

BIJLAGE I

**LIJST MET PRODUCTNAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Oostenrijk	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland		Octegra 400 mg - Infusionslösung	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
België	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland		Proflox	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Frankrijk		Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland	Octegra 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Duitsland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland		Octegra 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Griekenland	Elpen Pharmaceutical Co, Inc 95, Marathonos Avenue 190-09 Pikermi Griekenland		Octegra	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Luxemburg	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland		Proflox	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Nederland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Duitsland		Octegra 400 mg/250 ml oplossing voor infusie	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml
Portugal		Bialfar - Produtos Farmacêuticos S.A. À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Proflox	400 mg	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	400 mg / 250 ml

BIJLAGE II

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

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN OCTEGRA EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Moxifloxacinehydrochloride is een synthetisch antibacterieel middel uit de klasse der fluorchinolonen. De eerste indiening van moxifloxacin i.v. voor CAP (community-acquired pneumonia – buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie) in 2002 omvatte gegevens van 550 met moxifloxacin behandelde proefpersonen uit twee gecontroleerde klinische onderzoeken, die later werden aangevuld met nog eens 942 proefpersonen uit vijf aanvullende onderzoeken naar CAP. Het klinische ontwikkelingsplan voor cSSSI's (complicated skin and skin structures infections - gecompliceerde infecties van huid en weke delen) bestond uit twee gecontroleerde onderzoeken die de basis vormden voor de goedkeuring. Moxifloxacin i.v. voor CAP werd door middel van procedures van wederzijdse erkenning in twee achtereenvolgende golven in 2002 en 2004 goedgekeurd. Moxifloxacin i.v. voor cSSSI's werd in 2005 goedgekeurd in alle landen waar de intraveneuze toedieningsvorm al was goedgekeurd voor toepassing bij CAP. Aangezien er op dag 60 van de CMD(h)-verwijzing geen overeenkomst was bereikt, werd de procedure doorverwezen naar het CHMP. Het voornaamste punt van zorg was de noodzaak van verdere beschrijving van de voorwaarden voor gebruik. Men was van oordeel dat voor zowel CAP als cSSSI's (gecompliceerde infecties van huid en weke delen) dezelfde beperkingen moeten gelden als de al door het CHMP goedgekeurde beperkingen voor oraal moxifloxacin voor de behandeling van CAP. Intraveneus moxifloxacin wordt vrijwel altijd gevolgd door een orale behandeling. Daarom moet de beperking voor het gebruik van oraal moxifloxacin in de samenvatting van de productkenmerken voor de intraveneuze formulering vermeld worden. Het CHMP stelde een lijst met vragen op ter beantwoording door de aanvrager.

Behandeling van cSSSI's

De aanvrager besprak de werkzaamheid en veiligheid van sequentieel i.v./oraal moxifloxacin bij de behandeling van cSSSI's en concludeerde dat non-inferioriteit was bewezen, en dat uit de klinische onderzoeken en postmarketingveiligheidsgegevens niet blijkt dat met moxifloxacin behandelde patiënten een hoger morbiditeitsrisico hebben, inclusief cardiale en hepatische morbiditeit, dan patiënten die als vergelijkingsmiddel andere antibiotica kregen. Het CHMP nam kennis van het antwoord van de aanvrager, maar was van oordeel dat de gegevens erop duiden dat moxifloxacin waarschijnlijk minder goed werkt dan vergelijkende behandelingen. Daarnaast lag het lagere 95 %-betrouwbaarheidsinterval in de primaire analyses op de grens van de -10 % of overschreed het deze grens, wat nog eens bevestigt dat i.v./oraal moxifloxacin geen optimale algehele behandeling is bij cSSSI's. De resultaten naar pathogeen duiden niet op potentieel alarmerende verschillen tussen behandelingen. Wel was er de suggestie dat moxifloxacin mogelijk minder werkzaam is tegen anaërobe bacteriën, wat zou kloppen met afwijkende in-vitroactiviteit tegen anaërobe soorten. Het belangrijkste was dat de responspercentages bij stafylokokkeninfecties bij de verschillende behandelingen vergelijkbaar waren, evenals de responsen bij het betrekkelijk kleine aantal infecties met groep A-stafylokokken. Over het geheel genomen is het CHMP van oordeel dat de gegevens over de werkzaamheid van i.v./oraal moxifloxacin niet bijzonder veel indruk maken en dit feit moet worden afgewogen tegen het veiligheidsprofiel zoals hierna wordt besproken. Het CHMP is van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor i.v./oraal moxifloxacin bij de behandeling van cSSSI's uitsluitend gunstig is met een beschrijving van de indicatie voor het gebruik.

De aanvrager legde de resultaten uit twee onderzoeken over, waarin werd geconcludeerd dat de bacteriologische responsen op moxifloxacin de klinische responsen ondersteunden en dat de bacteriologische eradicatiepercentages voor moxifloxacin duiden op een goede consistentie tussen de twee onderzoeken. Het CHMP bleef echter bij zijn standpunt en verklaarde dat de klinische en microbiologische responsen in de richting gaan van een conclusie dat moxifloxacin i.v./oraal niet tot de optimale behandelingen voor cSSSI's behoort.

De aanvrager besprak het veiligheidsoverzicht van sequentieel i.v./oraal moxifloxacin in het algemeen en bij cSSSI's in het bijzonder en analyseerde de gegevens over de incidentie van hepatische gebeurtenissen tijdens klinische onderzoeken naar sequentieel i.v./oraal gebruik (in het algemeen en

bij cSSSI's). Hij verklaarde dat er geen verschil was in algehele incidentie van ongewenste hepatische voorvallen en bijwerkingen tussen moxifloxacin en de vergelijkingsmiddelen. De cumulatieve beoordeling van spontaan gemelde bijwerkingen van ernstige "mogelijke geneesmiddelgerelateerde leveraandoeningen" met alleen i.v. of met sequentiële i.v./orale behandeling, duidde erop dat ernstige, door moxifloxacin geïnduceerde hepatische gebeurtenissen zeer zeldzaam, onvoorspelbaar en idiosyncratisch waren en dat de baten-risicoverhouding voor i.v. moxifloxacin niet is veranderd. Er werd een analyse van cardiale veiligheid bij sequentiële i.v./orale toepassing tijdens klinische onderzoeken (algemeen en cSSSI's) overgelegd, tegelijk met een overzicht van de incidentie van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen die van belang zijn als surrogaatmarkers voor hartritmestoornissen. De aanvrager besprak vervolgens de cumulatieve beoordeling van spontane meldingen van "QT/QT_c-verlenging" en "torsade de pointes" als bijwerkingen voor behandeling met alleen i.v. of met sequentiële i.v./orale toepassing. De aanvrager concludeerde dat er geen verschillen zijn tussen moxifloxacin en het vergelijkingsmiddel bij vergelijking van het totale aantal en de frequentie van meldingen van mogelijke geneesmiddelgerelateerde leveraandoeningen. De frequenties van ongewenste cardiale voorvallen en ongewenste voorvallen waren vergelijkbaar en de observationele postmarketingonderzoeken en de postmarketingsurveillance van spontane ongewenste voorvallen duiden er niet op dat i.v./oraal moxifloxacin gepaard gaat met een significant hogere kans op het ontstaan van ongewenste hepatische of cardiale voorvallen dan standaardbehandeling. De aanvrager accepteerde de beperking tot een tweedelijsbehandeling bij cSSSI's, evenals een waarschuwing voor MRSA (meticilline-resistente staphylococcus aureus) in rubriek 4.4. De volgende formulering werd goedgekeurd:

"Gecomplieerde infecties van huid en weke delen uitsluitend wanneer het niet passend wordt geacht antibacteriële middelen te gebruiken die algemeen worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties (zie rubriek 4.4)"

Behandeling van CAP

Het CHMP was van oordeel dat voor het gebruik van moxifloxacin voor de behandeling van CAP dezelfde formulering moet worden gebruikt als bij de indicatie voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen. Het CHMP verzocht de aanvrager deze kwestie verder te bespreken. De voordelen van moxifloxacin voor de behandeling van CAP waarvoor initiële i.v.-behandeling noodzakelijk was, werden diepgaand door de aanvrager besproken. Hij legde gegevens over van klinische onderzoeken naar de werkzaamheid van moxifloxacin i.v./oraal, de hepatische veiligheid bij sequentiële i.v./orale toepassing en van onderzoeken naar cardiale veiligheid bij i.v./orale toepassing. De aanvrager concludeerde dat moxifloxacin een versterkte activiteit vertoont tegen voor penicilline/macrolide gevoelige en resistente stammen van *S. pneumoniae*, dat het middel werkzaam is tegen pathogenen die in verband worden gebracht met atypische pneumonie en consistent werkzaam is bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten bij wie initiële i.v. behandeling noodzakelijk is. De aanvrager stelde daarnaast dat er steeds meer bewijs komt dat moxifloxacin het beste farmacokinetische/farmacodynamische profiel heeft om de selectie van resistentie te voorkomen bij fluorchinolonen die op dit moment in Europa beschikbaar zijn voor de behandeling van luchtweginfecties. Er werden in totaal zes onderzoeken gepresenteerd naar i.v./orale toepassing bij CAP, maar de pooling van gegevens uit de verschillende onderzoeken werd als onvoldoende beoordeeld en in het algemeen duiden de gegevens erop dat moxifloxacin mogelijk niet even goed is als een zeer goede vergelijkende behandeling. Hoewel er geen duidelijke redenen waren om een indicatie voor CAP af te wijzen, was het CHMP van oordeel dat de niet echt indrukwekkende gegevens moeten worden afgewogen tegen de bedenkingen ten aanzien van de veiligheid. Het CHMP is van oordeel dat het geheel van de veiligheidsgegevens met betrekking tot het gebruik van moxifloxacin (i.v., oraal en i.v./oraal) moet worden meegewogen bij de beoordeling van de totale baten-risicoverhouding en daarom is het veiligheidsprofiel zoals beschreven voor orale toediening van toepassing voor intraveneuze toediening, met de aanvullende verwachting dat de eventuele risico's van systemische toediening waarschijnlijk toenemen door het verschil in farmacokinetiek en kenmerken van patiënten en infecties bij degenen bij wie initiële i.v. behandeling noodzakelijk is. Het CHMP was van oordeel dat de effecten van moxifloxacin op QT_c duiden op een correlatie tussen plasmaconcentratie en QT_c. Uit de tijdens de eerste twee onderzoeken naar CAP verzamelde gegevens blijkt dat de kans op een opvallende toename van QT_c bij intraveneus moxifloxacin groter was. De analyse van sterk afwijkende QT_c-waarden liet een consistent verhoogd risico met moxifloxacin zien

waarden liet een consistent verhoogd risico met moxifloxacin zien in de gegevens uit CAP-onderzoeken met ecg-gegevens. Potentiële comorbiditeiten veranderen niets aan het feit dat i.v. toediening een verhoogd risico met zich meebracht vergeleken met de vergelijkingsmiddelen, waaronder in het onderzoek bij ouderen. Het CHMP erkent dat wanneer een geneesmiddel de QT_c verlengt, dit niet automatisch leidt tot een verhoogd risico van cardiale bijwerkingen, waaronder ritmestoornissen. In het licht van de door de aanvrager ingediende gegevens over bijwerkingen en veiligheid waren er echter verschillen tussen de twee behandelgroepen wat betreft de incidentie van klinische ongewenste voorvallen die beschouwd kunnen worden als surrogaatmarkers voor de QT_c-verlenging, aangezien er een hogere incidentie van ventriculaire tachycardie en hartstilstand werd waargenomen in de moxifloxacin-groep. Daarnaast blijkt uit de postmarketinggegevens dat aanzienlijke en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan QT_c-verlenging inderdaad optreden. Postmarketinggegevens laten zien dat patiënten moxifloxacin hebben gekregen ondanks de contra-indicaties en waarschuwingen in de samenvatting van de productkenmerken. Het is dan ook niet aannemelijk dat aanscherping van de voorzorgen in de samenvatting van de productkenmerken een belangrijke gedragsverandering zal kunnen bewerkstelligen. Het feit dat moxifloxacin in sterke mate wordt afgebroken, was aanleiding voor bezorgdheid over het hepatotoxische potentieel van het middel. Percentages voor spontane meldingen zijn hoger voor i.v./sequentiële behandeling dan voor orale behandeling. Het argument van de aanvrager dat dit wordt verklaard door de grotere comorbiditeit in de populatie die wordt behandeld met i.v./oraal moxifloxacin vergeleken met degenen die uitsluitend worden behandeld met oraal moxifloxacin, kan voor een deel worden geaccepteerd. Dergelijke gegevens kunnen echter duiden op een werkelijk verhoogd risico van hepatotoxiciteit voor de i.v. toedieningsvorm. Wat betreft het risico van hepatische bijwerkingen gerelateerd aan i.v./oraal moxifloxacin, kan de hogere comorbiditeit/klinische monitoring voor een deel de verhoogde percentages verklaren, maar het blijft aannemelijk dat deze verband houden met de grotere biologische beschikbaarheid van de i.v. toedieningsvorm. De gegevens duiden erop dat moxifloxacin gepaard gaat met een risico van ernstige hepatotoxiciteit dat ten minste 2 maal hoger is dan dat van de vergelijkingsmiddelen, en het CHMP is van oordeel dat de consistentie van deze risico-inschattingen een sterk signaal is van een verhoogd risico van hepatotoxiciteit, hetgeen de toepassing als niet-eerstelijnsbehandeling voor de voorgestelde indicaties ondersteunt. Uiteindelijk worden de gegevens over de werkzaamheid van i.v./oraal moxifloxacin bij de behandeling van CAP en cSSSI's als voldoende, maar niet absoluut overtuigend beoordeeld en ze duiden erop dat i.v./oraal moxifloxacin voor geen van deze indicaties tot de optimale behandelingen behoort. Het CHMP is het niet eens met het argument dat de baten-risicoverhouding anders is voor patiënten bij wie initiële i.v. behandeling noodzakelijk is, aangezien kan worden gesteld dat deze patiënten juist een hoger risico van bijwerkingen hebben.

De aanvrager legde een samenvatting over van de monitoring van de gevoeligheid van de relevante bacteriesoorten voor moxifloxacin in de vorm van een systematisch literatuuroverzicht. De gegevens lieten geen nieuwe afname zien in gevoeligheid voor moxifloxacin en de aanvrager concludeerde dat de gevoeligheid van de relevante soorten correct werd weergegeven in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken zonder belangrijke tendensen of veranderingen. De aanvrager besprak daarnaast de haalbaarheid van Europese surveillance en stelde voor een jaarlijks surveillanceplan te hanteren om gegevens over de MIC voor moxifloxacin in Europese landen te verzamelen. Het CHMP achtte de literatuuroverzichten valide noch zinvol. Een eventueel prospectief surveillanceonderzoek zou zeer zorgvuldig moeten worden opgezet, zodat gegevens die van jaar tot jaar worden verzameld, met een zekere mate van vertrouwen kunnen worden vergeleken, en het voorstel van de aanvrager zou niet aan deze vereiste voldoen. Als dergelijke gegevens noodzakelijk waren, had de aanvrager met reeds lopende projecten moeten werken die dusdanig waren opgezet dat prospectief betrouwbare gegevens konden worden verzameld.

De aanvrager besprak de vele factoren die het QT-interval beïnvloeden en verklaarde dat, hoewel verlenging van het QT_c-interval veel wordt gebruikt als surrogaatmarker voor het risico van de ontwikkeling van ventriculaire ritmestoornissen als torsade de pointes (TdP), er geen consensus bestaat over de mate van QT-verlenging die als klinisch significant wordt beschouwd. De relatie tussen moxifloxacinconcentraties en verandering in het QT_c-interval werd onderzocht in studies naar CAP en cSSSI's, en de fase III-onderzoeken gaven vergelijkbare uitkomsten voor moxifloxacin en de

vergelijkingsmiddelen. In klinische fase III-IV-onderzoeken waren de percentages voor ongewenste cardiale voorvallen, geneesmiddelgerelateerde ongewenste cardiale voorvallen en ernstige ongewenste cardiale voorvallen tussen moxifloxacin en het vergelijkingsmiddel vergelijkbaar. Dit gold voor de algehele incidentiepercentages tijdens i.v./orale behandeling en tijdens initiële i.v. behandeling. Intraveneus moxifloxacin ging niet gepaard met een verhoogde incidentie van gebeurtenissen die zouden worden beschouwd als surrogaatmarkers voor een QT_c-gerelateerde hartritmestoornis. De aanvrager concludeerde dat de met moxifloxacin waargenomen QT_c-verlenging zich, vergeleken met andere middelen, niet vertaalde in een grotere kans op het ontwikkelen van klinische cardiale gebeurtenissen, waaronder ritmestoornissen. De aanvrager stelde voor in rubriek 4.4 een alinea in te voegen over het QT_c-interval, evenals de volgende omkaderde waarschuwing aan het begin van rubriek 4.4:

Bij gebruik van moxifloxacin is bij enkele patiënten verlenging van het QT_c-interval in het ecg gevonden. De mate van QT-verlenging kan toenemen met stijgende plasmaconcentraties als gevolg van snelle intraveneuze infusie. De duur van de infusie mag dus niet korter zijn dan de aanbevolen 60 minuten en de intraveneuze dosis van 400 mg eenmaal daags dient niet te worden overschreden. Zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5.

De aanvrager is van oordeel dat de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken nu adequate waarschuwingen bevat met betrekking tot de patiëntgroepen die risico lopen, evenals potentiële voorzorgsmaatregelen waarvan kennis moet worden genomen alvorens i.v. moxifloxacin toe te dienen. Ten aanzien van rubriek 5.2 van de samenvatting van de productkenmerken stemde de aanvrager in met het verwijderen van de CLSI-criteria voor diskdiffusiebreekpunten en MIC-breekpunten voor aërobe bacteriën, maar hij handhaafde de CLSI-aanbevelingen voor anaërobe bacteriën in de samenvatting van de productkenmerken, aangezien er geen MIC-breekpunten zijn vastgesteld door EUCAST, waardoor de CLSI-standaard de enige beschikbare referentie is die als leidraad voor artsen kan dienen. Het CHMP was het niet eens met de conclusies van de aanvrager, al werd de omkaderde waarschuwing als passend beoordeeld. De voorgestelde tekst voor 4.4 werd ingekort om dit duidelijker te maken.

Aangezien er nog een aantal kwesties moest worden opgehelderd, stelde het CHMP een lijst met onopgeloste kwesties op die de aanvrager moest behandelen. De aanvrager verstreekte verdere motiveringen ter ondersteuning van de indicatie inzake CAP.

Werkzaamheid bij de behandeling van CAP

De aanvrager was van oordeel dat non-inferioriteit of superioriteit van moxifloxacin i.v. was bewezen in zes gecontroleerde onderzoeken met meer dan 1 100 met moxifloxacin behandelde patiënten. Moxifloxacin vertoonde werkzaamheid tegen *S. pneumoniae* en pathogenen die in verband worden gebracht met atypische pneumonie, en de aanvrager besprak daarnaast gegevens van het deskundigheidsnetwerk CAPNETZ. Ten slotte claimde de aanvrager dat de superieure sterkte en farmacokinetiek van moxifloxacin de selectie van chinolonresistente isolaten van *S. pneumoniae* voorkomt. Het CHMP stelde dat, hoewel aan de vooraf vastgestelde marges van non-inferioriteit was voldaan, de gegevens laten zien dat i.v. moxifloxacin minder goed was dan de beste beschikbare behandelingen. Daarnaast worden de gemaakte vergelijkingen als niet degelijk genoeg beoordeeld; verder is de samenvoeging van gegevens ongepast vanwege de grote verschillen tussen de vergelijkende behandelingen en behandelde patiëntengroepen. Ten aanzien van pathogenen die in verband worden gebracht met atypische pneumonie, moeten de gegevens zeer voorzichtig worden geïnterpreteerd. De prevalentie van resistentie bij pneumokokken is zeer wisselend in de EU en dit wordt weerspiegeld in verschillende behandelingsrichtlijnen, waaronder de noodzaak van het gebruik van hoge doses bètalactam-antibiotica, combinatiebehandeling of de toepassing van fluorchinolonen in een aantal regio's. Er zijn geen klinische gegevens die aantonen dat moxifloxacin werkzaam is tegen pneumokokken die ongevoelig zijn voor andere fluorchinolonen als gevolg van verworven resistentie. Evenmin als de CAPNETZ-gegevens ondersteunt de meta-analyse de conclusie dat moxifloxacin beter is dan de alternatieven. Farmacokinetische/farmacodynamische voorspellingen van de relatieve kans dat levofloxacin en moxifloxacin selecteren voor resistentie, zijn wetenschappelijk aannemelijk, maar niet volledig klinisch gevalideerd. De beschreven tendensen

lijk, maar niet volledig klinisch gevalideerd. De beschreven tendensen moeten jarenlang worden geobserveerd voor een duidelijk verband kan worden gelegd tussen het gebruik van een fluorchinolon en resistentiepatronen, inclusief mutatiepatronen. De voorgestelde beperkte indicatie sluit het gebruik van moxifloxacin voor de initiële behandeling van CAP niet uit indien dit overeenkomstig de lokale/regionale/nationale richtlijn geschiedt. Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP de indicatie van moxifloxacin voor de behandeling van CAP goedkeurt, hoewel gezien de gegevens niet vergeten moet worden dat de veiligheid en de baten-risicoverhouding de voornaamste aanleiding vormden voor de verwijzing; daarom moet de conclusie dat moxifloxacin een aanvaardbare werkzaamheid heeft, in context worden gezien.

Veiligheid bij de behandeling van CAP

De aanvrager herhaalde dat de waargenomen QT_c-veranderingen zich niet vertaalden in een hoger risico van het optreden van een klinische cardiale gebeurtenis. Er werden geen TdP's gemeld bij meer dan 15 000 patiënten in klinische onderzoeken en bij meer dan 90 000 patiënten in postmarketingonderzoeken, en de frequentie van tijdens de behandeling optredende ernstige cardiale gebeurtenissen kwam overeen met die van het vergelijkingsmiddel. De aanvrager legde nogmaals gegevens over van de gepoolde onderzoeken naar CAP, en verklaarde dat ongewenste voorvallen en geneesmiddelreacties iets minder vaak voorkwamen bij met moxifloxacin behandelde patiënten. De toxicologische experimenten duiden er niet op dat de lever een duidelijk doelorgaan voor moxifloxacin was en er werden geen specifieke risicofactoren voor ernstige hepatische gebeurtenissen gesignaleerd. Het CHMP bleef bij zijn eerdere standpunt, aangezien er geen nieuwe gegevens werden verstrekt. Eenvoudige vergelijkingen tussen moxifloxacin en gepoolde vergelijkingsmiddelen zijn misleidend vanwege de verschillen tussen de gebruikte vergelijkende behandelingen. Een vroege beoordeling van de effecten van moxifloxacin op QT_c liet een correlatie zien tussen plasmaconcentratie en QT_c bij gezonde proefpersonen en bij gezonde oudere proefpersonen waren toenamen van QT_c met moxifloxacin significant hoger dan met placebo. De kans van een opvallende toename in QT_c was bij intraveneus moxifloxacin groter dan bij oraal moxifloxacin. De overgelegde ecg-gegevens en de analyse van sterk afwijkende QT_c-waarden vertoonden een consistent verhoogd risico met moxifloxacin in de onderzoeken met ecg-gegevens. Er moet rekening worden gehouden met alle ongewenste voorvallen die in potentie een weerspiegeling vormen van ritmestoornissen en daarom werd de bezorgdheid ten aanzien van hepatotoxiciteit herhaald. In verband met de veiligheid en de baten-risicoverhouding handhaaft het CHMP het standpunt dat beide indicaties voor het gebruik van i.v. moxifloxacin hetzelfde moeten worden geformuleerd als die voor cSSSI's.

Op de CHMP-bijeenkomst in mei 2009 was de aanvrager aanwezig bij een mondelinge toelichting, waarbij de aanvrager de eerder in het kader van de schriftelijke beantwoording overgelegde argumentatie en gegevens herhaalde. Het CHMP bleef bij zijn eerdere standpunt. Daarnaast werd de aanvrager verzocht de samenvatting van de productkenmerken voor de moxifloxacin-tabletten aan te passen, zodat deze overeenkomt met die van de i.v. toedieningsvorm, en duidelijk te maken dat de tabletten alleen bij cSSSI's en CAP ongeacht de ernst mogen worden gebruikt wanneer i.v. al heeft geleid tot een dusdanig substantiële verbetering in de toestand van de patiënt, dat een overstap op orale behandeling als passend wordt beoordeeld. De te implementeren formulering werd door het CHMP vastgesteld en doorgegeven aan de aanvrager.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel is dat de werkzaamheid van moxifloxacin voor de twee geclaimde indicaties niet al te indrukwekkend is. In een aantal gevallen waren de lagere 95 %-betrouwbaarheidsintervallen rond de behandelingsverschillen in afzonderlijke onderzoeken maar net acceptabel, met voorbeelden van opvallende numerieke inferioriteit van moxifloxacin versus de vergelijkingsmiddelen. Er valt geen voordeel te verwachten van moxifloxacin ten opzichte van goedgekeurde fluorchinolonen voor de geclaimde indicaties behalve ten opzichte van ciprofloxacin bij CAP (vanwege de inherent lage activiteit van ciprofloxacin tegen *S. pneumoniae*). Er ontbreekt met name klinisch bewijs ter ondersteuning van de bewering dat moxifloxacin klinisch werkzaam zou kunnen blijven tegen organismen met een verworven verminderde gevoeligheid voor andere fluorchinolonen. Hoewel de gegevens over de werkzaamheid voldoende zijn als onderbouwing van een indicatie voor toepassing bij CAP, duiden ze er ook op dat moxifloxacin mogelijk minder goed is dan sommige alternatieve behandelingen.

REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES EN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Uiteindelijk was het CHMP van oordeel dat het gebruik van i.v. moxifloxacin voor de behandeling van CAP of gecompliceerde infecties van huid en weke delen (cSSTI's) als volgt moet worden gekwalificeerd:

[Moxifloxacin] 400 mg oplossing voor intraveneuze infusie is geïndiceerd voor de behandeling van:

- *buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie*
- *gecompliceerde infecties van huid en weke delen.*

Moxifloxacin mag uitsluitend worden toegepast wanneer het niet passend wordt geacht antibacteriële middelen te gebruiken die algemeen worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties.

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

Men was van oordeel dat de werkzaamheid van moxifloxacin binnen de twee geclaimde indicaties toereikend is.

Het veiligheidsprofiel van oraal moxifloxacin is ook van toepassing op intraveneus moxifloxacin, en er zijn bepaalde bedenkingen betreffende hepatotoxiciteit en bijwerkingen als gevolg van de effecten van moxifloxacin op cardiale geleiding. De risico's kunnen zelfs hoger zijn bij intraveneuze toepassing in verband met de verschillen in farmacokinetiek en de waarschijnlijk grotere predispositie van patiënten met ernstiger CAP en met cSSTI's om bepaalde bijwerkingen te ontwikkelen.

Rekening houdend met deze overwegingen, ondersteunde het CHMP de bewering van de aanvrager niet dat het verschil in baten-risicoverhouding tussen oraal en intraveneus gebruik een onbeperkte indicatie rechtvaardigt voor het gebruik van i.v. moxifloxacin voor de behandeling van CAP.

Overwegende dat

- de werkzaamheid van i.v. (gevolgd door oraal) moxifloxacin bij de behandeling van CAP en cSSTI's is vastgesteld, maar het veiligheidsprofiel van intraveneus moxifloxacin voor de behandeling van CAP of cSSTI's aanleiding is voor bezorgdheid, in het bijzonder ten aanzien van hepatotoxiciteit en cardiale geleiding;
- de baten-risicoverhouding voor de toepassing van moxifloxacin ter behandeling van deze infecties uitsluitend als gunstig wordt beoordeeld wanneer het niet passend wordt geacht antibacteriële middelen te gebruiken die algemeen worden aanbevolen voor de initiële behandeling van deze infecties;

adviseert het CHMP de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken en het verlenen van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Octegra en aanverwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

**Let op: Deze samenvatting van de productkenmerken,
etikettering en bijsluiter is de versie geldig op het moment van het Commissiebesluit.**

**Na het Commissiebesluit zullen de Competente Autoriteiten van de lidstaten, in
samenwerking met de Reference Member State, de productinformatie aanpassen zoals vereist.**

**Daarom is het mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken,
etikettering en bijsluiter niet noodzakelijkerwijs de huidige tekst weergeeft.**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octegra en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/250 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

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 bestemd 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 geïnfundeerd.

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 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 adolescenten

Moxifloxacin is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten in de groei. De werkzaamheid en veiligheid van moxifloxacin zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten (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 infusie-oplossingen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor moxifloxacin, andere chinolonen of een van de hulpstoffen.
- Zwangerschap en lactatie (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 cardio-elektrofysiologische 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 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 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 hartritmestoornissen optreden tijdens behandeling, met of zonder ECG effecten.
Moxifloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met elke aandoening die predisposeert tot hartritmestoornissen (bijvoorbeeld acute 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 peri-arterieel 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 moxifloxacin-gebruik te worden gestopt en de aangewezen behandeling te worden ingezet (bijv. behandeling van shock).
- 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 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.
- Er zijn bij gebruik van moxifloxacin gevallen gemeld van blaasvormige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.8). Patiënten moet aangeraden worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts alvorens de behandeling voort te zetten indien zich huid- en/of slijmvliesreacties voordoen.
- 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.
- Aan antibiotica gerelateerde diarree (AAD) en aan antibiotica gerelateerde colitis (AAC), waaronder pseudo-membraneuze colitis en *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 houden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na gebruik van moxifloxacin. Indien AAD of AAC wordt vermoed of bevestigd, moet de behandeling met antibacteriële middelen, waaronder moxifloxacin, worden stopgezet en moeten onmiddellijk adequate therapeutische maatregelen worden genomen. Verder moeten passende maatregelen worden genomen om 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 moxifloxacin met zorgvuldigheid te gebruiken omdat de kans op nierfalen door dehydratie kan toenemen.
- Moxifloxacin 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 moxifloxacin, vooral bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld. Bij het eerste teken van pijn of ontsteking dient de patiënt de behandeling met moxifloxacin te staken 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 moxifloxacin 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.
- Van chinolonen is aangetoond dat ze fotosensitiviteitsreacties bij patiënten kunnen veroorzaken. Echter, onderzoek heeft aangetoond dat moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 *Mycobacterium* spp. gevoeligheidsbepaling 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

Interactie 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 (b.v. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- anti-aritmica klasse III (b.v. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- neuroleptica (b.v. fenothiazines, pimozide, sertindol, haloperidol, sultopride)
- tricyclische antidepressiva
- bepaalde antibiotica (sparfloxacin, erytromycine iv, pentamidine, antimalariamiddelen in het bijzonder halofantrine)
- bepaalde antihistaminica (terfenadine, astemizol, mizolastine)
- andere geneesmiddelen (cisapride, vincamine iv, 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 AUC of dalwaarden. Er is geen voorzorg vereist bij gebruik met digoxine.

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

Veranderingen in INR

Een groot aantal gevallen van verhoogde activiteit van orale anticoagulantia is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen, in het bijzonder fluoroquinolonen, macroliden, tetracyclines, 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) veroorzaakte. 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.

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. In dierstudies is voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Als gevolg van het risico tijdens onderzoek 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 risico tijdens onderzoek 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 (b.v. duizeligheid, zie rubriek 4.8) of acuut en kortdurend bewustzijnsverlies (syncope, zie rubriek 4.8) kan het gebruik van fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin, bij patiënten echter tot vermindering van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen leiden. 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 en < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 en < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 en < 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 Leucopenie Neutropenie Trombocytopenie Trombocytemie Eosinofilie Verlengde protrombinetijd / toegenomen INR		Verhoogde protrombine-spiegel / verlaagde INR
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/ opwindning	Emotionele labiliteit Depressie (in zeer zeldzame gevallen mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag) Hallucinatie	Depersonalisatie Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfbeschadigend gedrag)
Zenuwstelsel-aandoeningen	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 Coördinatioestoornissen (incl. afwijking in de gang, vooral veroorzaakt door duizeligheid of draaiduizeligheid) Convulsies incl. grand mal convulsies (zie rubriek 4.4) Aandachtsstoornis Spraakstoornis Geheugenverlies	Hyperesthesie

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 en < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 en < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 en < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Oog-aandoeningen		Stoornis van het gezichtsvermogen incl. dubbelzien en wazig zien (vooral bij reacties in het centrale zenuwstelsel, zie rubriek 4.4)		
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen			Oorsuizen	
Aandoeningen van het cardiovasculair systeem	QT-verlenging bij patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	QT- verlenging (zie rubriek 4.4) Palpataties Tachycardie Atriumfibrilleren Angina pectoris Vaatverwijding	Ventriculaire tachyarritmieën Syncope (dwz. acuut en kortdurend bewustzijnsverlies) Hypertensie Hypotensie	Niet-specifieke aritmie Torsade de Pointes (zie rubriek 4.4) Hartstilstand (zie rubriek 4.4)
Ademhalings-stelselaandoeningen		Dyspnoe (inclusief astmatische conditie)		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Misselijkheid Braken Maagdarmklachten en buikpijn Diarree	Anorexie Constipatie Dyspepsie Flatulentie Gastritis Verhoogd amylase	Dysfagie Stomatitis Antibiotica-gerelateerde colitis (incl. pseudo-membraneuze colitis, zeer zelden geassocieerd met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4)	
Lever- en galaandoeningen	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 (waaronder fatale gevallen, zie rubriek 4.4)

Systeem orgaan klasse	Vaak ≥ 1/100 en < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 en < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 en < 1/1.000	Zeer zelden ≤ 1/10.000
Huid- en onderhuidsaandoeningen		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 urineweg-aandoeningen		Uitdroging	Nierstoornis (incl. verhoogd ureum en creatinine) Nierfalen (zie rubriek 4.4)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie en infusie	Onwel voelen (voornamelijk astenie of vermoeidheid) Pijnlijke condities (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 iv behandelde patiënten met of zonder orale vervolgbehandeling:

Vaak: verhoogd gamma-glutamyltransferase

Soms: ventriculaire tachyritmieën, hypotensie, oedeem, antibiotica gerelateerde colitis (incl. pseudo-membraneuze colitis, zeer zelden met levensbedreigende complicaties, zie rubriek 4.4), convulsies incl. grand mal convulsies, (zie rubriek 4.4), hallucinaties, nierstoornis (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: voorbijgaand verlies van gezichtsvermogen, hypernatriëmie, hypercalciëmie, hemolyse, rhabdomyolyse, fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er worden geen specifieke tegenmaatregelen aanbevolen na een 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 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: J01MA14.

Werkingsmechanisme

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

PK/PD

Fluorochinolonen vertonen een concentratie-afhankelijke bacteriedodende werking.

Farmacodynamische studies van fluorochinolonen in dierinfectiemodellen en in onderzoeken bij de mens geven aan dat de belangrijkste, bepalende factor voor werkzaamheid de AUC₂₄/MIC verhouding is.

Resistentiemechanisme

Resistentie voor fluorochinolonen kan optreden door mutaties in DNA gyrase en topoisomerase IV. Andere mechanismen kunnen een overmatige activiteit van effluxpompen, impermeabiliteit en eiwit gemedieerde 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 anaëroben).		

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 aërobe 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 aërobe micro-organismen</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Prevotella spp</i> *
<u>“Andere” micro-organismen</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aërobe micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Gram-negatieve aërobe micro-organismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Inherent resistente organismen
<u>Gram-negatieve aërobe micro-organismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* Activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies. ⁺ Methicillineresistente <i>S. aureus</i> hebben een grote kans op resistentie voor fluorochinolonen. Moxifloxacineresistentiepercentage van > 50% is gemeld voor methicillineresistente <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 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.

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 op de huid 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) welke ongeveer 1,8 uur na een intraveneuze dosis was 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 faeces (ongeveer 60%). 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 geëlimineerd 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. Na intraveneuze infusie van 400 mg was de recovery van onveranderde stof uit urine ongeveer 22% en uit faeces ongeveer 26%. Recovery 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 resorptie van het middel door de nieren. Gelijktijdige toediening van moxifloxacin met ranitidine of probenecide bracht geen verandering in de renale klaring van het uitgangsubstantie teweeg.

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 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 (≥ 60 mg/kg), resulterend in plasmaconcentraties van ≥ 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, die betrekking hebben op het peri-arteriële 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 cardiale, elektrofysiologische eigenschappen 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 geïnfundeerd 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. Geen verlenging van het QT-interval werd gevonden wanneer een dosis van 30 mg/kg werd geïnfundeerd 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 vertebrale- en rib-malformaties 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 belangrijkste, diarthrodiale gewrichten in 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 gemend 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 verpakkingsgroottes hoeven in de handel te zijn 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 neerslag ontstaan dat 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

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS VOOR EENHEIDSVERPAKKING EN ETIKET – GLAZEN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octegra en en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/250 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]
Moxifloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur (voor instellen van de pH), natriumhydroxide (voor instellen van de pH) en water voor injectie.
Natriuminhoud: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 fles met 250 ml oplossing voor infusie
Onderdeel van een meervoudsverpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Toe te dienen bij een constante infusiesnelheid gedurende 60 minuten.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na eerste opening en/of verdunning gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van Braille geaccepteerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR MEERVOUDSVERPAKKING – GLAZEN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Octegra en en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/250 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]
Moxifloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur (voor instellen van de pH), natriumhydroxide (voor instellen van de pH) en water voor injectie.
Natriuminhoud: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 flessen met 250 ml oplossing voor infusie
Meervoudsverpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Toe te dienen bij een constante infusiesnelheid gedurende 60 minuten.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na eerste opening en/of verdunning gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van Braille geaccepteerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octegra en en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/250 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]
Moxifloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur (voor instellen van de pH), natriumhydroxide (voor instellen van de pH) en water voor injectie.
Natriuminhoud: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 zak met 250 ml oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Toe te dienen bij een constante infusiesnelheid gedurende 60 minuten.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na eerste opening en/of verdunning gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van Braille geaccepteerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR BUITENVERPAKKING - ZAK****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Octegra en en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/250 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]
Moxifloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride, zoutzuur (voor instellen van de pH), natriumhydroxide (voor instellen van de pH) en water voor injectie.
Natriuminhoud: 34 mmol/250 ml

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5 zakken met 250 ml oplossing voor infusie
12 zakken met 250 ml oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Toe te dienen bij een constante infusiesnelheid gedurende 60 minuten.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Alleen voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na eerste opening en/of verdunning gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van Braille geaccepteerd

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Octegra en geassocieerde namen 400 mg/250 ml oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Werkzaam bestanddeel: moxifloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

[nationaal te implementeren]

In deze bijsluiter:

1. Wat is Octegra en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Octegra gebruikt
3. Hoe wordt Octegra gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Octegra
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS OCTEGRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Octegra bevat het werkzame bestanddeel moxifloxacin. Moxifloxacin behoort tot een groep antibiotica genaamd de fluorochinolonen. Octegra doodt voor moxifloxacin gevoelige bacteriën die infecties veroorzaken.

Octegra wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties:

- ernstige buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (pneumonie)
- infecties van de huid en weke delen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U OCTEGRA GEBRUIKT

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

Gebruik Octegra niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel moxifloxacin, andere chinolonen of één van de andere bestanddelen van Octegra (zie rubriek 6. *Aanvullende informatie*).
- Als u zwanger bent of borstvoeding geeft.
- Als je een kind of een jongere bent en nog in de groei.
- 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 een aandoening hebt gehad die gepaard gaat met bepaalde afwijkingen in het elektrocardiogram (ECG, hartfilmpje)
- Als u een onevenwichtige zoutbalans in het bloed hebt, in het bijzonder een lage kaliumconcentratie (hypokaliëmie), waarvoor u niet behandeld wordt.

- Als uw hartslag heel traag is (bradycardia).
- Als u een zwak hart heeft (hartfalen).
- Als bij u eerder symptomen van abnormale hartritmestoornissen zijn waargenomen (arithmieën).
- Als u andere middelen gebruikt die bepaalde veranderingen op het ECG (hartfilmpje) teweegbrengen (zie paragraaf *Gebruik met andere geneesmiddelen*).
- Als u een ernstige leverziekte hebt of verhoogde leverenzymwaarden (transaminasen) die meer dan 5 maal boven de normale bovengrens liggen.

Wees extra voorzichtig met Octegra:

Voordat u Octegra voor de eerste keer gebruikt

- Octegra kan uw ECG (hartfilmpje) tijdelijk veranderen, wat heel zelden kan leiden tot levensbedreigende verstoringen van uw hartritme. Als u een vrouw bent of als u al op leeftijd bent, kunt u gevoeliger zijn voor ECG veranderingen. Als de bloedtoevoer naar uw hartspier is aangetast, raadpleeg dan uw arts voordat Octegra wordt toegediend, omdat dit het risico op hartritmestoornissen kan verhogen.
- Als u momenteel een geneesmiddel gebruikt dat de kaliumspiegel in het bloed verlaagt, raadpleeg dan uw arts voordat u Octegra gebruikt, omdat dit het risico op hartritmestoornissen kan verhogen.
- Als u last krijgt van hartkloppingen of onregelmatige hartslag gedurende de periode van behandeling, moet u het gebruik van Octegra stoppen en direct uw arts raadplegen.
- Wanneer u last hebt van epilepsie of een andere aandoening waardoor u gemakkelijk toevallen krijgt, vertel het uw arts voordat u Octegra gebruikt.
- Wanneer u aan myasthenia gravis (bepaalde vorm van spierzwakte) lijdt, kan het gebruik van Octegra de symptomen van uw ziekte verergeren. Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u denkt dat dit bij u het geval is.
- Wanneer bij u of bij een familielid glucose-6-fosfaatdehydrogenasegebrek (een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte) is vastgesteld, meld dit dan aan uw arts. Hij zal adviseren of Octegra geschikt voor u is.

Tijdens het gebruik van Octegra

- De kans op hartafwijkingen kan toenemen met de dosis en met de toedieningssnelheid van het infuus in uw ader.
- Octegra mag alleen intraveneus (in een ader) toegediend worden en niet in een slagader.
- Er bestaat een hele kleine kans dat u last krijgt van een ernstige, plotselinge, allergische reactie (een anafylactische reactie/shock), zelfs als u Octegra voor de eerste keer gebruikt. Dit gaat gepaard met symptomen welke een beklemd gevoel op de borst, duizelig worden, misselijk of flauw voelen, of duizelig worden bij het opstaan kunnen omvatten. Wanneer dat het geval is, moet de behandeling met Octegra oplossing voor infusie onmiddellijk worden onderbroken.
- Octegra kan een snelle, ernstige leverontsteking veroorzaken die zou kunnen leiden tot levensbedreigend leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop, zie rubriek 4. *Mogelijke bijwerkingen*). Neem contact op met uw arts voordat u doorgaat met de behandeling als u zich opeens niet lekker begint te voelen of als u een geelverkleuring van het oogwit, donkere urine, jeuken van de huid, neiging tot bloeden of stoornissen in uw gedachtepatroon of slaapproblemen bemerkt.
- Als zich bij u een huidreactie, blaarvorming en/of afschilfering van de huid en/of slijmvliesreacties voordoen (zie rubriek 4. *Mogelijke bijwerkingen*), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts alvorens de behandeling voort te zetten.
- U kunt diarree krijgen tijdens of na het gebruik van antibiotica, waaronder Octegra. 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.
- Ouderen met bestaande nierproblemen moeten opletten dat zij voldoende drinken omdat uitdroging de kans op nierfalen kan vergroten.

- Octegra kan in enkele gevallen pijn of ontstekingen aan de pezen veroorzaken, in het bijzonder bij ouderen en patiënten die behandeld worden met corticosteroïden (bijnierschors hormonen met o.a. een ontstekingsremmende werking). 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.
- Als uw gezichtsvermogen minder wordt of als u een andere oogandoening krijgt terwijl u Octegra gebruikt, raadpleeg dan onmiddellijk een oogarts.
- Door chinolonen kan uw huid gevoeliger worden voor zonlicht of UV-licht. Tijdens de behandeling met Octegra moet u langdurige blootstelling aan zonlicht of fel zonlicht voorkomen en mag u geen zonnebank nemen of een andere UV-lamp gebruiken.
- Er is weinig ervaring met het opeenvolgende gebruik van Octegra, eerst via een ader en vervolgens door de mond, bij de behandeling van een buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (pneumonie).
- De werkzaamheid van Octegra is niet vastgesteld bij de behandeling van ernstige brandwondinfecties, infecties van diepliggend weefsel (fasciitis), ernstige etterende zweren (abscessen) en diabetische voetinfecties met osteomyelitis (infecties van het bot).

Gebruik met andere geneesmiddelen

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

Let op het volgende als u Octegra gebruikt:

- Als u andere geneesmiddelen gebruikt die effect hebben op het hart gedurende de behandeling met Octegra, is er een verhoogde kans op verandering van uw hartritme. Daarom moet u de volgende middelen niet gebruiken tijdens de behandeling met Octegra: middelen die behoren tot de groep genaamd anti-aritmica (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).
- Bijzondere zorg is noodzakelijk als u andere geneesmiddelen gebruikt die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verlagen of middelen die uw hartfrequentie vertragen, omdat deze middelen ook het risico op ernstige hartritmestoornissen kunnen vergroten tijdens het gebruik van Octegra.
- Als u ook bloedverdunners via de mond (b.v. warfarine) gebruikt, kan de arts het nodig vinden om de stollingstijd van het bloed te bepalen.

Gebruik van Octegra met voedsel en drank

De werking van Octegra wordt niet door de inname van voedsel (inclusief melkproducten) beïnvloed.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Octegra niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Octegra kan u duizelig maken of een licht gevoel in het hoofd geven of u kunt gedurende korte tijd het bewustzijn verliezen. 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 Octegra

Dit geneesmiddel bevat 787 mg (ongeveer 34 mmol) natrium per dosis. Als u een natriumbeperkt dieet volgt, licht dan onmiddellijk uw arts in.

3. HOE WORDT OCTEGRA GEBRUIKT

Octegra wordt altijd door een arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend.

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is éénmaal daags één flacon of één zak.

Octegra is voor intraveneuze toediening (via een ader). Uw arts dient erop toe te zien dat het infuus gedurende 60 minuten met een constante snelheid wordt toegediend.

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

Uw arts zal bepalen hoe lang de behandeling met Octegra zal duren. Soms kan uw arts de behandeling beginnen met Octegra oplossing voor infusie en daarna voortzetten met Octegra tabletten.

De duur van de behandeling hangt af van het type infectie en hoe goed u op de behandeling reageert. De aanbevolen behandelingsduur is:

- Bij buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking (pneumonie) 7-14 dagen
Bij de meeste patiënten met pneumonie werd de behandeling binnen 4 dagen voortgezet met tabletten.

- Infecties van huid en weke delen 7-21 dagen
Bij patiënten met gecompliceerde infecties van huid en weke delen duurde de intraveneuze behandeling gemiddeld ongeveer 6 dagen en de gemiddelde totale behandeling (eerst infuus, dan tabletten) 13 dagen.

Het is belangrijk dat de kuur wordt afgemaakt, ook als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als de behandeling te vroeg afgebroken wordt, kan het zijn dat de infectie nog niet helemaal over is, de infectie terugkomt of uw conditie 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*, *Wees extra voorzichtig met ...*).

Wat u moet doen als u meer Octegra heeft gekregen dan u zou mogen

Als u denkt dat u mogelijk teveel Octegra heeft gekregen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Wat u moet doen wanneer bij u een dosis Octegra niet is toegediend

Als u denkt dat bij u mogelijk een dosis Octegra niet is toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van Octegra

Wanneer de behandeling met dit geneesmiddel voortijdig is gestopt, kan de infectie nog niet geheel genezen zijn. Raadpleeg uw arts wanneer u de behandeling met Octegra oplossing voor infusie of Octegra 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.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Octegra bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Octegra. De frequentie van mogelijke bijwerkingen zoals hieronder vermeld, is gebaseerd op de volgende indeling:

Zeer vaak: treft meer dan 1 op de 10 patiënten.
 Vaak: treft 1 tot 10 op de 100 patiënten.
 Soms: treft 1 tot 10 op de 1000 patiënten.
 Zelden: treft 1 tot 10 op de 10.000 patiënten.
 Zeer zelden: treft minder dan 1 op de 10.000 patiënten.
 Onbekend: frequentie kan niet worden bepaald op grond van de beschikbare data.

Infecties

Vaak: infecties veroorzaakt door resistente bacteriën of door schimmels (bijvoorbeeld orale of vaginale infecties veroorzaakt door Candida)

Bloed- en lymfestelsel

Soms: laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal van bepaalde witte bloedcellen (neutrofielen), daling of stijging van speciale bloedcellen die nodig zijn voor de bloedstolling, stijging van bepaalde witte bloedcellen (eosinofielen), vertraagde bloedstolling
 Zeer zelden: versnelde bloedstolling

Allergische reacties

Soms: allergische reactie
 Zelden: ernstige, plotselinge algemene allergische reactie waaronder zeer zelden levensbedreigende shock (b.v. problemen met ademen, bloeddrukdaling, snelle pols), oedeem (opzetting) (incl. een mogelijk levensbedreigende opgezette keel)

Afwijkende laboratoriumwaarden

Soms: toegenomen vetten in het bloed
 Zelden: verhoogd bloedsuiker, verhoogd ureum in het bloed

Psychische aandoeningen

Soms: angst, rusteloosheid/opwindings
 Zelden: emotionele onevenwichtigheid, depressie (zelden leidend tot zelfverminking), waanvoorstellingen
 Zeer zelden: gevoel van vervreemding van jezelf (niet jezelf zijn), verlies van realiteitszin (mogelijk leidend tot zelfverminking)

Zenuwstelsel

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid
 Soms: tintelingen (gevoel van speldenprikken) en/of gevoelloosheid, verandering van smaak (heel zelden verlies van smaak), verwarring en desoriëntatie, slaapproblemen (vooral slapeloosheid), beven, gevoel van duizeligheid (draaierigheid of omvallen), slaperigheid
 Zelden: beschadigde tastzin, verandering van reuk (waaronder verlies van reuk), abnormaal dromen, balansverstoring en slechte coördinatie (door duizeligheid), toevallen, concentratiestoornissen, spraakstoornis, gedeeltelijk of totaal geheugenverlies
 Zeer zelden: verbeterde tastzin

Ogen

Soms: stoornissen in gezichtsvermogen, waaronder dubbel en wazig zien

Oren

Zelden: oorsuizen

Hart en bloedvaten

Vaak: duidelijke verandering van de elektrische activiteit van het hart (ECG) bij patiënten met lage kaliumspiegel

- Soms: duidelijke verandering van de elektrische activiteit van het hart (ECG), hartkloppingen, onregelmatige of versnelde hartslag, ernstige hartritme-afwijkingen, angina pectoris (pijn op de borst), blozen
- Zelden: abnormaal snelle hartslag, flauwvallen, hoge bloeddruk, lage bloeddruk
- Zeer zelden: niet-specifieke afwijkende hartritmes, onregelmatige hartslag (Torsade de Pointes), hartstilstand (zie rubriek 2. *Wat u moet weten ...*)

Ademhalingsstelsel

- Soms: moeilijkheden met ademen, waaronder astmatische condities

Maagdarmkanaal

- Vaak: misselijkheid, braken, maag- en buikpijn, diarree
- Soms: verlies van eetlust, verstopping, winderigheid, van streek zijnde maag (verstoorde spijsvertering/brandend maagzuur), maagontsteking, toename van een speciaal verteringsenzym in het bloed (amylase)
- Zelden: moeite met slikken, ontsteking van de mond, ernstige diarree met bloed en/of slijm (antibiotica-gerelateerde colitis, waaronder pseudomembraneuze colitis), die in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot levensbedreigende complicaties

Lever

- Vaak: toename van een bepaald leverenzym in het bloed (transaminase)
- Soms: verminderde leverfunctie (waaronder toename van een bepaald leverenzym in het bloed [lactaatdehydrogenase]), toename van rode galkleurstof (bilirubine) in het bloed, toename van bepaalde leverenzymen in het bloed (gamma-glutamyl-transferase en/of alkalische fosfatase)
- Zelden: geelzucht (geelkleuring van het oogwit of de huid), leverontsteking
- Zeer zelden: heftige leverontsteking (fulminante hepatitis) mogelijk leidend tot levensbedreigend leverfalen (waaronder gevallen met fatale afloop)

Huid

- Soms: jeuk, huiduitslag, netelroos, droge huid
- Zeer zelden: afwijkingen van huid en slijmvlies (pijnlijke blaasjes in de mond/neus of bij de penis/vagina), mogelijk levensbedreigend (Stevens-Johnson-Syndroom, afsterven van de huid door loslating)

Spier- en gewrichtsstelsel

- Soms: gewrichtspijn, spierpijn
- Zelden: peesontsteking (tendinitis), spierkramp, spiertrekking
- Zeer zelden: peesscheuring, ontstekingen van de gewrichten, spierstijfheid, verslechtering van de symptomen van myasthenia gravis

Nieren

- Soms: uitdroging
- Zelden: nierbeschadiging (waaronder verhoogde laboratoriumwaarden voor nierfunctie zoals ureum en creatinine), nierfalen

Algemene bijwerkingen

- Soms: slap voelen (voornamelijk algehele slaphed of vermoeidheid), pijn in rug, borst, bekken of ledematen, zweten
- Zelden: opzetten (van handen, voeten, enkels, lippen, mond, keel)

Bijwerkingen op de plaats van infusie

- Vaak: pijn of ontsteking op de plaats van injectie
- Soms: aderontsteking

De volgende symptomen zijn vaker waargenomen bij patiënten die intraveneus zijn behandeld:

Vaak: toename van een bepaald leverenzym in het bloed (gamma-glutamyl-transferase)
Soms: abnormaal snelle hartslag, lage bloeddruk, opzetten van handen, voeten, enkels, lippen, mond, keel, ernstige diarree met bloed en/of slijm (antibioticagerelateerde colitis) die heel zelden kan leiden tot complicaties die levensbedreigend zijn, toevallen, waandenkbeelden, beschadiging aan nieren (waaronder verhoogde laboratoriumwaarden voor nierfunctie zoals ureum en creatinine), nierfalen.

Verder zijn heel zelden bij gebruik van andere chinolonen de volgende bijwerkingen gemeld, die mogelijk ook kunnen optreden bij gebruik van Octegra: voorbijgaand verlies van gezichtsvermogen, verhoogde natrium- of calciumspiegel in het bloed, versneld afbreken van rode bloedcellen, spierreacties met spiercelschade, verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of UV-stralen.

Als u denkt dat u last heeft van een bijwerking, in het bijzonder als één van de bijwerkingen ernstig wordt of wanneer er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan eerst uw arts of apotheker voordat een volgende dosis wordt toegediend.

5. HOE BEWAART U OCTEGRA?

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen!

Gebruik Octegra niet na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket van de flacon of de zak en op het doosje. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

Direct na opening en/of verdunning gebruiken.

Dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Wanneer koel bewaard, kan neerslag ontstaan dat weer oplost bij kamertemperatuur.
Niet gebruiken wanneer er zichtbare deeltjes zijn of wanneer de oplossing troebel is.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met de medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Octegra

- Het werkzame bestanddeel is moxifloxacin. Elke flacon of zak bevat 400 mg moxifloxacin (als hydrochloride). 1 ml bevat 1,6 mg moxifloxacin (als hydrochloride).
- De andere bestanddelen zijn: natriumchloride, zoutzuur (voor instellen van de zuurgraad (pH)), natriumhydroxide (voor instellen van de zuurgraad (pH)) en water voor injectie.

Hoe ziet Octegra er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Octegra is een heldere, gele oplossing voor infusie.

Octegra is verkrijgbaar in een doos met een glazen flacon van 250 ml met een chloorbutylrubberen stop. Verpakkingen van 1 of 5 flacons.

Octegra is verkrijgbaar in een doos met een polyolefine zak van 250 ml met polypropyleen uitgang, dichtgeplakt in aluminium buitenfolie. Verpakkingen van 5 of 12 zakken.

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven in de handel te zijn gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

Oostenrijk	Octegra
België	Proflox
Frankrijk	Octegra
Duitsland	Octegra
Griekenland	Octegra
Luxemburg	Proflox
Nederland	Octegra
Portugal	Proflox

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Octegra kan worden toegediend via een T-slangetje samen met de volgende oplossingen: water voor injectie, natriumchloride 0,9%, natriumchloride 1 molair, glucose 5%/10%/40%, xylitol 20%, Ringer-oplossing, samengestelde natriumlactaatoplossing (Hartmanns oplossing, Ringer-lactaat-oplossing).

Octegra dient niet als co-infusie met andere geneesmiddelen te worden toegediend.

De volgende oplossingen zijn onverenigbaar met Octegra:

Natriumchloride 10% en 20% oplossing,

Natriumbicarbonaat 4,2% en 8,4% oplossing.