

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, INDEHAVER AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse n</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administra- tionsvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Østrig	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Østrig		Avelox 400mg - Infusionslösung	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Belgien	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgien		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Cypern		Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grækenland	Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Tjekkiet		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland	Avelox 400 mg/ 250 ml infuzní roztok	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Danmark	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Estland	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Finland	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse n</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administra- tionsvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Frankrig		Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Frankrig	Izilox 400 mg / 250 ml, solution pour perfusion	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Tyskland	Bayer Vital GmbH Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avalox 400 mg / 250 ml Infusionslösung	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Grækenland	Bayer Hellas S.A. Sorou 18-20 151 25 Marousi - Athens Grækenland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Ungarn	Bayer Hungária Kft Alkotás ut.50 1123 Budapest Ungarn		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Irland	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road, Dublin 18 Irland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Italien		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland	Avalox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Letland	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse n</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administra- tionsvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Litauen	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Luxembourg	Bayer SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan B-1050 Brussel Belgien		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Malta	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avalox 400mg/250ml Solution for Infusion	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Holland	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland		Avelox 400mg/250ml oplossing voor infusie	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Polen		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland	Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Portugal		BayHealth - Comercialização de Produtos Farmacêuticos Rua Passagem do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Slovakiet	Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox 400mg/250ml infúzny roztok	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse n</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administra- tionsvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Slovenien	BAYER d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana Slovenien		Avelox 400mg/250ml raztopina za infundiranje	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Spanien		Bayer HealthCare AG Kaiser Wilhelm Allee 51368 Leverkusen Tyskland	Muzolil	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Sverige	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland		Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml
Storbritannien		Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Avelox	400 mg	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg / 250 ml

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE OG
ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREM-
LAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF AVALOX OG TILHØRENDE NAVNE (SE BILAG I)

Moxifloxacinhydrochlorid er et syntetisk antibakterielt middel i fluoroquinolongruppen. Den første ansøgning om godkendelse af intravenøs moxifloxacin til samfundserhvervet pneumoni (CAP) i 2002 omfattede data fra 550 moxifloxacinbehandlede forsøgspersoner i to kontrollerede kliniske undersøgelser, som senere blev suppleret med yderligere 942 forsøgspersoner i fem yderligere CAP-undersøgelser. Den kliniske udviklingsplan for komplicerede infektioner i hud og blødt væv (cSSSI) bestod af to kontrollerede undersøgelser, der udgjorde grundlaget for godkendelsen. Intravenøs moxifloxacin til samfundserhvervet pneumoni blev godkendt via den gensidige anerkendelsesprocedure ad to på hinanden følgende omgange, nemlig i 2002 og 2004. Intravenøs moxifloxacin til cSSSI blev godkendt i 2005 i alle de lande, der allerede havde godkendt den intravenøse formulering til brug ved samfundserhvervet pneumoni. Der blev ikke opnået konsensus på dag 60 i den sag, der blev indbragt for CMD(h), og derfor blev proceduren henvist til CHMP. Den største betænkelighed vedrørte behovet for en yderligere begrænsning af anvendelsesbetingelserne. Man var af den opfattelse, at de samme begrænsninger burde gælde for indikationerne for både samfundserhvervet pneumoni og cSSSI, sådan som CHMP allerede havde vedtaget, når det gælder oral moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni. Intravenøs moxifloxacin følges næsten altid op med oral behandling, og derfor bør begrænsningerne for brugen af oral moxifloxacin afspejles i produktresuméet for det intravenøse lægemiddel. CHMP vedtog en liste med spørgsmål, som ansøgeren skulle besvare.

Behandling af cSSSI

Ansøgeren gjorde rede for virkning og sikkerhed af sekventiel intravenøs/oral moxifloxacin til behandling af cSSSI og konkluderede, at der blev påvist non-inferioritet, og at de kliniske undersøgelser og sikkerhedsdata efter markedsføringen ikke viser nogen evidens for, at moxifloxacinbehandlede patienter har større risiko for morbiditet, herunder kardial og hepatisk morbiditet, end patienter, som får sammenligningsantibiotika. CHMP noterede sig ansøgerens svar, men var af den opfattelse, at dataene indikerer, at moxifloxacin sandsynligvis ikke er lige så godt som sammenlignende behandling. Hertil kommer, at det lavere 95 % CI i de primære analyser oversteg eller lå på grænsen til -10 %, hvilket bestyrker den opfattelse, at intravenøs/oral moxifloxacin ikke er en optimal samlet behandling af cSSSI. Patogenresultaterne viste ikke nogen potentielt alarmerende forskel på behandlingerne. Noget tydede dog på, at moxifloxacin muligvis ikke er så effektivt mod anaerobe bakterier, hvilket måske hænger sammen med uregelmæssig in-vitro aktivitet mod anaerobe arter. Det vigtigste var, at responsraterne ved stafylokokinfektioner var sammenlignelige mellem behandlingerne, og det samme gjaldt for responsen for det relativt lille antal gruppe A-streptokokinfektioner. Overordnet set er CHMP af den opfattelse, at dataene vedrørende intravenøs/oral moxifloxacins virkning ikke er alt for imponerende, og denne kendsgerning skal opvejes mod sikkerhedsprofilen som behandlet nedenfor. CHMP mener, at risk/benefit-forholdet for intravenøs/oral moxifloxacin til behandling af cSSSI udelukkende er positivt, hvis indikationerne for anvendelse begrænses.

Ansøgeren fremlagde resultaterne af de to undersøgelser og konkluderede, at moxifloxacins bakteriologiske respons støttede den kliniske respons, og at moxifloxacins bakteriologiske eradikationsrater indikerer en god overensstemmelse mellem de to undersøgelser. CHMP fastholdt dog sit synspunkt og bemærkede, at den kliniske og mikrobiologiske respons peger på den konklusion, at intravenøs/oral moxifloxacin ikke er en af de optimale behandlinger af cSSSI.

Ansøgeren gjorde rede for sikkerheden for sekventiel intravenøs/oral moxifloxacin, både samlet set og specifikt for cSSSI'er, og analyserede data for incidensen af leverbivirkninger fra kliniske undersøgelser af sekventiel intravenøs/oral anvendelse (samlet set og for cSSSI'er), og ansøgeren anførte, at der ikke var nogen forskel på den samlede incidens af hepatiske utilsigtede hændelser og lægemiddelbivirkninger, når man sammenlignede moxifloxacin og sammenligningslægemidlerne. Den samlede gennemgang af spontane bivirkningsindberetninger af alvorlige "mulige lægemiddelrelaterede leversygdomme" ved intravenøs anvendelse alene og ved sekventiel intravenøs/oral anvendelse tydede på, at alvorlige moxifloxacinrelaterede leverbivirkninger var meget sjældne, uforudsigelige og idiosynkratiske, og at risk/benefit-forholdet for intravenøs moxifloxacin er

uændret. Der blev fremlagt en analyse af hjertesikkerheden i kliniske undersøgelser af sekventiel intravenøs/oral moxifloxacin (samlet set og for cSSSI'er) samt en oversigt over incidensen af behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser, der er relevante som surrogat for arytmi. Herefter redegjorde ansøgeren for den samlede gennemgang af spontane bivirkningsindberetninger af QT/QT_c-forlængelse og torsade de pointes ved intravenøs anvendelse alene og ved sekventiel intravenøs/oral anvendelse. Ansøgeren konkluderede, at der ikke er nogen forskel på moxifloxacin og sammenligningslægemidlet, når man sammenligner det totale antal og hyppigheden af indberetninger af mulige lægemiddelrelaterede leversygdomme. Hyppigheden af kardiale utilsigtede hændelser og bivirkninger var næsten ens, og observationsundersøgelserne og overvågningen af spontane utilsigtede hændelser efter markedsføringen viser ikke nogen evidens for, at intravenøs/oral moxifloxacin er forbundet med en signifikant højere risiko for hepatiske eller kardiale utilsigtede hændelser end standardbehandlingen. Ansøgeren accepterede begrænsningen af cSSSI til andetvalgsbehandling sammen med en advarsel vedrørende MRSA i punkt 4.4. Følgende ordlyd blev vedtaget:

“Anvendes udelukkende til komplicerede infektioner i hud og blødt væv, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til den indledende behandling af denne infektion (se punkt 4.4)”

Behandling af samfundserhvervet pneumoni

CHMP var af den opfattelse, at der for brugen af intravenøs moxifloxacin til behandlingen af samfundserhvervet pneumoni burde gælde samme ordlyd som for cSSSI-indikationen. CHMP anmodede ansøgeren om en yderligere redegørelse for dette spørgsmål. Ansøgeren gjorde omhyggeligt rede for fordelene ved moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni, som kræver indledende intravenøs behandling, og fremlagde data fra kliniske undersøgelser af virkningen af intravenøs/oral moxifloxacin, leversikkerhed ved sekventiel intravenøs/oral anvendelse samt data fra undersøgelser af hjertesikkerheden ved intravenøs/oral anvendelse. Ansøgeren konkluderede, at moxifloxacin har forbedret virkning mod penicillin-/makrolidfølsomme og -resistente stammer af *S. pneumoniae*, er virksom mod patogener i forbindelse med atypisk pneumoni og konsekvent er virksom hos hospitalsindlagte patienter, der kræver indledende intravenøs behandling. Ansøgeren anførte også, at der er voksende evidens for, at ud af de fluoroquinoloner til luftvejsinfektioner, der i øjeblikket er tilgængelige i Europa, er moxifloxacin den, som har den bedste farmakokinetiske/farmakodynamiske profil til at forhindre resistens. Der blev fremlagt i alt 6 undersøgelser af intravenøs/oral anvendelse ved samfundserhvervet pneumoni, men samlingen af data på tværs af undersøgelserne blev betragtet som uhensigtsmæssig, og overordnet set tydede dataene på, at moxifloxacin måske ikke er helt lige så godt som et udmærket sammenligningsregime. Mens der ikke var nogen klare grunde til at afvise en indikation for samfundserhvervet pneumoni, var CHMP af den opfattelse, at de ikke alt for imponerende data skulle holdes op imod sikkerhedsbetænkkelighederne. CHMP er af den opfattelse, at der bør tages højde for de samlede sikkerhedsdata for brugen af moxifloxacin (intravenøs og oral samt intravenøs/oral) ved vurderingen af det overordnede risk/benefit-forhold, og derfor gælder den sikkerhedsprofil, der er beskrevet for oral indgivelse, også for intravenøs indgivelse, med den yderligere forventning, at forskellen på de farmakokinetiske egenskaber og på patient- og infektionsegenskaberne for dem, der har behov for indledende intravenøs behandling, sandsynligvis vil øge enhver risiko i forbindelse med systemisk indgivelse. CHMP mente, at moxifloxacins virkninger på QT_c indikerer en sammenhæng mellem plasmakonzentration og QT_c. De data, der blev indsamlet under de to første CAP-undersøgelser, viser, at der var større sandsynlighed for, at patienterne fik en betydelig stigning i QT_c med intravenøs moxifloxacin. Analysen af perifere QT_c-værdier viste en konsekvent øget risiko ved moxifloxacin, hvad angår dataene fra CAP-undersøgelserne med EKG-data. Potentielle komorbiditeter ændrer ikke den kendsgerning, at intravenøs indgivelse gav en øget risiko i forhold til sammenligningslægemidler, herunder i undersøgelsen hos ældre. CHMP erkender, at et lægemiddel, der forlænger QT_c, ikke nødvendigvis medfører en højere risiko for hjertebivirkninger, herunder arytmi. I lyset af de bivirknings- og hjertesikkerhedsdata, som ansøgeren har indsendt, var der dog forskelle på de to behandlingsgrupper, hvad angår incidensen af kliniske utilsigtede hændelser, der kunne betragtes som surrogater for QT_c-forlængelse, eftersom der blev observeret en højere incidens af ventrikulær takykardi og hjertestop hos moxifloxacin-gruppen. Desuden viser dataene efter markedsføringen, at der forekommer signifikante og alvorlige bivirkninger i forbindelse med QT_c-forlængelse. Dataene efter markedsføringen viser, at patienter har fået moxifloxacin på trods af kontraindikationerne og advarslerne i produktresuméet, og

derfor er det usandsynligt, at en styrkelse af disse forholdsregler i produktresuméet vil føre til en større adfærdsændring. Den kendsgerning, at moxifloxacin er genstand for en betydelig metabolisme, gav anledning til betænkeligheder med hensyn til dets hepatotoksiske potentiale. De spontane indberetningstal er højere for intravenøs/sekventiel behandling end for oral behandling, og ansøgerens argument om, at dette kan forklares med den større underliggende morbiditet hos den population, der behandles med intravenøs/oral moxifloxacin, sammenlignet med den population, der udelukkende behandles med oral moxifloxacin, kan delvist accepteres. Sådanne data kan dog indikere en egentlig øget risiko for hepatotoksicitet for den intravenøse formulerings vedkommende. Hvad angår risikoen for leverbivirkninger i forbindelse med intravenøs/oral moxifloxacin, kan den større underliggende morbiditet og kliniske overvågning måske delvist forklare de højere tal, men det er stadig plausibelt, at den er forbundet med den intravenøse formulerings større biotilgængelighed. Dataene viser, at moxifloxacin medfører en risiko for alvorlig hepatotoksicitet, der er mindst to gange større end sammenligningslægemidlerne, og CHMP mener, at disse risikoestimeres konsekvens er et stærkt tegn på en øget risiko for hepatotoksicitet, der støtter en ikkeførstevalgsbrug i de foreslåede indikationer. Virkningsdataene for intravenøs/oral moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni og cSSSI anses således for at være tilstrækkelige, men ikke alt for overbevisende, og de tyder på, at intravenøs/oral moxifloxacin ikke er en af de optimale behandlinger til nogen af disse indikationer. CHMP er ikke enig i argumentet om, at risk/benefit-forholdet er anderledes for patienter, der har behov for indledende intravenøs behandling, eftersom det kan fremføres, at disse patienter faktisk har større risiko for at få bivirkninger.

Ansøgeren fremlagde et sammendrag af overvågningen af relevante bakteriearters følsomhed over for moxifloxacin ved hjælp af en systematisk litteraturgennemgang. Dataene viste ikke nogen ny reduktion i moxifloxacinfølsomheden, og ansøgeren konkluderede, at de relevante arters følsomhed var korrekt afspejlet i punkt 5.1 i produktresuméet uden nogen væsentlige tendenser eller ændringer. Ansøgeren gjorde ligeledes rede for gennemførligheden af europæisk overvågning og foreslog at iværksætte en årlig overvågningsplan med det formål at indsamle MIC-data for moxifloxacin i de europæiske lande. CHMP var af den opfattelse, at litteraturgennemgangen hverken var gyldig eller nyttig. Det er nødvendigt, at enhver prospektiv overvågningsundersøgelse tilrettelægges meget nøje på en sådan måde, at de indsamlede data fra år til år kan sammenlignes med en vis grad af sikkerhed, og ansøgerens forslag opfylder ikke dette krav. Hvis sådanne data var nødvendige, skulle ansøgeren arbejde med allerede eksisterende projekter, som er tilrettelagt således, at der prospektivt kan indsamles pålidelige data.

Ansøgeren gjorde rede for de mange faktorer, der påvirker QT-intervallet, og anførte, at mens en forlængelse af QT_c-intervallet almindeligvis anvendes som surrogatmarkør for risikoen for at udvikle ventrikulær arytmi såsom torsade de pointes (TdP), er der ikke enighed om den grad af QT-forlængelse, der betragtes som klinisk signifikant. Forholdet mellem moxifloxacin-koncentrationer og ændringer i QT_c-intervallet blev undersøgt i CAP- og cSSSI-undersøgelser, og fase III-undersøgelserne tydede på, at resultaterne for moxifloxacin og sammenligningslægemidlerne lignede hinanden. I de kliniske fase III-IV-undersøgelser lignede raterne for kardiale utilsigtede hændelser, lægemiddelrelaterede kardiale utilsigtede hændelser og alvorlige kardiale utilsigtede hændelser hinanden for moxifloxacin og sammenligningslægemidlet. Dette gjaldt for de samlede incidensrater under intravenøs/oral behandling og under indledende intravenøs behandling. Intravenøs moxifloxacin var ikke forbundet med en øget incidens af hændelser, der kunne betragtes som surrogater for en QT_c-relateret arytmi. Ansøgeren konkluderede, at den observerede QT_c-forlængelse for moxifloxacin ikke medførte en højere risiko for udvikling af kliniske kardiale hændelser, herunder arytmi, sammenlignet med andre midler. Ansøgeren foreslog medtagelsen af et afsnit om QT_c-intervallet i punkt 4.4 samt følgende advarselsboks i starten af punkt 4.4:

Det har vist sig, at moxifloxacin forlænger QT_c-intervallet i elektrokardiogrammet hos nogle patienter. QT-forlængelsens omfang kan blive større med stigende plasmakoncentrationer som følge af hurtig intravenøs infusion. Derfor bør infusionen ikke vare mindre end de anbefalede 60 minutter, og den intravenøse dosis på 400 mg én gang dagligt må ikke overskrides. Se punkt 4.3, 4.4 og 4.5.

Ansøgeren mener, at det foreslåede produktresumé nu indeholder en tilstrækkelig advarsel med hensyn til de udsatte patientgrupper og de potentielle forholdsregler, der skal træffes inden indgivelsen af intravenøs moxifloxacin. Hvad angår punkt 5.2 i produktresuméet, gik ansøgeren med til at fjerne CLSI-diskdiffusionskriteriet og MIC-breakpointkriteriet for aerobe bakterier, men fastholdt CLSI-anbefalingerne for anaerobe bakterier i produktresuméet, eftersom EUCAST ikke har opstillet nogen MIC-breakpoints, hvilket gør CLSI-standarden til den eneste reference, der er tilgængelig til at vejlede lægerne. CHMP var ikke enig i ansøgerens konklusioner, selv om advarselsboksen blev anset for at være hensigtsmæssig. Den foreslåede tekst i punkt 4.4 blev forkortet for at gøre den klarere.

Eftersom der stadig var en række spørgsmål, der skulle afklares, vedtog CHMP en liste over uafklarede spørgsmål, som ansøgeren skulle besvare. Ansøgeren fremlagde yderligere begrundelser til støtte for indikationen ved samfundserhvervet pneumoni.

Virkning ved behandling af samfundserhvervet pneumoni

Ansøgeren mente, at intravenøs moxifloxacin havde vist non-inferioritet eller superioritet i seks kontrollerede undersøgelser, der omfattede over 1.100 moxifloxacinbehandlede patienter. Moxifloxacin viste en virkning mod *S. pneumoniae* og patogener i forbindelse med atypisk pneumoni, og ansøgeren fremlagde ligeledes data fra kompetencenetværket CAPNETZ. Endelig hævdede ansøgeren, at moxifloxacins bedre styrke og farmakokinetiske egenskaber hindrer selektionen af quinolon-resistente isolater af *S. pneumoniae*. CHMP bemærkede, at selv om de forudfastsatte non-inferioritetsmarginer var nået, viser dataene, at intravenøs moxifloxacin ikke var helt lige så godt som de bedste tilgængelige regimer. Desuden anses de foretagne sammenligninger ikke for at være tilstrækkeligt udførlige, og samlingen af data er u hensigtsmæssig på grund af de meget forskellige sammenligningsregimer og behandlede patientpopulationer. Når det gælder patogener i forbindelse med atypisk pneumoni, skal dataene fortolkes med meget stor forsigtighed. Forekomsten af resistens blandt pneumokokker varierer meget i hele EU, og dette kommer til udtryk i de forskellige behandlingsretningslinjer, herunder nødvendigheden af at bruge høje doser af beta-lactam-midler, kombinationsbehandling eller fluoroquinoloner i nogle områder. Der er ingen kliniske data, som dokumenterer, at moxifloxacin er virksomt mod pneumokokker, der på grund af erhvervet resistens ikke er følsomme over for andre fluoroquinoloner. Hverken CAPNETZ-dataene eller metaanalysen underbygger den konklusion, at moxifloxacin er bedre end alternativerne.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske beregninger af den relative sandsynlighed for levofloxacin og moxifloxacin selektion for resistens er plausible set ud fra et videnskabeligt synspunkt, men er ikke fuldstændigt klinisk validerede. De beskrevne tendenser kræver flere års observationer, før der kan påvises en klar forbindelse mellem brugen af begge fluoroquinoloner og resistensmønstre, herunder mutationsmønstre. Den foreslåede begrænsede indikation udelukker ikke anvendelsen af moxifloxacin til indledende behandling af samfundserhvervet pneumoni, når blot det sker i overensstemmelse med de lokale/regionale/nationale retningslinjer. CHMP accepterer således, at moxifloxacin kan være indiceret til behandlingen af samfundserhvervet pneumoni. Uanset dataene skal man dog huske, at sikkerheden og risk/benefit-forholdet var de største betænkeligheder, der gav anledning til sagens indbringelse, og derfor skal den konklusion, at moxifloxacin har en acceptabel virkning, placeres i den rette sammenhæng.

Sikkerhed ved behandling af samfundserhvervet pneumoni

Ansøgeren gentog, at de observerede QT_c-ændringer ikke medførte en højere risiko for at udvikle en klinisk kardial hændelse. Ingen tilfælde af TdP blev indberettet hos over 15.000 patienter i de kliniske undersøgelser og hos over 90.000 patienter i undersøgelserne efter markedsføringen, og hyppigheden af behandlingsrelaterede alvorlige kardiale hændelser var næsten den samme som for sammenligningslægemidlet. Ansøgeren fremlagde igen data for de samlede CAP-undersøgelser og anførte, at utilsigtede hændelser og bivirkninger var lidt mindre almindelige hos patienter, der blev behandlet med moxifloxacin. De toksikologiske undersøgelser viste ikke, at leveren var et vigtigt målorgan for moxifloxacin, og der blev ikke identificeret nogen specifikke risikofaktorer for alvorlige hepatiske hændelser. CHMP fastholdt sit tidligere synspunkt, eftersom der ikke blev fremlagt nogen nye data. Simple sammenligninger mellem moxifloxacin og de samlede sammenligningslægemidler er misvisende, fordi der blev anvendt forskellige sammenligningsregimer. En tidlig vurdering af moxifloxacins virkning på QT_c viste en sammenhæng mellem plasmakonzentration og QT_c hos raske forsøgspersoner, og stigningerne i QT_c var betydeligt højere hos raske ældre forsøgspersoner efter indgivelse af moxifloxacin i forhold til placebo. Der var større sandsynlighed for, at patienterne fik en

betydelig stigning i QTc, hvis de fik intravenøs moxifloxacin, end hvis de fik oral moxifloxacin. De fremsendte EKG-data og analysen af de perifere QTc-værdier viste en konsekvent øget risiko ved moxifloxacin i undersøgelserne med EKG-data. Det er nødvendigt at tage højde for alle utilsigtede hændelser, der potentielt kan være et udtryk for arytmi, og derfor blev betænelighederne med hensyn til hepatotoksicitet gentaget. På baggrund af sikkerheden og risk/benefit-forholdet fastholder CHMP det synspunkt, at begge indikationer for brugen af intravenøs moxifloxacin bør have samme ordlyd som for cSSSI-indikationen.

Ansøgeren afgav mundtlig redegørelse på CHMP's møde i maj 2009, hvor ansøgerens argumentation og de tidligere fremsendte data i forbindelse med de skriftlige svar blev gentaget. CHMP fastholdt sin tidligere holdning. Desuden blev ansøgeren bedt om at ændre produktresuméet for moxifloxacin tabletter, så det bringes i overensstemmelse med den intravenøse formulering, og om at gøre det klart, at tabletterne udelukkende må anvendes til cSSSI og samfundserhvervet pneumoni af enhver sværhedsgrad, når intravenøs behandling allerede har resulteret i en væsentlig forbedring af patientens tilstand, således at en overgang til oral behandling anses for hensigtsmæssig. Den ordlyd, der skulle anvendes, blev vedtaget af CHMP og meddelt til ansøgeren.

CHMP er således af den opfattelse, at moxifloxacins virkning i de to indikationer, der ansøges om, ikke er alt for imponerende. I adskillige tilfælde lå det lavere 95 % CI for behandlingsforskellene i individuelle undersøgelser på grænsen, og der var tilfælde med en væsentlig numerisk inferioritet for moxifloxacin i forhold til sammenligningslægemidler. Der kan ikke forventes nogen fordele ved moxifloxacin i forhold til godkendte fluoroquinoloner i de indikationer, der ansøges om, undtagen i forhold til ciprofloxacin ved samfundserhvervet pneumoni (som følge af ciprofloxacins naturlige ringe virkning mod *S. pneumoniae*). Navnlig er der ingen klinisk evidens til støtte for påstanden om, at moxifloxacin kan forblive klinisk virksomt mod organismer, der har erhvervet nedsat følsomhed mod andre fluoroquinoloner. Selv om virkningsdataene er tilstrækkelige til at støtte en indikation for brugen ved samfundserhvervet pneumoni, tyder de på, at moxifloxacin måske ikke er lige så godt som alternative regimener.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE OG ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

CHMP var således af den opfattelse, at der for brugen af intravenøs moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni (CAP) eller komplicerede infektioner i hud og blødt væv (cSSSI) burde gælde følgende ordlyd:

[Moxifloxacin] 400 mg infusionsvæske, opløsning, er indiceret til behandling af:

- Samfundserhvervet pneumoni*
- Komplicerede infektioner i hud og blødt væv*

Moxifloxacin bør udelukkende anvendes, når det anses som uhensigtsmæssigt at anvende de antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til indledende behandling af disse infektioner.

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

Moxifloxacins virkning i de to indikationer, der ansøges om, blev betragtet som tilstrækkelig.

Sikkerhedsprofilen for oral moxifloxacin gælder også for intravenøs moxifloxacin, og der er særlige betæneligheder med hensyn til hepatotoksicitet og utilsigtede hændelser som følge af moxifloxacins virkninger på hjertets ledningssystem. Risiciene kan være endnu større ved intravenøs brug som følge af de farmakokinetiske forskelle og den sandsynligvis højere prædisposition, som patienter med alvorlig samfundserhvervet pneumoni og med cSSSI har for at udvikle visse utilsigtede hændelser.

Ud fra disse betragtninger støttede CHMP ikke ansøgerens påstand om, at forskellen i risk/benefit-forholdet for oral og intravenøs brug berettiger en uændret indikation for brugen af intravenøs moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni.

Ud fra følgende betragtninger:

- Virkningen af intravenøs (efterfulgt af oral) moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni og cSSSI er dokumenteret, men sikkerhedsprofilen for intravenøs moxifloxacin til behandling af samfundserhvervet pneumoni eller cSSTI giver anledning til visse betænkeligheder, navnlig hvad angår hepatotoksicitet og virkninger på hjertets ledningssystem.
- Risk/benefit-forholdet for brugen af moxifloxacin til behandling af disse infektioner blev udelukkende betragtet som gunstigt, når det anses for uhensigtsmæssigt at anvende de antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til indledende behandling af disse infektioner

- anbefaler CHMP ændring af produktresuméet og udstedelse af markedsføringstilladelser for Avalox og tilhørende navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Bemærk: Dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel er den version, der er gældende ved kommissionsbeslutningen.

Efter kommissionsbeslutningen vil medlemsstaternes lægemiddelmyndigheder i samarbejde med referencelandets lægemiddelmyndighed opdatere produktinformationen efter behov. Derfor er dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel ikke nødvendigvis den endelige version.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400mg/250 ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 flaske eller pose med 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin som moxifloxacinhydrochlorid.

Hjælpestoffer: 250 ml opløsning til infusionsvæske indeholder 34 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.
Klar, gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Avelox 400 mg anvendes til behandling af:

- Pneumoni erhvervet uden for hospital (CAP)
- Komplerede infektioner i huden og hudens struktur (cSSSI)

Moxifloxacin må kun anvendes, hvis det ikke anses for hensigtsmæssigt at anvende det antibiotikum, der sædvanligvis anbefales som førstevalg til behandling af disse infektioner.

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig brug af antibiotika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

400 mg moxifloxacin, indgivet som infusion én gang dagligt.

Indledende intravenøs behandling kan efterfølges af oral behandling med 400 mg moxifloxacin-tabletter, når det er klinisk indiceret.

I kliniske studier skiftede de fleste patienter til oral behandling inden for 4 dage (CAP) eller 6 dage (cSSSI). Den anbefalede samlede behandlingsvarighed for intravenøs og oral behandling er 7-14 dage for CAP og 7-21 dag for cSSSI.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion eller til patienter i kronisk dialyse, dvs. hæmodialyse og kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (se pkt. 5.2 for flere detaljer).

Der er utilstrækkelige data vedrørende patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Andre specielle patientgrupper

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre og til patienter med lav kropsvægt.

Børn og unge

Moxifloxacin er kontraindiceret til børn og unge i voksenalderen. Effekt og sikkerhed ved brug af moxifloxacin til børn og unge er ikke fastlagt (se pkt. 4.3).

Administration

Til intravenøs brug: **konstant infusion over 60 minutter** (se også pkt. 4.4).

Hvis det er medicinsk indiceret, kan infusionsopløsningen administreres via en 3-vejshane sammen med en kompatibel infusionsopløsning (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for moxifloxacin, andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Børn og unge i voksenalderen
- Patienter med tidligere tendosygdom / -lidelse relateret til quinolonbehandling

Såvel i prækliniske undersøgelser som i undersøgelser på mennesker er der efter udsættelse for moxifloxacin observeret ændringer i hjertets elektrofysiologi i form af forlænget QT-interval. Af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af lægemidlet er moxifloxacin derfor kontraindiceret ved:

- medfødt eller dokumenteret erhvervet forlænget QT-interval
- elektrolytforstyrrelser, specielt ukorrigeret hypokaliæmi
- klinisk relevant bradykardi
- klinisk relevant hjertesvigt med nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion
- anamnese med symptomatiske arytmier

Moxifloxacin bør ikke bruges samtidig med andre lægemidler, som forlænger QT-intervallet (se også pkt. 4.5).

Grundet begrænsede kliniske data er Avelox også kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og til patienter med stigning i transaminaser > 5 gange øvre normalværdi (ULN).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Moxifloxacin er vist at kunne forlænge QTc-intervallet i elektrokardiogrammet hos nogle patienter. Størrelsen på QT-forlængelsen kan øges med øgede plasmakoncentrationer som følge af en hurtig intravenøs infusion. Derfor må infusionstiden ikke være mindre end de anbefalede 60 minutter, og den intravenøs dosis på 400 mg én gang dagligt må ikke overskrides. Se mere nedenfor og i pkt. 4.3 og 4.5.

- Behandling med moxifloxacin skal stoppes, hvis der under behandlingen opstår tegn eller symptomer, som kan være relateret til hjertearytmi med eller uden påvisning i EKG. Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der er disponeret for hjertearytmier (f.eks. akut myokardieiskæmi), fordi de kan have en øget risiko for at udvikle ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes) og hjertestop. Se også pkt. 4.3 og 4.5.
 - Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager medicin, der kan nedsætte kaliumkoncentrationen i blodet. Se også pkt. 4.3.
 - Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager medicin, der kan medføre klinisk signifikant bradykardi. Se også pkt. 4.3.
- Kvindelige patienter og ældre patienter kan være mere følsomme over for virkningen af QTc-forlængende lægemidler som f.eks. moxifloxacin, og derfor er særlig forsigtighed påkrævet. Moxifloxacin infusionsvæske er kun beregnet til intravenøs indgift. Intra-arteriel indgift skal undgås, da prækliniske studier viser, at denne indgivelsesmåde kan forårsage betændelse i det periarterielle væv.

- Overfølsomhedsreaktioner og allergiske reaktioner er blevet rapporteret for fluorquinoloner inklusive moxifloxacin efter første administration. Anafylaktiske reaktioner kan udvikle sig til livstruende shock, selv efter første administration. I disse tilfælde bør moxifloxacin seponeres, og passende behandling iværksættes (f.eks. ~~behandling af anafylaksi~~).
- ~~Tilfælde af fulminant~~ hepatitis, som potentielt kan føre til leversvigt (herunder dødsfald), er set ved brug af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at kontakte deres læge inden behandlingen fortsættes, hvis tegn og symptomer af fulminant hepatitis udvikler sig såsom hurtigt udviklende asteni forbundet med gulsot, mørk urin, blødningstendens eller hepatisk encefalopati. Test/undersøgelse af leverfunktionen bør udføres ved tegn på nedsat leverfunktion.
- Der er set tilfælde med bulløse hudreaktioner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse ved anvendelsen af moxifloxacin (se pkt. 4.8). Patienten skal informeres om at seponere behandlingen og straks kontakte læge, hvis der kommer hud- eller slimhindereaktioner.
- Quinoloner vides at kunne udløse krampeanfald. Avelox skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med CNS-lidelser, der kan disponere til kramper eller nedsætte krampetærsklen.
- Antibiotikarelateret diaré (AAD) og antibiotikarelateret colitis (AAC), herunder pseudomembranøs colitis og *Clostridium difficile*-relateret diaré, er set i forbindelse med brugen af bredspektrede antibiotika, herunder moxifloxacin. Det kan variere i sværhedsgrad fra mild diaré til dødelig colitis. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler alvorlig diaré under eller efter moxifloxacin-behandling. Ved mistænkt eller bekræftet AAD eller AAC skal igangværende behandling med moxifloxacin seponeres, og passende terapeutiske tiltag omgående initieres. Endvidere skal der iværksættes passende infektionskontrol for at nedsætte risikoen for transmission. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, er kontraindiceret hos patienter, ~~der udvikler alvorlig~~ nyresygdom bør anvende moxifloxacin med forsigtighed, hvis de ikke kan opretholde et tilstrækkeligt væskeindtag, da dehydrering kan øge risikoen for nyresvigt.
- Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis, da symptomerne kan forværres.
- Tendinitis og seneruptur kan forekomme ved behandling med quinoloner inklusive moxifloxacin, specielt hos ældre patienter og patienter i samtidig behandling med kortikosteroider. Ved de første tegn på smerte eller inflammation skal patienten afbryde behandlingen med moxifloxacin og aflaste den afficerede ekstremitet.
- Patienter med familiær disposition eller erkendt glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel har tendens til hæmolytiske reaktioner, når de behandles med quinoloner. Derfor bør moxifloxacin bruges med forsigtighed til disse patienter.
- Ved synsnedsættelse eller anden påvirkning af øjet, skal en øjenlæge konsulteres omgående.
- Quinoloner er vist at kunne forårsage fotosensitivitetsreaktioner hos patienter. Studier har dog vist, at moxifloxacin har en lav risiko for at inducere fotosensitivitet. Ikke desto mindre bør patienter informeres om at undgå UV-bestråling eller meget og/eller stærkt sollys under behandling med moxifloxacin.
- Klinisk effekt af moxifloxacin ved behandling af alvorlige brandsårsinfektioner, fasciitis, større abscesser samt infektioner i fødder hos diabetikere med osteomyelitis er ikke fastslået.
- Dette lægemiddel indeholder 787 mg (ca. 34 mmol) natrium pr. dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter på natriumfattig kost.
- Moxifloxacin-behandling kan påvirke dyrkningsprøver med *Mycobacterium* spp, ved suppression af mykobakteriel vækst, hvilket kan medføre falsk negative resultater.
- Moxifloxacin kan ikke anbefales til behandling af MRSA-infektioner. I tilfælde af mistænkt eller bekræftet infektion på grund af MRSA skal behandling med et passende antibiotikum påbegyndes (se pkt. 5.1).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med lægemidler

En additiv effekt på forlængelsen af QT-intervallet kan ikke udelukkes ved anvendelsen af moxifloxacin og andre lægemidler, der kan forlænge QTc-intervallet. Dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsades de pointes. Derfor er moxifloxacin kontraindiceret til patienter, som samtidig bliver behandlet med et eller flere af følgende lægemidler (se pkt. 4.3):

- klasse 1a-antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- klasse 3-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
- tricykliske antidepressiva,
- visse antibiotika (sparfloxacin, erythromycin IV, pentamidin)
- malariamidler (især halofantrin)
- visse antihistaminer (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- andre (cisaprid, vincamin IV, bepridil, diphemanil).

Moxifloxacin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler, der kan nedsætte kaliumkoncentrationen i blodet, eller lægemidler, der kan medføre klinisk signifikant bradykardi.

Efter gentagen dosering til raske forsøgspersoner forøgede moxifloxacin $C_{\max}$ for digoxin med ca. 30 % uden påvirkning af AUC eller dalkoncentrationer. Ingen forholdsregler er nødvendige ved samtidig behandling med digoxin.

I studier udført på frivillige diabetikere resulterede samtidig administration af oral moxifloxacin og glibenclamid i et fald på ca. 21 % i den maksimale plasmakoncentration af glibenclamid. Kombinationen af glibenclamid og moxifloxacin kan teoretisk resultere i en mild og forbigående hyperglykæmi. Imidlertid resulterede de observerede farmakokinetiske ændringer for glibenclamid ikke i ændringer af de farmakodynamiske parametre (blodsukker, insulin). Der er således ikke observeret nogen klinisk betydende interaktion mellem moxifloxacin og glibenclamid.

INR-forandringer

Der er blevet indberettet mange tilfælde af øget virkning af orale antikoagulantia hos patienter i behandling med antibiotika, især fluorquinoloner, makrolider, tetracycliner, sulfamethoxazol/trimethoprim og visse cefalosporiner. Infektions- og inflammationsforholdene, alder og patientens almene tilstand synes at være risikofaktorer. Under disse omstændigheder kan det være svært at bedømme om INR (international normaliseret ratio)-forstyrrelserne skyldtes infektionen eller behandlingen. En foranstaltning ville være at monitorere INR hyppigere. Om nødvendigt bør dosis af det orale antikoagulantia justeres passende.

Kliniske studier har ikke vist nogen interaktioner efter samtidig administration af moxifloxacin med: Ranitidin, probenecid, orale kontraceptiva, calciumtilskud, parenteralt administreret morfin, theophyllin eller itraconazol.

In vitro-studier med humane cytochrom P-450-enzymen underbygger disse oplysninger. Disse resultater taget i betragtning er metabolisk interaktion via cytochrom P-450-enzymen usandsynlig.

Interaktioner med fødevarer

Moxifloxacin har ingen klinisk relevante interaktioner med fødevarer inklusive mejeriprodukter.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden ved moxifloxacin ved human graviditet er ikke blevet evalueret. Dyrestudier har vist toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. På grund af den empiriske risiko for skader fra fluorquinoloner på den vægtbærende brusk hos ikke fuldt udviklede dyr, og reversible ledsårer, der er beskrevet hos børn behandlet med visse fluorquinoloner, må moxifloxacin ikke anvendes til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ingen tilgængelige data om ammende kvinder. Prækliniske data viser, at små mængder moxifloxacin udskilles i mælken. Da der savnes data fra mennesker, og på grund af den empiriske risiko for skader fra fluorquinoloner på den vægtbærende brusk hos ikke fuldt udviklede dyr, er amning kontraindiceret under behandling med moxifloxacin (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Fluorquinoloner, herunder moxifloxacin kan dog resultere i en forringelse af patientens evne til at køre eller betjene maskiner pga. CNS-reaktioner (f.eks. svimmelhed, se pkt. 4.8) eller akut og kortvarende bevidsthedstab (synkope, se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at være opmærksomme på deres reaktion på moxifloxacin før bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Nedenfor er en oversigt over bivirkninger set i kliniske studier med moxifloxacin 400 mg givet dagligt intravenøst eller oralt, og ordnet efter hyppighed:

Bortset fra kvalme og diaré blev alle bivirkninger observeret med en hyppighed på under 3 %.

Systemorganklasser	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Meget sjælden <1/10.000
Infektioner og parasitære sygdomme	Superinfektioner forårsaget af resistente bakterier eller svampe f.eks. oral eller vaginal candidiasis			
Blod og lymfesystem		Anæmi Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni Trombocytæmi Eosinofili Forlænget protrombintid/øget		Forhøjet protrombinniveau/ INR sænkning
Immunsystemet		Allergisk reaktion (se pkt. 4.4)	Anafylaksi inkl. meget sjældent livstruende shock (se pkt. 4.4). Allergisk ødem/angioødem (inkl. larynxødem; kan være livstruende, se pkt. 4.4)	
Metabolisme og ernæring		Hyperlipidæmi	Hyperglykæmi Hyperurikæmi	

Psykiske forstyrrelser		Angstanfald Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Emotionel labilitet Depression (i meget sjældne tilfælde potentielt kulminerende i selvdestruktiv adfærd) Hilfardinationer	Personlighedsforandringer Psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvdestruktiv adfærd)
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed	Par- og dysæstesi Smagsforstyrrelser (inkl. ageusi i meget sjældne tilfælde) Forvirring og desorientering Søvnforstyrrelser (hovedsageligt insomni træthed) Vertigo Døsighed	Hypæstesi Lugteforstyrrelser (inkl. anosmi) Unormale drømme Svigtende koordination (inkl. gangforstyrrelser, især pga. svimmelhed eller krængning krængning) Krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4) Nedsat koncentrationsevne Taleforstyrrelser Amnesi	Hyperæstesi
Øjne		Synsforstyrrelser inkl. diplopi og sløret syn (især pga. CNS-reaktioner, se pkt. 4.4)		
Øre og labyrinth			Tinnitus	
Hjerte	QT-forlængelse hos patienter med hypokaliæmi (se pkt. 4.4)	QT-forlængelse (se pkt. 4.4) Palpitationer Takykardi Atrieflimren Angina pectoris Vasodilatation	Ventrikulære takyarytmier Synkope (dvs. akut og kortvarigt tab af bevidsthed) Hypertension Hypotension	Uspecifikke arytmier Torsade de pointes (se pkt. 4.4) Hjertestop (se pkt. 4.4)
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø (inkl. astmatiske tilstande)		
Mave-tarmkanalen	Kvalme Opkastning Gastrointestinale og abdominale smerter Diaré	Anoreksi Forstoppelse Dyspepsi Flatulens Gastritis Øget amylase	Dysfagi Stomatitis Antibiotikarelateret colitis (inklusive pseudomembranøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4)	
Lever og galdeveje	Øgning af transaminaser	Nedsat leverfunktion (inkl. øgning af LDH) Øget bilirubin Øget gammaglutamyltransferase Øgning af alkaliske fosfataser i blodet	Ikke Ikke Hepatitis (overvejende kolestatisk)	Fulminant hepatitis som potentielt kan føre til livstruende leversvigt (herunder fatale tilfælde, se pkt. 4.4)
Hud og subkutane		Pruritus		Ikke Ikke

væv		Udslæt Urticaria Tør hud		hudreaktioner som Stevens- Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende, se pkt. 4.4)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi Myalgi	Tendinitis (se pkt. 4.4) Muskelkramper Muskeltrækninger	Seneruptur (se pkt. 4.4) Arthritis Muskelstivhed Forværring af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4)
Nyrer og urinveje		Dehydrering	Nedsat nyrefunktion (inkl. øget blod- ureanitrogen og creatinin) Nyresvigt (se pkt. 4.4)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Reaktioner på injektions- og infusionssted	Utilpashed (overvejende asteni eller træthed) Smertefulde tilstande (inkl. smerter i ryg, bryst, bækken og ekstremiteter) Sved (trombo)phlebitis på infusionssted	Ødemer	

Følgende bivirkninger forekommer med en højere frekvens i undergruppen med i.v. behandlede patienter med eller uden efterfølgende oral behandling:

Almindelig: Øget gammaglutamyltransferase

Usædvanlig: Ventrikulære takyarytmier, hypotension, ødemer, antibiotikarelateret colitis (inklusive pseudomembranøs colitis, i meget sjældne tilfælde forbundet med livstruende komplikationer, se pkt. 4.4), krampeanfald inkl. grand mal (se pkt. 4.4), hallucinationer, nedsat nyrefunktion (inkl. stigning i blod-ureanitrogen og creatinin, nyresvigt (se pkt. 4.4).

Der har været meget sjældne tilfælde af følgende bivirkninger efter behandling med andre fluorquinoloner, som måske også vil kunne forekomme under behandling med moxifloxacin: Forbigående synstab, hypernatriæmi, hypercalcæmi, hæmolyse, rabdomyolyse, fotosensitivitetsreaktioner (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der anbefales ingen specifikke forholdsregler efter accidental overdosering. Almindelig symptomatisk terapi bør iværksættes. Samtidig indgift af aktivt kul og en dosis på 400 mg oral eller intravenøs moxifloxacin vil formindske den systemiske biotilgængelighed af lægemidlet med mere end 80 % respektive 20 %. Ved oral overdosering kan anvendelse af aktivt kul tidligt i absorptionsforløbet være nyttig for at undgå en voldsom stigning i systemisk eksponering for moxifloxacin.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Quinolonantibiotika, fluorquinoloner. ATC-kode: J01MA14

Virkningsmekanisme

Moxifloxacin hæmmer bakterielle type II topoisomeraser (DNA-gyrase og topoisomerase IV), som er nødvendige for bakteriel DNA-replikation, -transkription og -reparation.

PK/PD

Fluoroquinoloner udviser en koncentrationsafhængig ødelæggelse af bakterier. Farmakodynamiske studier af fluoroquinoloner i infektionsmodeller hos dyr og i kliniske studier hos mennesker indikerer, at den primære determinant for virkningen er forholdet mellem AUC_{24}/MIC .

Resistensmekanisme

Resistens over for fluoroquinoloner kan opstå via mutationer i DNA-gyrase og -topoisomerase IV. Andre mekanismer kan omfatte overekspression af effluxpumper, impermeabilitet og proteinmedieret beskyttelse af DNA-gyrase. Der må forventes krydsresistens mellem moxifloxacin og andre fluoroquinoloner. Aktiviteten af moxifloxacin påvirkes ikke af resistensmekanismer, der er specifikke for antibakterielle midler i andre klasser.

Grænseværdier

EUCAST kliniske MIC grænseværdier for moxifloxacin (31.01.2006):

Organisme	Følsomhed	Resistens
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus</i> gruppe A,B,C,G	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> og <i>M. catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
Ikke-artsrelaterede grænseværdier *	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
*Ikke-artsrelateret brydningspunkter er blevet bestemt hovedsageligt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uafhængige af MIC-fordelingen for specifikke arter. De skal kun anvendes for arter, som ikke har fået et artsspecifikt grænseværdier, og skal ikke anvendes for arter, hvor fortolkningskriterier endnu ikke er bestemt (gramnegative anaerobe mikroorganismer).		

Mikrobiologisk følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere både geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistensudviklingen er ønskelig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Ved lokal forekomst af resistens bør ekspertrådgivning søges, hvis der stilles spørgsmål stegn ved anvendeligheden af lægemidlet for mindst nogle af infektionstyperne.

Almindelige følsomme arter
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * ⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> gruppe * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A)
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerobe mikroorganismer</u> <i>Prevotella</i> spp
<u>“Andre” mikroorganismer</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> *
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
Organismer med nedarvet resistens
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
*Aktivitet er tilfredsstillende dokumenteret i kliniske studier. ⁺ Methicillinresistent <i>S. aureus</i> har en høj sandsynlighed for at være resistent over for fluorquinoloner. Der er set en moxifloxacin-resistensfrekvens på >50 % for methicillinresistent <i>S. aureus</i> [#] ESBL-producerende stammer er normalt også resistente over for fluorquinoloner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed

Efter en enkelt 400 mg intravenøs infusion over 1 time blev der i slutningen af infusionen observeret en maksimal plasmakonzentration på ca. 4,1 mg/l. Dette svarer til en gennemsnitlig stigning på ca. 26 % relativt til det, der er set efter oral administration (3,1 mg/l). AUC-værdien på ca. 39 mg·h/l efter i.v. administration er kun en smule højere end den der er observeret efter oral administration (35 mg·h/l), i overensstemmelse med, at den absolutte biotilgængelighed er på cirka 91 %.

Dosisjustering i henhold til patienters alder eller køn er ikke nødvendig ved intravenøs behandling med moxifloxacin.

Farmakokinetikken er lineær i intervallet 50-1.200 mg givet som enkelt dosis, op til 600 mg som enkelt intravenøs dosis og op til 600 mg ved én daglig dosering i 10 dage.

Distribution

Moxifloxacin distribueres hurtigt til det ekstravaskulære rum. Steady-state fordelingsrumfanget (Vss) er ca. 2 l/kg. *In vitro* og *ex vivo* studier viste en proteinbinding på ca. 40–42 % uafhængig af lægemidlets koncentration. Moxifloxacin er hovedsageligt bundet til serumalbumin.

Maximumkoncentrationer på 5,4 mg/kg og 20,7 mg/l (geometrisk middelværdi) blev opnået i henholdsvis bronkialslimhinden og epitelial væskefilm (epithelial lining fluid) 2,2 timer efter en oral dosis. Den tilsvarende maksimale koncentration i alveolære makrofager udgjorde 56,7 mg/kg. I væsken i blærer på huden blev der fundet koncentrationer på 1,75 mg/l 10 timer efter intravenøs indgift. I interstitiellvæsken svarede koncentrationsprofilen for frit lægemiddel til profilen i plasma med maksimal koncentration af frit lægemiddel på 1,0 mg/l (geometrisk middelværdi) ca. 1,8 timer efter en intravenøs dosis.

Metabolisme

Moxifloxacin gennemgår fase II biotransformation og udskilles via renale (ca. 40 %) og galde/fækale (ca. 60 %) udskillelsesveje som uomdannet lægemiddel såvel som i form af en sulfoforbindelse (M1) og et glukuronid (M2). M1 og M2 er de eneste relevante metabolitter hos mennesker og begge er mikrobiologiske inaktive.

I kliniske fase I og i *in vitro* studier observeredes ingen metaboliske farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler, som gennemgår fase I biotransformation med cytokrom P-450 enzymer. Der er ingen tegn på oxidativ metabolisme.

Elimination

Moxifloxacin elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 12 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende totale clearance efter en 400 mg dosis varierer fra 179 til 246 ml/min. Efter intravenøs infusion af 400 mg genfandtes cirka 22 % af det uomdannede lægemiddel i urinen og cirka 26 % i fæces. Genfinding af dosen (uomdannet lægemiddelstof og metabolitter) var totalt cirka 98 % efter intravenøs indgift af lægemidlet. Renal clearance er ca. 24-53 ml/min, hvilket tyder på delvis tubulær reabsorption af lægemidlet. Samtidig indgift af moxifloxacin med ranitidin eller probenecid ændrede ikke den renale clearance af modersubstansen.

Moxifloxacins farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos patienter med nedsat nyrefunktion (indbefatter creatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²). I takt med at nyrefunktionen forringes, øges koncentrationen af M2 metabolitten (glukuronid) med op til en faktor 2,5 (ved creatininclearance på < 30 ml/min/1,73 m²).

På basis af de farmakokinetiske studier, som indtil nu er udført på patienter med leversvigt (Child-Pugh A, B), er det ikke muligt at afgøre, hvorvidt der er forskelle sammenlignet med raske forsøgspersoner. Nedsat leverfunktion resulterede i højere plasmakoncentrationer af M1, medens eksponeringen for modersstoffet var sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner. Der er utilstrækkelig erfaring med den kliniske brug af moxifloxacin til patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle studier med gentagne doser viste, at moxifloxacin er hæmatologisk og hepatisk toksisk hos gnavere og ikke-gnavere. Der blev observeret toksisk virkning på CNS hos aber. Disse effekter forekom efter indgift af høje doser af moxifloxacin eller efter lang tids behandling.

Hos hunde medførte høje orale doser (≥60 mg/kg) med deraf følgende plasmakoncentrationer på ≥20 mg/l ændringer i elektroretinogrammet og i isolerede tilfælde atrofi af retina.

Efter intravenøs indgift var observationer, der indikerede systemisk toksicitet, mest udtalte, når moxifloxacin blev givet som bolusinjektion (45 mg/kg), men de blev ikke observeret, når moxifloxacin (40 mg/kg) blev givet som langsom infusion over 50 minutter.

Efter intra-arteriel injektion sås inflammatoriske ændringer som involverede de periarterielle bløddele. Dette indikerer, at intraarteriel indgift af moxifloxacin bør undgås.

Moxifloxacin var genotoksisk i *in vitro*-tests med bakterier eller pattedyrceller. I *in vivo*-tests blev der ikke fundet tegn på genotoksicitet trods af anvendelse af meget høje doser af moxifloxacin. Moxifloxacin var ikke karcinogent i et initiation-promotion studie med rotter.

In vitro udviste moxifloxacin kardielle elektrofysiologiske egenskaber, der kan medføre en forlængelse af QT-intervallet, selv om det er ved høje koncentrationer.

Efter intravenøs administration af moxifloxacin til hunde (30 mg/kg infunderet over 15, 30 eller 60 minutter) var graden af QT-forlængelse klart afhængig af infusionshastigheden, d.v.s. jo kortere infusionstid desto mere udtalt var forlængelsen af QT-intervallet. Ingen forlængelse af QT-intervallet blev set, hvis 30 mg/kg blev infunderet over 60 minutter.

Reproduktive studier udført på rotter, kaniner og aber tyder på, at moxifloxacin passerer placenta. Studier udført på rotter (p.o. og i.v.) og aber (p.o.) viste ingen tegn på teratogenicitet eller nedsat fertilitet efter indgift af moxifloxacin. En mindre øgning i forekomsten af vertebra- og ribbensmisdannelse blev set i kaninfostre, men kun ved en dosis (20 mg/kg i.v.), der var associeret med svær maternal toksicitet. En øget abortincidens sås hos aber og kaniner ved en plasmakonzentration modsvarende terapeutisk niveau hos mennesker. Quinoloner, herunder moxifloxacin, er kendt for at forårsage bruskskader i de store frit bevægelige led hos ikke fuldt udviklede dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Følgende infusionsvæsker er inkompatible med moxifloxacin-infusionsvæske, opløsning:
Natriumchlorid 10 % og 20 %
Natriumhydrogencarbonat 4,2 % og 8,4 %
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Polyolefinpose: 3 år
Glasflaske: 5 år
Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Polyolefinposer med polypropylenport forseglet med aluminiumfolie. 250 ml posen fås i pakker med 5 og 12 poser.
Farveløse glasflasker (type 2) med chlorbutylgummiprop. 250 ml flasken fås i pakker med 1 og 5 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Følgende infusionsvæsker har vist sig at være kompatible med Avelox 400 mg infusionsvæske, opløsning:

Vand til injektionsvæsker, natriumchlorid 0,9 %, natriumchlorid 1 molær, glucose 5 %/10 %/40 %, xylitol 20 %, Ringers opløsning, kombinerede natrium-lactatopløsninger (Hartmanns opløsning, Ringer-lactatopløsning).

Moxifloxacininfusionsvæske, opløsning bør ikke infunderes sammen med andre lægemidler.

Brug ikke opløsningen, hvis der er synlige partikler i opløsningen, eller hvis opløsningen er grumset.

Ved lav temperatur kan der opstå bundfald, som vil genopløses ved stuetemperatur. Det anbefales derfor ikke at opbevare infusionsopløsningen i køleskab.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt.]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt.]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL ENHEDSPAKKER OG ETIKET - GLASFLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning.
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Moxifloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske på 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin som hydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natr. chlorid., acid. hydrochlor. (til justering af pH), natr. hydroxid. (til justering af pH)
et aq. ad iniectionem. Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 flaske med 250 ml infusionsvæske, opløsning
Del af en flerstykspakning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Infusionen gives med en konstant hastighed i løbet af 60 minutter.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindeskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL FLERSTYKSPAKNING - GLASFLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning.
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Moxifloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske på 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin som hydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natr. chlorid., acid. hydrochlor. (til justering af pH), natr. hydroxid. (til justering af pH)
et aq. ad inject. Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 flasker med 250 ml infusionsvæske, opløsning
Flerstykspakning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Infusionen gives med en konstant hastighed i løbet af 60 minutter.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt opløsning skal kasseres

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindeskrift.

MÆRKNING. DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN DIREKTE EMBALLAGE

ALUMINIUMSFOLIEDÆKKE OG POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning.
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Moxifloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 pose på 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin som hydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natr. chlorid., acid. hydrochlor. (til justering af pH), natr. hydroxid. (til justering af pH)
et aq. ad inject. Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 pose med 250 ml infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Infusionen gives med en konstant hastighed i løbet af 60 minutter.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt opløsning skal kasseres

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindeskrift.

MÆRKNING. DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL ALUMINIUMSFOLIEDÆKKE - POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning.
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Moxifloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 pose på 250 ml indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin som hydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natr. chlorid., acid. hydrochlor. (til justering af pH), natr. hydroxid. (til justering af pH)
et aq. ad inject. Natrium 34 mmol/250 ml.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 poser med 250 ml infusionsvæske, opløsning.
12 poser med 250 ml infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Infusionen gives med en konstant hastighed i løbet af 60 minutter.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes umiddelbart efter åbning og/eller fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindeskrift.

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Avelox og tilhørende navne (se bilag I) 400 mg/250 ml infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Moxifloxacin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Avelox til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

[Udfyldes nationalt]

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Avelox
3. Sådan skal De tage Avelox
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Det aktive indholdsstof i Avelox er moxifloxacin, der tilhører en gruppe antibiotika kaldet fluoroquinoloner. Avelox virker ved at dræbe bakterier, der forårsager infektioner, hvis de er forårsaget af bakterier, der er følsomme over for moxifloxacin.

Avelox anvendes til behandling af voksne med følgende bakterielle infektioner:

- lungeinfektion (lungebetændelse) erhvervet uden for hospitalet
- infektioner i hud og bløddele

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE AVELOX

Kontakt Deres læge, hvis De er i tvivl om De tilhører en af patientgrupperne nedenfor.

Tag ikke Avelox

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for moxifloxacin, andre quinolonantibiotika eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De er gravid eller ammer.
- hvis De er barn eller ung i voksenalderen.
- hvis De tidligere har haft senesygdomme eller forstyrrelser, der var relateret til behandling med quinolonantibiotika (se afsnittet 2. *Vær ekstra forsigtig med at tage Avelox* og 4. *Bivirkninger*).
- hvis De er født med eller har haft sygdomme med unormalt hjertediagram (EKG, elektrisk måling af hjertet).
- hvis De har ubalance i blodets salte, specielt lavt kaliumindhold (hypokaliæmi), der ikke korrigeres for med behandling på nuværende tidspunkt.
- hvis De har et meget langsomt puls (bradykardi).
- hvis De har et svagt hjerte (hjertesvigt).
- hvis De tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (arytmi)

- hvis De tager andre lægemidler, der resulterer i unormale EKG-ændringer (se afsnittet 2. *Brug af anden medicin*).
- hvis De har alvorlig leversygdom eller leverenzymmer (transaminaser), der er mere end 5 gange højere end den normale øvre grænse.

Vær ekstra forsigtig med at tage Avelox

Før De tager Avelox-infusionsvæske

- Avelox kan midlertidigt ændre hjertediagrammet, hvilket meget sjældent kan medføre livstruende forstyrrelser i hjerterytmen. Hvis De er kvinde eller en ældre person, kan De være mere følsom over for EKG-ændringer. Hvis blodtilførslen til Deres hjertemuskel er nedsat, skal De kontakte Deres læge, før De får Avelox, da dette kan øge risikoen for forstyrrelser i hjerterytmen.
- Hvis De tager andre lægemidler, der nedsætter blodets kaliumniveau, skal De kontakte lægen, inden De begynder at tage Avelox, da dette kan øge risikoen for forstyrrelser i hjerterytmen.
- Hvis De får hjertebanken eller uregelmæssig puls under behandlingen, skal De holde op med at tage Avelox og straks kontakte lægen.
- Hvis De lider af epilepsi eller en sygdom, hvor De ofte får kramper, skal De fortælle det til lægen, inden De begynder at tage Avelox.
- Hvis De lider af myasthenia gravis, kan behandling med Avelox forværre symptomerne på sygdommen. Kontakt straks Deres læge, hvis De tror, at dette gælder for Dem.
- Hvis De eller nogen i Deres familie har glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel (en sjælden arvelig sygdom), skal De informere lægen, der vil fortælle Dem, om Avelox er velegnet til Dem.

Når De tager Avelox-infusionsvæske

- Risikoen for hjerteforstyrrelser kan øges ved højere dosis og højere hastighed for indsprøjtningen i Deres blodårer.
- Avelox må kun gives intravenøst (i venen) og må ikke gives i arterier. Der er en sjælden risiko for, at De vil få en alvorlig, pludselig allergisk reaktion (en anafylaktisk reaktion/shock) selv ved den første dosis. Symptomerne kan omfatte brystspænding, svimmelhed, sygdomsfølelse, besvimelse, eller svimmelhed, når man rejser sig. Hvis De oplever ovenstående, skal infusionen med Avelox stoppes øjeblikkeligt.
- Avelox kan give en hurtigt udviklet og alvorlig betændelse i leveren, som kan medføre livstruende leversvigt (herunder tilfælde af dødsfald, se pkt. 4. *Bivirkninger*). Kontakt Deres læge, før De fortsætter behandlingen, hvis De pludselige bliver utilpas eller bemærker en gulfarvning af det hvide i øjnene, mørk urin, hudkløe, tendens til at bløde eller tankeforstyrrelser eller søvnløshed.
- Hvis De får hududslæt eller blistrer og/eller afskalning af hud og/eller slimhindebetændelse (se pkt. 4 *Bivirkninger*), skal De omgående kontakte Deres læge, inden De fortsætter behandlingen.
- De kan få diaré under behandling, eller efter behandling, med antibiotika inklusive Avelox. Hvis det bliver alvorligere eller er vedvarende, eller hvis De opdager blod eller slim i afføringen, skal De strak stoppe med at tage Avelox og kontakte lægen. I denne situation skal De ikke tage lægemidler, der stopper eller nedsætter tarmbevægelser.
- Hvis De er ældre og har nyreproblemer, skal De sørge for at indtage tilstrækkelig væske, da væskemangel kan øge risikoen for nyresvigt.
- Avelox kan lejlighedsvis give smerter eller betændelse i Deres sener, især hvis De er ældre eller hvis De for tiden er i behandling med kortikosteroider. Ved det første tegn på smerte eller betændelse, skal De stoppe med at tage Avelox, hvile det angrebne ben og straks kontakte lægen.
- Hvis Deres syn bliver forringet, eller hvis De oplever andre øjenforstyrrelser under behandlingen med Avelox, skal De straks kontakte en øjenlægen.
- Quinolonantibiotika kan gøre huden mere følsom over for sollys og UV-lys. De skal undgå langvarigt ophold i sollys eller stærkt sollys og bør ikke bruge solarium eller andre UV-lamper, mens Avelox anvendes.
- Der er begrænset erfaring med anvendelsen af skiftende intravenøs/oral Avelox-behandling til lungeinfektion (lungebetændelse) erhvervet uden for hospitalet.

- Effekten af Avelox kendes ikke ved alvorlige forbrændinger, infektioner dybt nede i vævet, meget materiefyldte sår (bylder) og ved fodinfektioner med knoglemarvsbetændelse hos sukkersygepatienter .

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vær opmærksom på følgende med Avelox:

- Hvis De anvender Avelox samtidig med andre lægemidler, som påvirker hjertet, er der en øget risiko for ændringer i hjerterytmen (puls). Tag derfor ikke Avelox sammen med følgende lægemidler:
lægemidler, der tilhører gruppen af antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
neuroleptika (f.eks. phenothiaziner, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid)
tricykliske antidepressiva
visse antibiotika (f.eks. sparfloracin, intravenøs erythromycin, pentamidin)
malariamidler (især halofantrin)
visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin)
visse andre lægemidler (f.eks. cisaprid, intravenøs vincamin, bepridil og difemanil).
- De skal være særlig opmærksom, hvis De samtidig med Avelox tager anden medicin, der kan sænke indholdet af kalium i blodet eller medføre langsom hjerterytme, da dette også kan øge risikoen for alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.
- Hvis De tager orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), kan det være nødvendigt, at lægen følger blodets størkningsevne.

Brug af Avelox sammen med mad og drikke

Virningen af Avelox påvirkes ikke af mad inklusive mejeriprodukter.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Tag ikke Avelox, hvis De er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Avelox kan medføre svimmelhed eller uklarhed, eller De kan besvime i en kortere periode. Hvis De påvirkes på denne måde, må De ikke køre bil eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Avelox

Dette lægemiddel indeholder 787 mg (ca. 34 mmol) natrium pr. dosis. Hvis De er på saltkontrolleret diæt, skal De straks oplyse Deres læge om det.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE AVELOX

Avelox-infusionsvæske vil altid blive givet af en læge eller sygeplejerske.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Den normale dosis for voksne er én flaske **pose** dagligt.

Avelox-infusionsvæske er til intravenøst brug. Lægen skal sikre, at infusionen gives med en konstant hastighed i løbet af 60 minutter.

Det er ikke nødvendigt at justere doseringen hos ældre patienter, patienter med lav kropsvægt eller hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Lægen vil afgøre behandlingsvarigheden med Avelox-infusionsvæske. I nogle tilfælde vil lægen starte behandlingen med Avelox-infusionsvæske og derpå fortsætte behandlingen med Avelox-tabletter.

Behandlingsvarigheden vil afhænge af infektionstypen og af, hvor godt De reagerer på behandlingen. Den anbefalede behandlingsvarighed er:

- 7-14 dage ved lungeinfektion (lungebetændelse) erhvervet uden for hospitalet, undtagen i alvorlige tilfælde.

De fleste patienter med lungebetændelse bliver skiftet over til Avelox-tabletter inden for 4 dage.

- 7-21 dage ved infektioner i hud og bløddele.

For patienter med komplicerede hud- og hudstrukturinfektioner er den gennemsnitlige behandlingsvarighed med infusionsvæske ca. 6 dage, og den gennemsnitlige totale behandlingsvarighed (infusion efterfulgt af tabletter) ca. 13 dage.

Det er vigtigt, at De gennemfører hele behandlingsforløbet, selv om De begynder at føle Dem bedre efter et par dage. Hvis De stopper behandlingen for tidligt, vil infektionen måske ikke blive helt helbredt. Infektionen kan vende tilbage, Deres tilstand kan forværres, og Deres bakterier kan blive resistente over for antibiotikummet.

De anbefalede doser og behandlingsvarigheden bør ikke overskrides (se afsnittet 2. *Vær ekstra forsigtig med at tage Avelox*).

Hvis De har taget for meget Avelox

Kontakt straks lægen, hvis De tror, De har fået for meget Avelox.

Hvis De har glemt at få Avelox

Hvis De er bekymret for, at De mangler at få en dosis skal De straks kontakte lægen.

Hvis De holder op med at få Avelox

Hvis behandlingen med dette lægemiddel stoppes for tidligt, kan det være, at infektionen ikke helbredes helt. Kontakt lægen, hvis De ønsker at stoppe behandlingen med Avelox-infusionsvæske eller Avelox-tabletter, før tid.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Avelox kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er set under behandling med Avelox. Hyppigheden af de mulige bivirkningerne nedenfor er opgjort i henhold til følgende hyppighedstabel:

Meget almindelige:	forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede
Almindelige:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede
Ikke almindelige:	forekommer mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede
Sjældne:	forekommer mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede
Meget sjældne:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede
Ikke kendt:	hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige oplysninger

Infektioner

Almindelige: infektioner forårsaget af resistente bakterier eller svampe, f.eks. svamp i mund eller skede forårsaget af Candida

Blod og lymfesystem

Ikke almindelige:	nedsat antal røde og hvide blodlegemer, nedsat antal af specielle hvide blodlegemer (neutrofiler), nedsat eller øget antal af specielle blodlegemer, der er nødvendige for blodets størkningsevne (blodplader), øget antal af specielle hvide blodlegemer (eosinofiler), nedsat størkningsevne
Meget sjældne:	øget størkningsevne

Allergiske reaktioner

Ikke almindelige:	allergisk reaktion
Sjældne:	alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion inkl. meget sjælden livstruende shock (f.eks. åndedrætsbesvær, blodtryksfald, hurtig puls), hævelser (inkl. potentielt livstruende hævelser i luftvejene)

Ændringer i laboratorieprøver

Ikke almindelige:	forhøjet fedt i blodet
Sjælden:	forhøjet blodsukker, forhøjet urinsyre i blodet

Psykiske bivirkninger

Ikke almindelige:	angst, rastløshed/uro
Sjældne:	følelsesmæssig ustabilitet, depression (kan i meget sjældne tilfælde føre til, at man gør skade på sig selv), hallucinationer
Meget sjældne:	forandret personlighed (ikke være sig selv), sindssyge (kan måske føre til, at man gør skade på sig selv)

Nervesystemet

Almindelig:	hovedpine, svimmelhed
Ikke almindelige:	prikkende fornemmelse (som at sidde på nåle) og/eller følelsesløshed, smagsforstyrrelser (i meget sjældne tilfælde tab af smagsans), konfusion og desorientering, søvnproblemer (især søvnløshed), rysten, fornemmelse af svimmelhed (snurre rundt eller falde omkuld), træthed
Sjældne:	nedsat hudfølsomheden, lugtforstyrrelser (inkl. tab af lugtesansen), unormale drømme, balance- og koordineringsforstyrrelser (som følge af svimmelhed), krampetræknings, koncentrationsforstyrrelser, taleforstyrrelser, delvist eller helt tab af hukommelsestab
Meget sjældne:	øget hudfølsomheden

Øjne

Ikke almindelige:	synsforstyrrelser inkl. dobbeltsyn og sløret syn
-------------------	--

Øre

Sjældne:	ringen/støj for ørene
----------	-----------------------

Hjerte-kredsløb

Almindelige:	tydelig ændring i den elektriske hjerteaktivitet (EKG) hos patienter med nedsat kaliumindhold i blodet
Ikke almindelige:	tydelig ændring i den elektriske hjerteaktivitet (EKG), hjertebanken, uregelmæssig og hurtig hjerteslag (puls), alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, hjertekramper, rødmen
Sjældne:	unormal, hurtig hjerteslag, besvimmelse, forhøjet blodtryk, for lavt blodtryk
Meget sjældne:	uspecifik unormal hjerterytme, uregelmæssig hjerteslag (torsades de pointes), hjertestop (se afsnittet 2. <i>Det skal De vide, før De begynder at tage Avelox</i>)

Luftvejene

Ikke almindelige:	vejrtrækningsproblemer inklusive astmatiske tilstande
-------------------	---

Mave-tarmsystemet

Almindelige:	kvalme, opkastning, mave- og underlivssmerter, diaré
--------------	--

Ikke almindelige:	appetitløshed, luft i maven og forstoppelse, maveforstyrrelser (dårlig fordøjelse/halsbrand), mavekatar, forhøjet indhold af et specielt fordøjelsesenzym i blodet (amylase)
Sjældne:	besvær med at synke, betændelse i munden, alvorlig diaré med blod og/eller slim (antibiotikaassocieret tyktarmsbetændelse inklusive pseudomembranøs colitis), hvor der i meget sjældne tilfælde kan opstå livstruende komplikationer

Leveren

Almindelige:	forhøjet indhold af specielle leverenzymmer i blodet (transaminaser)
Ikke almindelige:	nedsat leverfunktion (inkl. forhøjet indhold af af specielle leverenzymmer i blodet (LDH)), forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet indhold af specielle leverenzymmer i blodet (gamma-glytamytransferase og/eller alkalisk fosfatase)
Sjældne:	gulsot (gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden), leverbetændelse
Meget sjældne:	Hurtigt udviklende leverbetændelse, som måske kan føre til livstruende leversvigt (herunder tilfælde af dødsfald)

Huden

Ikke almindelige:	kløe, udslæt, kløende hududslæt, tør hud
Meget sjældne:	ændringer i hud og slimhinder (smertefulde blærer i munden/næsen eller ved penis/skeden), kan være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Muskler og led

Ikke almindelige:	led- og muskelsmerter
Sjældne:	smertor og hævelser af sener (tendonitis), muskelkramper, muskeltrækninger
Meget sjældne:	sprængning af sene, betændelse i led, muskelstivhed, forværring af symptomer for myasthenia gravis

Nyre

Ikke almindelige:	dehydrering
Sjældne:	nedsat nyrefunktion (inkl. forøgelse i specielle laboratorieprøver for nyrefunktion såsom urinstof og creatinin), nyresvigt

Generelle bivirkninger

Ikke almindelige:	følelse af ubehag (overvejende svaghed og træthed), ømhed og smerte i ryg, bryst, bækken, arme og ben, svedtendens
Sjældne:	hævelser (af hænder, fødder, ankler, læber, mund og hals)

Infusionsstedet

Almindelige:	smertor og infektion på injektionsstedet
Ikke almindelige:	infektioner i en vene

Følgende symptomer er set hyppigere hos patienter behandlet intravenøst:

Almindelige:	forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet (gamma-glutamyltransferase)
Ikke almindelige:	unormal hurtig hjerterytme, lavt blodtryk, hævelser (af hænder, fødder, ankler, læber, mund og hals), alvorlig diaré med blod og/eller slim (antibiotikaassocieret tyktarmsbetændelse), hvor der i meget sjældne tilfælde kan opstå livstruende komplikationer, krampetrækninger, hallucination, nedsat nyrefunktion (inkl. forøgelse i specielle laboratorieprøver for nyrefunktion såsom urinstof og creatinin), nyresvigt

Der er desuden meget sjældent set følgende bivirkninger under behandling med andre quinolonantibiotika. Disse må også formodes at kunne forekomme under behandling med Avelox: Forbigående synstab, forhøjet natriumindhold i blodet, forhøjet calciumindhold i blodet, øget nedbrydning af røde blodlegemer, muskelreaktioner med beskadigelse af muskelceller, øget følsomhed af huden over for sollys og UV-lys.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted www.meldenbivirkning.dk

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Avelox efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Anvendes straks efter åbning og/eller fortynding

Dette præparat er kun til engangsbrug. Ikke anvendt opløsning skal kasseres. Ved kølige stuetemperaturer kan der forekomme bundfald, som vil genopløses ved stuetemperatur. Brug ikke Avelox, hvis De opdager synlige partikler i opløsningen, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Avelox indeholder

- Aktivt stof: moxifloxacin. Hver flaske pose indeholder 400 mg moxifloxacin (som hydrochlorid). 1 ml indeholder 1,6 mg moxifloxacin (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saltsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker..

Udseende og pakningstørrelse

Avelox-infusionsvæske, opløsning, er en klar, gullig opløsning til infusion.

Avelox er pakket i æsker indeholdende 250 ml flasker med en gummiprop. Glas flaskerne kan fås i pakker med 1 eller 5 flasker.

Avelox er pakket i æsker indeholdende 250 ml polyolefiner poser med polypropylen åbning forseglet med aluminiumsfoliedække. Pakninger med 5 og 12 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis markedsføres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Udfyldes nationalt]

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig:	Avelox
Belgien:	Avelox
Cypern:	Avelox
Tjekkiet:	Avelox
Danmark:	Avelox
Estland:	Avelox
Finland:	Avelox
Frankrig:	Izilox
Tyskland:	Avalox
Grækenland:	Avelox
Ungarn:	Avelox
Irland:	Avelox
Italien:	Avelox
Letland:	Avelox
Litauen:	Avelox
Luxemborg:	Avelox
Malta:	Avalox
Holland:	Avelox
Polen:	Avelox
Portugal:	Avelox
Slovakiet:	Avelox
Slovenien:	Avelox
Spanien:	Muzolil
Sverige:	Avelox
Storbritannien:	Avelox

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/YYYY}

[Udfyldes nationalt]

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Avelox kan administreres via et T-rør sammen med følgende opløsninger:

Vand til injektioner, natriumchlorid 0,9 %, natriumchlorid 1 molær, glucose 5 % / 10 % / 40 %, xylitol 20 %, Ringers opløsning, kombinerede natrium-lactatopløsninger (Hartmanns opløsning, Ringer-lactatopløsning).

Avelox-infusionsvæske, opløsning, må ikke infunderes sammen med andre lægemidler.

Følgende opløsninger er inkompatible med Avelox-infusionsvæske:

natriumchloridopløsninger 10 % og 20 %,
natriumhydrogencarbonatopløsninger 4,2 % og 8,4 %.