

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octegra 400 mg/250 ml oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 fles of 1 zak van 250 ml bevat 400 mg moxifloxacin (als hydrochloride).  
1 ml bevat 1,6 mg moxifloxacin (als hydrochloride).

Hulpstof: 250 ml oplossing voor infusie bevat 34 mmol natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie  
Heldere, gele oplossing

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Octegra is geïndiceerd voor de behandeling van:

- buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (CAP)
- gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSSI)

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

400 mg moxifloxacin eenmaal per dag geïnfundeerde.

Initiële intraveneuze behandeling kan worden gevolgd door orale behandeling met moxifloxacin 400 mg tabletten, wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Tijdens klinisch onderzoek gingen de meeste patiënten over op orale therapie binnen 4 dagen (CAP) of 6 dagen (cSSSI). De aanbevolen totale duur van intraveneuze en orale behandeling is 7-14 dagen bij CAP en 7-21 dagen bij cSSSI.

#### Verminderde nier-/leverfunctie

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

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

#### Andere speciale patiëntengroepen

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

#### Kinderen en adolescenten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten in de groei. De werkzaamheid en veiligheid van moxifloxacin bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik; **constante infusie gedurende 60 minuten** (zie ook rubriek 4.4).

Wanneer medisch geïndiceerd kan de oplossing voor infusie toegediend worden via een T-slangetje, samen met verenigbare infuusoplossingen (zie rubriek 6.6).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of een van de hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Kinderen en nog in de groei zijnde adolescenten
- Patiënten met peesziekten en/of peesafwijkingen in de anamnese die in verband zijn gebracht met behandeling met chinolonen.

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

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

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

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is aangetoond dat moxifloxacin bij sommige patiënten het QTc-interval in het ECG verlengt. De mate van de QT-verlenging kan toenemen met oplopende geneesmiddelconcentratie als gevolg van snelle intraveneuze infusie. Daarom dient de infusieduur niet minder te zijn dan de aanbevolen 60 minuten en de intraveneuze dosis van 400 mg eenmaal per dag dient niet te worden overschreden. Voor meer details zie hieronder en zie verder de rubrieken 4.3 en 4.5.

- Behandeling met moxifloxacin dient te worden gestopt als tekenen of symptomen die gerelateerd kunnen zijn aan hartritme stoornissen optreden tijdens behandeling, met of zonder bevindingen op het ECG.  
Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met elke aandoening die predisponert tot hartritme stoornissen (bijvoorbeeld acuut myocardischemie), omdat zij een verhoogd risico kunnen hebben op het ontstaan van ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes) en op hartstilstand. Zie ook rubrieken 4.3 en 4.5.  
Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken die de kaliumspiegel kan verlagen. Zie ook rubriek 4.3.  
Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken die gerelateerd is met klinisch significante bradycardie. Zie ook rubriek 4.3.  
Vrouwelijke en oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van QTc-verlengende geneesmiddelen zoals moxifloxacin en daarom is bijzondere voorzichtigheid vereist.
- Moxifloxacin oplossing voor infusie is alleen voor intraveneuze toediening. Intra-arteriële toediening dient te worden vermeden omdat tijdens preklinische studies ontsteking van periarterieel weefsel optrad na toediening langs deze weg.
- 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 het moxifloxacinegebruik te worden gestopt en de aangewezen behandeling te worden ingezet (bijv. behandeling van shock).

- Er zijn gevallen gemeld van fulminante hepatitis bij gebruik van moxifloxacine, die kunnen leiden tot leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop) (zie rubriek 4.8). Patiënten dient geadviseerd te worden om contact op te nemen met hun arts voordat ze doorgaan met de behandeling als ze tekenen of symptomen van een fulminante leverziekte ontwikkelen, zoals snel optredende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloeden of hepatische encefalopathie. Onderzoek van de leverfunctie dient uitgevoerd te worden wanneer er indicaties zijn van verminderd functioneren van de lever.
- Er zijn bij gebruik van moxifloxacine gevallen gemeld van blaasvormige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.8). Patiënten moet aangeraden worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts alvorens de behandeling voort te zetten indien zich huid- en/of slijmvliesreacties voordoen.
- 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.
- Bij patiënten die chinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesieën, hypesthesieën, dyesthesieën of krachtsverlies. Patiënten die met moxifloxacine worden behandeld, moet aangeraden worden om voordat men doorgaat met de behandeling hun arts te informeren als er zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, brandend gevoel, tinteling, gevoelloosheid of krachtsverlies (zie rubriek 4.8).
- Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en aan antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudomembraneuze colitis en *Clostridium difficile* gerelateerde diarree, zijn gemeld in verband met het gebruik van breed spectrumantibiotica, waaronder moxifloxacine, en kunnen in ernst variëren van milde diarree tot colitis met fatale afloop. Daarom is het belangrijk met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na gebruik van moxifloxacine. Indien AAD of AAC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacine, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen worden genomen. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om het risico op besmetting te beperken. Middelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die ernstige diarree krijgen.
- Oudere patiënten met nierfunctiestoornissen, die niet in staat zijn om het vochtgebruik voldoende op peil te houden, dienen moxifloxacine met zorgvuldigheid te gebruiken, omdat de kans op nierfalen door dehydratie kan toenemen.
- Moxifloxacine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat het de symptomen kan verergeren.
- Peesontsteking en -scheuring kan optreden bij gebruik van chinolonen, waaronder moxifloxacine, 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 moxifloxacine te staken en het (de) aangedane ledema(a)t(en) rust te geven.
- 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 moxifloxacine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.
- Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, dient direct een oogarts te worden geraadpleegd (zie rubrieken 4.7 en 4.8).
- Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Echter, onderzoek heeft aangetoond dat moxifloxacine een lager risico heeft voor het induceren van fotosensitiviteit. Niettemin dienen patiënten geadviseerd te worden om blootstelling aan UV-straling of langdurig en/of sterk zonlicht gedurende behandeling met moxifloxacine te vermijden.

- Klinische werkzaamheid van moxifloxacin bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, fasciitis, ernstige abcessen en diabetische voetinfectie met osteomyelitis is niet vastgesteld.
- Dit geneesmiddel bevat 787 mg (ongeveer 34 mmol) natrium per dosering. Houd hier rekening mee bij patiënten met een natrium-arm dieet.
- Moxifloxacin behandeling kan interfereren met de bacteriekweektest van *Mycobacterium* spp. door onderdrukking van de groei van mycobacteriën waardoor vals-negatieve resultaten kunnen optreden.
- Moxifloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van MRSA infecties. In geval van een vermoede of bevestigde infectie ten gevolge van MRSA dient een behandeling met een geschikt antibacterieel middel te worden gestart (zie rubriek 5.1).

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

##### Interacties met geneesmiddelen

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

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

Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die medicatie gebruiken die de kaliumspiegel kan verlagen of medicatie die gerelateerd is met klinisch significante bradycardie.

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

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

##### *Veranderingen in INR*

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

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

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

#### Interacties met voedsel

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

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

### **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 (bijv. duizeligheid; acuut, voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen, zie rubriek 4.8) of acuut en kortdurend bewustzijnsverlies (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin, bij patiënten echter leiden tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd zelf hun reactie op moxifloxacin te beoordelen voordat ze een voertuig gaan besturen of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven, waargenomen in klinische studies met 400 mg moxifloxacin, dagelijks toegediend via de intraveneuze of orale toedieningswijze, gerangschikt naar frequentiegroep.

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

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Infecties en parasitaire aandoeningen	Superinfecties door resistente bacteriën of schimmels zoals orale en vaginale candidiasis			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd / toegenomen INR		Verhoogde protrombine-spiegel / verlaagde INR Agranulocytose
Immuun-systeem-aandoeningen		Allergische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylaxie incl. zeer zelden levensbedreigende shock (zie rubriek 4.4 ) Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl. larynxoedeem, mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Hyperlipidemie	Hyperglykemie Hyperurikemie	
Psychische stoornissen		Angstreacties Psychomotorische hyperactiviteit/ opwinding	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals de vorming van zelfmoordideeën/ zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen) Hallucinatie	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag, zoals de vorming van zelfmoordideeën/ zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen)

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Par- en dysesthesie Smaakafwijkingen (incl. verlies van smaak in zeer zeldzame gevallen) Verwardheid en desoriëntatie Slapstoornissen (vooral slapeloosheid) Beven Draaiduizeligheid Slaperigheid	Hypesthesie Reukafwijking (incl. afwezigheid van reukvermogen) Abnormaal dromen Coördinatioestoor- nissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Sprakstoornis Geheugenverlies	Hyperesthesie
Oog-aandoeningen		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)		Voorbijgaand verlies van het gezichtsvermogen (in het bijzonder in het verloop van bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zie rubrieken 4.4 en 4.7)
Evenwichts- orgaan- en oor-aandoeningen			Oorsuizen Gehoorafname inclusief doofheid (gewoonlijk reversibel)	
Aandoeningen van het cardiovasculair systeem	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4) Palpaties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris Vaatverwijding	Ventriculaire tachyaritmieën Syncope (dwz. acuut en kortdurend bewustzijnsverlies) Hypertensie Hypotensie	Niet-specifieke aritmie Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)
Ademhalings- stelselaan- doeningen		Dyspnoe (inclusief astmatischeaandoeningen)		

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken Maag-darmklachten en buikpijn Diarree	Anorexie Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4)	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminases	Verminderde leverfunctie (incl. verhoogd LDH) Verhoogd bilirubine Verhoogd gamma-glutamyltransferase Verhoogd alkalische fosfatase in bloed	Geelzucht Hepatitis (voornamelijk cholestatisch)	Fulminante hepatitis die kan leiden tot levensbedreigend leverfalen (waaronder fatale gevallen, zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Uitslag Urticaria Droge huid		Blaasvormige huidreactie zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend, zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie Myalgie	Peesontsteking (zie rubriek 4.4) Spierkramp Spiertrekking	Peesscheuring (zie rubriek 4.4) Arthritis Spierstijfheid Exacerbatie van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen		Uitdroging	Verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)	

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie en infusie	Onwel voelen (voornamelijk asthenie of vermoeidheid) Pijnlijke aandoeningen (incl. pijn in rug, borst, bekken of ledematen) Zweten (Thrombo)phlebitis op de plaats van infusie	Oedeem	

De volgende bijwerkingen komen frequenter voor in de subgroep i.v. behandelde patiënten met of zonder orale vervolgbehandeling:

Vaak: verhoogd gamma-glutamyltransferase

Soms: ventriculaire tachyarritmieën, hypotensie, oedeem, antibiotica gerelateerde colitis (incl. pseudomembraneuze colitis, zeer zelden met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4), convulsies incl. tonisch-klonische aanvallen, (zie rubriek 4.4), hallucinaties, verminderde nierfunctie (incl. verhoogd ureum en creatinine), nierfalen (zie rubriek 4.4)

Er zijn zeer zeldzame gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd na behandeling met andere fluorochinolonen, welke mogelijk ook zouden kunnen optreden tijdens behandeling met moxifloxacin: hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolytische anemie, rhabdomyolyse, fotosensitiviteitsreacties, perifere neuropathie (zie rubriek 4.4).

## 4.9 Overdosering

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen aanbevolen na een onbedoelde overdosering. Algemene symptomatische behandeling dient te worden gestart. Gelijktijdige toediening van geactiveerde kool met een orale of intraveneuze dosis van 400 mg moxifloxacin zal de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel reduceren met meer dan 80% resp. 20%. Het gebruik van geactiveerde kool vroegtijdig gedurende de opname kan nuttig zijn om overmatige toename van de systemische blootstelling aan moxifloxacin in gevallen van orale overdosering te voorkomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Moxifloxacin remt bacteriële type II-topo-isomerasen (DNA-gyrase en topo-isomerase IV), die nodig zijn voor replicatie, transcriptie en reparatie van bacterieel DNA.

#### PK/PD

Fluorochinolonen vertonen een concentratieafhankelijke bacteriedodende werking.

Farmacodynamische studies van fluorochinolonen in dierinfectiemodellen en in onderzoeken bij de mens geven aan dat de belangrijkste bepalende factor voor werkzaamheid de AUC<sub>24</sub>/MIC verhouding is.

Resistentiemechanisme

Resistentie voor fluorochinolonen kan optreden door mutaties in DNA-gyrase en topo-isomerase IV. Andere mechanismen kunnen een overexpressie van effluxpompen, impermeabiliteit en eiwitgedieerde protectie van DNA gyrase omvatten. Kruisresistentie is te verwachten tussen moxifloxacin en andere fluorochinolonen. De activiteit van moxifloxacin wordt niet beïnvloed door resistentiemechanismen die specifiek zijn voor antibacteriële middelen uit andere klassen.

Breekpunten

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 anaeroben).

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer het voorkomen van resistentie ter plaatse dusdanig is, dat de toepassing van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Staphylococcus aureus</i> *† <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groep B) <i>Streptococcus milleri</i> groep* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> en <i>S. intermedius</i> ) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Groep A)
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Prevotella</i> spp*
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

<b>Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<u>Gram-positieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<b>Inherent resistente organismen</b>
<u>Gram-negatieve aerobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies. + Meticillineresistente <i>S. aureus</i> heeft een grote kans op resistentie voor fluorochinolonen. Moxifloxacineresistentiepercentage van > 50% is gemeld voor meticillineresistente <i>S. aureus</i> . # ESBL-producerende stammen zijn gewoonlijk ook resistent voor fluorochinolonen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na enkelvoudige intraveneuze toediening van 400 mg gedurende 1 uur werden piekplasmaconcentraties van ongeveer 4,1 mg/l waargenomen aan het einde van de infusie, overeenkomend met een gemiddelde toename van ongeveer 26% ten opzichte van de gevonden waarden na orale toediening (3,1 mg/l). De AUC-waarde van ongeveer 39 mg\*uur/l na intraveneuze toediening is maar iets hoger dan die waargenomen na orale toediening (35 mg\*uur/l), hetgeen overeenstemt met de absolute biologische beschikbaarheid van ca. 91%.

Bij patiënten hoeft de dosis voor intraveneus toe te dienen moxifloxacin niet te worden aangepast voor leeftijd of geslacht.

Het farmacokinetische gedrag is lineair binnen het bereik van 50-1200 mg bij enkelvoudige orale toediening, tot 600 mg bij enkelvoudige intraveneuze toediening en tot 600 mg eenmaal daagse toediening gedurende 10 dagen.

### Distributie

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

Maximale concentraties van 5,4 mg/kg en 20,7 mg/l (geometrisch gemiddelde) werden respectievelijk bereikt in bronchiaal slijmvlies en epitheelweefselvocht 2,2 uur na een orale dosis. De hiermee overeenstemmende piekconcentratie in alveolaire macrofagen bedroeg 56,7 mg/kg. In blaarvocht uit huidblaren werden concentraties van 1,75 mg/l gevonden 10 uur na intraveneuze toediening. In het interstitieel vocht werden ongebonden concentratietijdprofielen gevonden overeenstemmend met die in plasma met ongebonden piekconcentraties van 1,0 mg/l (geometrisch gemiddelde) die ongeveer 1,8 uur na een intraveneuze dosis werden bereikt.

### 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 (ongeveer 40%) en (bilair) via de feces (ongeveer 60%). M1 en M2 zijn de enige metabolieten die van belang zijn voor de mens, beide zijn microbiologisch inactief.

In klinische fase 1-studies en *in vitro* studies werden geen metabole farmacokinetische interacties waargenomen met andere middelen die fase-I-metabolisme via cytochroom P450-enzymen ondergaan. Er is geen aanwijzing voor oxidatief metabolisme.

### Eliminatie

Moxifloxacin wordt geëlimineerd uit plasma met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ca. 12 uur. De gemiddelde schijnbare totale lichaamsklaring na een dosis van 400 mg varieert van 179 tot 246 ml per min. Na intraveneuze infusie van 400 mg was de terugwinning van onveranderde stof uit urine ongeveer 22% en uit feces ongeveer 26%. Terugwinning van de dosis (onveranderde stof en metabolieten) bedroeg in totaal ongeveer 98% na intraveneuze toediening van het middel. De renale klaring bedroeg ca. 24-53 ml/min, hetgeen wijst op gedeeltelijke tubulaire reabsorptie van het middel door de nieren. Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het uitgangproduct teweeg.

De farmacokinetische eigenschappen van moxifloxacin zijn niet significant verschillend bij patiënten met verminderde nierfunctie (incl. een creatinineklaring van  $> 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>).

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.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In conventionele studies met herhaalde toediening vertoonde moxifloxacin hematologische en hepatische toxiciteit bij knaagdieren en bij niet-knaagdieren. Toxische effecten op het centrale zenuwstelsel werden waargenomen bij apen. Deze effecten kwamen voor na de toediening van hoge doses moxifloxacin of na langdurige behandeling.

Bij honden veroorzaakten hoge orale doses ( $\geq 60$  mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van  $\geq 20$  mg/l, veranderingen in het elektroretinogram en in een enkel geval retina-atrofie.

Na intraveneuze toediening waren bevindingen die duiden op systemische toxiciteit het meest uitgesproken wanneer moxifloxacin werd toegediend via een bolusinjectie (45 mg/kg), maar ze werden niet waargenomen wanneer moxifloxacin (40 mg/kg) werd toegediend als langzaam infuus gedurende 50 minuten.

Na intra-arteriële injectie werden ontstekingsachtige veranderingen waargenomen van het periarteriële zachte weefsel, die suggereren dat intra-arteriële toediening van moxifloxacin dient te worden vermeden.

Moxifloxacin was genotoxisch in *in vitro* testen met bacteriën of zoogdiercellen. In *in vivo* testen werd geen bewijs voor genotoxiciteit gevonden ondanks het feit dat zeer hoge moxifloxacinedoses werden gebruikt. Moxifloxacin was niet carcinogeen in de initiatie-promotietest bij ratten.

*In vitro* vertoonde moxifloxacin effecten op de elektrofysiologie van het hart die verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken, ook al is dat pas bij hoge concentraties.

Na intraveneuze toediening van moxifloxacin bij honden (30 mg/kg geïnfundeed gedurende 15, 30 of 60 minuten) was de mate van QT-verlenging duidelijk afhankelijk van de infusiesnelheid, d.w.z. hoe korter de infusietijd, hoe duidelijker de verlenging van het QT-interval. Er werd geen verlenging van het QT-interval waargenomen wanneer een dosis van 30 mg/kg werd geïnfundeed gedurende 60 minuten.

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 wervel- en ribmalformaties werd waargenomen bij foetussen van konijnen, maar alleen bij een dosis (20 mg/kg i.v.) die gepaard ging met ernstige toxiciteit voor de moeder. Er was een verhoogde incidentie van abortus bij apen en konijnen bij humane therapeutische plasmaconcentraties.

Van chinolonen, waaronder moxifloxacin, is het bekend dat ze laesies veroorzaken in het kraakbeen van de grote synoviale gewrichten bij onvolgroeide proefdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Zoutzuur (voor instellen van de pH)  
Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De volgende oplossingen zijn onverenigbaar met moxifloxacin oplossing voor infusie:

Natriumchloride 10% en 20% oplossing  
Natriumbicarbonaat 4,2% en 8,4% oplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Polyolefine zak: 3 jaar  
Glazen fles: 5 jaar  
Direct na opening en/of verdunning gebruiken.

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

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

Polyolefine zakken met polypropyleen uitgang, dichtgeplakt in aluminium buitenfolie. De 250 ml zak is verkrijgbaar in dozen met 5 of 12 zakken.

Kleurloze glazen flessen (type 2) met een chloorbutylrubberen stop als afsluiting. De 250 ml fles is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 5 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden. Voor de volgende co-infusies is aangetoond dat ze verenigbaar zijn met moxifloxacin 400 mg oplossing voor infusie:

water voor injectie, natriumchloride 0,9%, natriumchloride 1 molair, glucose 5%/10%/40%, xylitol 20%, Ringer-oplossing, samengestelde natriumlactaatoplossing (Hartmanns oplossing, Ringer-lactaat-oplossing).

Moxifloxacin oplossing voor infusie dient niet als co-infusie met andere geneesmiddelen te worden toegediend.

Niet gebruiken wanneer er zichtbare deeltjes zijn of wanneer de oplossing troebel is.

Wanneer koel bewaard, kan er een neerslag ontstaan die weer oplost bij kamertemperatuur. Het wordt daarom aanbevolen om de oplossing voor infusie niet in een koelkast te bewaren.

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, 13353 Berlijn, Duitsland

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

Octegra 400 mg/250 ml oplossing voor infusie is in het register ingeschreven onder RVG 28123.

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

Datum eerste verlening: 17 oktober 2002  
Datum laatste hernieuwing: 30 november 2008

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

Laatste volledige herziening: 10 mei 2010.