij honden orale doses van  $\geq 90$  mg/kg kregen toegediend, resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 16$  mg/l, lieten wel QT-verlenging maar geen aritmieën zien. Alleen na herhaalde intraveneuze toediening van heel hoge doses van meer dan 50 keer de humane dosis ( $> 300$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 200$  mg/l (meer dan 40 keer hoger dan het therapeutische niveau) werden reversibele, niet-fatale ventriculaire aritmieën waargenomen.

Van chinolonen is bekend dat zij kraakbeenlaesies veroorzaken in de grote synoviale gewrichten bij onvolgroeide dieren. De laagste orale moxifloxacin dosis 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 mg/kg basis, waarbij de plasmaconcentraties twee tot drie keer hoger waren dan die bij de maximale therapeutische dosis.

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 19 april 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

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

Voortplantingsstudies bij ratten, konijnen en apen geven aan dat moxifloxacin de placenta passeert. Studies bij ratten (oraal en i.v.) en apen (oraal) leverden geen bewijs op voor teratogeniteit of verminderde vruchtbaarheid na toediening van moxifloxacin. Een geringe toename van de incidentie van vertebrale 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 mg/kg basis lagen met plasmaconcentraties in de range van de humane therapeutische dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, watervrij colloïdaal silicum, magnesiumstearaat  
Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, ijzeroxide (rood) (E172) en titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

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

PVC/PVdC-Aluminium blisters

Moxifloxacin Teva 400 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 5, 7, 10, 14 en 50 filmomhulde tabletten.

**MOXIFLOXACINE TEVA 400 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 19 april 2024**

**Bladzijde : 24**

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**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 113376

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 mei 2024.

0424.13v.FN