

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),  
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),  
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

| <b><u>Mitgliedstaat</u></b><br><b><u>EU/EWR</u></b> | <b><u>Inhaber der</u></b><br><b><u>Genehmigung für das</u></b><br><b><u>Inverkehrbringen</u></b> | <b><u>Antragsteller</u></b>                                                          | <b><u>Phantasiebezeichnung</u></b><br><b><u>Name</u></b> | <b><u>Stärke</u></b> | <b><u>Darreichungsform</u></b> | <b><u>Art der</u></b><br><b><u>Anwendung</u></b> | <b><u>Inhalt</u></b><br><b><u>(Konzentration)</u></b> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Österreich                                          | Bayer Austria GmbH<br>Herbststraße 6-10<br>1160 Wien<br>Österreich                               |                                                                                      | Avelox 400mg -<br>Infusionslösung                        | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Belgien                                             | Bayer SA-NV<br>Avenue Louise 143<br>Louizalaan<br>B-1050 Brussel<br>Belgien                      |                                                                                      | Avelox                                                   | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Zypern                                              |                                                                                                  | Bayer Hellas S.A.<br>Sorou 18-20<br>151 25 Marousi -<br>Athens<br>Griechenland       | Avelox                                                   | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Tschechische<br>Republik                            |                                                                                                  | Bayer HealthCare<br>AG<br>Kaiser Wilhelm<br>Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland | Avelox 400 mg/ 250 ml<br>infuzní roztok                  | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Dänemark                                            | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland                   |                                                                                      | Avelox                                                   | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Estland                                             | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland                   |                                                                                      | Avelox                                                   | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |
| Finnland                                            | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee                                                      |                                                                                      | Avelox                                                   | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung                    | 400 mg / 250 ml                                       |

| <u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u> | <u>Inhaber der<br/>Genehmigung für das<br/>Inverkehrbringen</u>             | <u>Antragsteller</u>                                                                 | <u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u>               | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der<br/>Anwendung</u>  | <u>Inhalt<br/>(Konzentration)</u> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                 | 51368 Leverkusen<br>Deutschland                                             |                                                                                      |                                                    |               |                         |                               |                                   |
| Frankreich                      |                                                                             | Bayer Santé<br>13, rue Jean Jaurès<br>92807 Puteaux<br>Cedex<br>Frankreich           | Izilox 400 mg / 250 ml,<br>solution pour perfusion | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Deutschland                     | Bayer Vital GmbH<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland |                                                                                      | Avalox 400 mg / 250 ml<br>Infusionslösung          | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Griechenland                    | Bayer Hellas S.A.<br>Sorou 18-20<br>151 25 Marousi - Athens<br>Griechenland |                                                                                      | Avelox                                             | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Ungarn                          | Bayer Hungária Kft<br>Alkotás ut.50<br>1123 Budapest<br>Ungarn              |                                                                                      | Avelox                                             | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Irland                          | Bayer Limited<br>The Atrium<br>Blackthorn Road,<br>Dublin 18<br>Irland      |                                                                                      | Avelox                                             | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Italien                         |                                                                             | Bayer HealthCare<br>AG<br>Kaiser Wilhelm<br>Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland | Avalox                                             | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Lettland                        | Bayer HealthCare AG                                                         |                                                                                      | Avelox                                             | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen              | 400 mg / 250 ml                   |

| <b><u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u></b> | <b><u>Inhaber der<br/>Genehmigung für das<br/>Inverkehrbringen</u></b>         | <b><u>Antragsteller</u></b>                                                          | <b><u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u></b>    | <b><u>Stärke</u></b> | <b><u>Darreichungsform</u></b> | <b><u>Art der<br/>Anwendung</u></b> | <b><u>Inhalt<br/>(Konzentration)</u></b> |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
|                                        | Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland                        |                                                                                      |                                                |                      |                                | Anwendung                           |                                          |
| Litauen                                | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland |                                                                                      | Avelox                                         | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |
| Luxemburg                              | Bayer SA-NV<br>Avenue Louise 143<br>Louizalaan<br>B-1050 Brussel<br>Belgien    |                                                                                      | Avelox                                         | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |
| Malta                                  | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland |                                                                                      | Avalox 400mg/250ml<br>Solution for Infusion    | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |
| Niederlande                            | Bayer BV<br>Energieweg 1<br>3641 RT Mijdrecht<br>Niederlande                   |                                                                                      | Avelox 400 mg/250 ml<br>oplossing voor infusie | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |
| Polen                                  |                                                                                | Bayer HealthCare<br>AG<br>Kaiser Wilhelm<br>Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland | Avelox                                         | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |
| Portugal                               |                                                                                | BayHealth -<br>Comercialização de<br>Produtos<br>Farmacêuticos<br>Unipessoal, Lda.   | Avelox                                         | 400 mg               | Infusionslösung                | Zur intravenösen<br>Anwendung       | 400 mg / 250 ml                          |

| <u>Mitgliedstaat<br/>EU/EWR</u> | <u>Inhaber der<br/>Genehmigung für das<br/>Inverkehrbringen</u>                | <u>Antragsteller</u>                                                                 | <u>Phantasiebezeichnung<br/>Name</u>                 | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der<br/>Anwendung</u>  | <u>Inhalt<br/>(Konzentration)</u> |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                 |                                                                                | Rua Quinta do<br>Pinheiro, 5<br>2794-003<br>Carnaxide<br>Portugal                    |                                                      |               |                         |                               |                                   |
| Slowakische<br>Republik         | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland |                                                                                      | AVELOX<br>400mg/250ml infúzny<br>roztok              | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Slowenien                       | BAYER d.o.o.<br>Bravničarjeva 13<br>1000 Ljubljana<br>Slowenien                |                                                                                      | Avelox 400 mg/250 ml<br>raztopina za<br>infundiranje | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Spanien                         |                                                                                | Bayer HealthCare<br>AG<br>Kaiser Wilhelm<br>Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland | Muzolil                                              | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |
| Schweden                        | Bayer HealthCare AG<br>Kaiser Wilhelm Allee<br>51368 Leverkusen<br>Deutschland |                                                                                      | Avelox                                               | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung | 400 mg / 250 ml                   |

| <u>Mitgliedstaat</u><br><u>EU/EWR</u> | <u>Inhaber der</u><br><u>Genehmigung für das</u><br><u>Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u>                                                                                         | <u>Phantasiebezeichnung</u><br><u>Name</u> | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u> | <u>Art der</u><br><u>Anwendung</u> | <u>Inhalt</u><br><u>(Konzentration)</u> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Vereinigtes<br>Königreich             |                                                                             | Bayer plc<br>Bayer House<br>Strawberry Hill<br>Newbury<br>Berkshire RG14<br>1JA<br>Vereinigtes<br>Königreich | Avelox                                     | 400 mg        | Infusionslösung         | Zur intravenösen<br>Anwendung      | 400 mg / 250 ml                         |

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN UND DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG  
DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER  
PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON AVALOX UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Moxifloxacinhydrochlorid ist ein synthetisches Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone. Der erste, 2002 eingereichte Antrag zu Moxifloxacin i.v. zur Behandlung der CAP (community acquired pneumonia – ambulant erworbenen Pneumonie) enthielt Daten von 550 mit Moxifloxacin behandelten Probanden aus zwei kontrollierten klinischen Studien; diese wurden später durch weitere 942 Probanden aus fünf zusätzlichen CAP-Studien ergänzt. Der klinische Entwicklungsplan für cSSSI umfasste zwei kontrollierte Studien, die auch die Basis für die Zulassung darstellten. Moxifloxacin i.v. wurde zur Behandlung der CAP im Rahmen eines Verfahrens der wechselseitigen Anerkennung in zwei aufeinander folgenden Folgeverfahren 2002 und 2004 zugelassen. Zur Behandlung der cSSSI (complicated skin and skin structure infections – komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen) wurde Moxifloxacin i.v. 2005 in allen Ländern zugelassen, die die intravenöse Zubereitung zuvor bereits zur Anwendung bei CAP zugelassen hatten. An Tag 60 des CMD(h)-Verfahrens konnte kein Konsens erzielt werden, so dass der Vorgang an den CHMP verwiesen wurde. Der wesentliche Einwand betraf die Notwendigkeit einschränkender Bedingungen für die Anwendung. Es wurde die Auffassung vertreten, dass die gleichen Einschränkungen für die Indikationen CAP und cSSSI gelten sollten, die der CHMP zuvor schon für Moxifloxacin p.o. zur Behandlung der CAP angenommen hatte. Da die intravenöse Anwendung von Moxifloxacin fast immer von einer oralen Behandlung gefolgt wird, sollten die Anwendungsbeschränkungen für Moxifloxacin p.o. auch aus der Fachinformation der intravenösen Zubereitung ersichtlich sein. Der CHMP verabschiedete eine Liste von Fragen, die der Antragsteller beantworten sollte.

#### Behandlung der cSSSI

Der Antragsteller diskutierte Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen/oralen Sequenzialanwendung von Moxifloxacin bei der Behandlung der cSSSI und gelangte zu dem Schluss, dass die Nichtunterlegenheit nachgewiesen worden sei und sich aus den klinischen Studien sowie den Sicherheitsdaten nach der Marktzulassung keine Hinweise auf ein höheres Morbiditätsrisiko (einschließlich kardialer und hepatischer Risiken) durch Moxifloxacin als durch andere Antibiotika ergäben. Der CHMP nahm die Antwort des Antragstellers zur Kenntnis; nach seiner Auffassung, zeigten die Daten jedoch, dass Moxifloxacin wahrscheinlich nicht ganz so gut ist wie die Vergleichstherapie. Dass das untere 95 %-KI in den Primäranalysen den Wert von –10 % erreichte oder überschritt, ist ein weiteres Argument dafür, dass Moxifloxacin i. v./p. o. insgesamt keine optimale Behandlung für die cSSSI darstellt. Bei der Aufschlüsselung der Ergebnisse nach dem Erreger ergaben sich keine alarmierenden Unterschiede zwischen den Behandlungen, jedoch Hinweise darauf, dass Moxifloxacin eventuell weniger wirksam gegen Anaerobier ist. Dies korreliert möglicherweise mit der unzuverlässigen Anaerobierwirksamkeit *in vitro*. Am wichtigsten jedoch: die Ansprechraten bei Staphylokokkeninfektionen waren zwischen den Behandlungen vergleichbar, ebenso wie die Ansprechraten bei den (in relativ geringer Zahl untersuchten) Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A. Insgesamt hält der CHMP die Daten zur Wirksamkeit von Moxifloxacin i. v./p. o. nicht für übermäßig beeindruckend, und diese Tatsache muss gegen das Sicherheitsprofil (wie unten diskutiert) abgewogen werden. Der CHMP vertritt die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Moxifloxacin i. v./p. o. bei der Behandlung der cSSSI nur dann positiv ist, wenn die Indikationsbereiche eingeschränkt werden.

Der Antragsteller präsentierte die Ergebnisse der zwei Studien und zog daraus den Schluss, dass das bakteriologische Ansprechen auf Moxifloxacin die Annahme eines klinischen Ansprechens unterstütze und dass die bakteriologischen Eradikationsraten unter Moxifloxacin gute Übereinstimmung zwischen den beiden Studien zeigten. Der CHMP hielt jedoch an seiner Auffassung fest und stellte fest, dass Moxifloxacin i. v./p. o. nach den klinischen und mikrobiologischen Ansprechraten zu urteilen nicht zu den optimalen Behandlungsregimes für cSSSI gehört.

Der Antragsteller diskutierte im Überblick die Sicherheit der i. v./p. o. Sequenzialanwendung von Moxifloxacin insgesamt sowie spezifisch bei den cSSSI. Er analysierte die Daten zur Inzidenz von



Leberereignissen in den klinischen Studien zur i. v./p. o. Sequenzialanwendung (insgesamt bzw. bei cSSSI) und stellte fest, dass es keine Unterschiede zwischen Moxifloxacin und den Vergleichspräparaten bezüglich der Gesamtinzidenz hepatischer Nebenwirkungen und unerwünschter Arzneimittelreaktionen gebe. Die kumulative Übersicht über die spontanen UAW-Meldungen zu schwerwiegenden „Leberstörungen mit möglichem Zusammenhang zum Arzneimittel“ unter ausschließlich intravenöser Therapie oder i.v./p.o. Sequenzialtherapie lässt vermuten, dass schwerwiegende Moxifloxacin-induzierte hepatische Ereignisse sehr selten, unvorhersehbar und idiosynkratisch sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Moxifloxacin i. v. unverändert ist. Der Antragsteller stellte eine Analyse der kardialen Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien zur i. v./p. o. Sequenzialanwendung (insgesamt und bei cSSSI) vor und gab eine Übersicht über die Inzidenz derjenigen unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse, die als Surrogatparameter für Arrhythmien Relevanz besitzen. Anschließend diskutierte er die kumulative Übersicht über die spontanen UAW-Meldungen zur „QT/QTc-Verlängerung“ und „Torsade de Pointes“ für die ausschließlich intravenöse Therapie sowie die i. v./p. o. Sequenzialtherapie. Der Antragsteller zog den Schluss, dass es keine Unterschiede zwischen Moxifloxacin und dem Vergleichspräparat in Bezug auf die Gesamtzahl und Häufigkeit von Meldungen zu möglicherweise arzneimittelbedingten Leberstörungen gab. Die Häufigkeiten der unerwünschten kardialen Ereignisse waren vergleichbar und die Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung sowie die Spontanmeldungen während der Nachzulassungsbeobachtung ergaben keinerlei Hinweise darauf, dass Moxifloxacin i. v./p. o. mit einem signifikant höheren Risiko für hepatische oder kardiale Nebenwirkungen verbunden ist als die Standardtherapie. Der Antragsteller akzeptierte die Beschränkung auf eine Zweitlinientherapie bei cSSSI und die Aufnahme eines Warnhinweises zu MRSA in Abschnitt 4.4. Der folgende Wortlaut wurde angenommen:

*„Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen, jedoch nur, wenn die Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet anzusehen sind (siehe Abschnitt 4.4).“*

### **Behandlung der CAP**

Der CHMP vertrat die Auffassung, dass die Anwendung von Moxifloxacin i.v. zur Behandlung der CAP durch denselben Wortlaut eingeschränkt werden sollte wie die Indikation cSSSI, und forderte den Antragsteller auf, diesen Punkt näher zu diskutieren. Der Antragsteller diskutierte eingehend die Vorteile von Moxifloxacin für die Behandlung der CAP in Fällen, in denen eine initiale i. v. Therapie erforderlich ist, und legte Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von Moxifloxacin i. v./p. o., zu hepatischen Nebenwirkungen bei i. v./p. o. Sequenzialtherapie und aus Studien zu kardialen Nebenwirkungen der i. v./p. o. Anwendung vor. Der Antragsteller zog den Schluss, dass Moxifloxacin erhöhte Wirksamkeit gegen Penicillin-/Makrolid-sensible und -resistente Stämme von *S. pneumoniae* besitzt, wirksam gegen die Erreger atypischer Pneumonien ist und konstant Wirksamkeit bei Krankenhauspatienten zeigte, die eine i.v. Initialtherapie benötigten. Der Antragsteller berief sich darüber hinaus auf zunehmende wissenschaftliche Daten, die zeigten, dass Moxifloxacin von allen derzeit in Europa für die Behandlung von Atemwegsinfektionen verfügbaren Fluorchinolonen das beste PK/PD-Profil zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen hat. Insgesamt wurden 6 Studien zur i. v./p. o. Therapie bei CAP vorgestellt. Das Daten-Pooling zwischen den Studien wurde jedoch als unangemessen angesehen, und insgesamt legten die Daten den Schluss nahe, dass Moxifloxacin möglicherweise nicht ganz so gut wie ein sehr gutes Vergleichsregime ist. Es gab zwar keinen eindeutigen Grund für eine Ablehnung der Indikation CAP, jedoch müssen nach Auffassung des CHMP die nicht unbedingt eindrucksvollen Daten gegen die Sicherheitsbedenken abgewogen werden. Der CHMP vertritt die Auffassung, dass bei der Bewertung des Gesamtnutzen-Risiko-Verhältnisses die Gesamtheit der Sicherheitsdaten zur Anwendung von Moxifloxacin (i. v., oral und i. v./p. o.) gemeinsam Berücksichtigung finden sollte und daher das für die orale Anwendung beschriebene Sicherheitsprofil auch für die intravenöse Anwendung gilt, wobei zu erwarten ist, dass die Risiken der systemischen Anwendung aufgrund der Unterschiede in Bezug auf die Pharmakokinetik sowie Patienten- und Infektionsmerkmale bei Patienten, die eine intravenöse Initialbehandlung benötigen, sogar noch erhöht sind. Nach Auffassung des CHMP zeigt sich bezüglich der Auswirkungen von Moxifloxacin auf das QTc-Intervall eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und QTc-Intervall. Aus den in den ersten beiden CAP-Studien erhobenen Daten geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit für

eine deutliche QTc-Verlängerung unter intravenöser Therapie erhöht war. Soweit in den CAP-Studien EKG-Daten verfügbar waren, zeigte die Analyse der QTc-Ausreißerwerte ein konstant erhöhtes Risiko unter Moxifloxacin. Eventuelle Begleiterkrankungen, z. B. in der Studie an älteren Patienten, änderten nichts an der Tatsache, dass die i.v. Anwendung ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu den Vergleichstherapien mit sich brachte. Der CHMP räumt ein, dass die QTc-Verlängerung durch ein Arzneimittel nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte kardiale Arzneimittelreaktionen (einschließlich Arrhythmien) gleichzusetzen ist. In den vom Antragsteller vorgelegten Daten zu UAW und kardialen Nebenwirkungen zeigten sich jedoch zwischen den beiden Behandlungsgruppen Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz der klinischen UE, die als Surrogat für eine QTc-Verlängerung betrachtet werden können, insofern als in der Moxifloxacin-Gruppe ventrikuläre Tachykardien und Herzstillstand mit höherer Inzidenz vorkamen. Darüber hinaus zeigen die Nachzulassungsdaten, dass doch auch relevante und schwerwiegende UAW im Zusammenhang mit einer QTc-Verlängerung auftraten. Die Nachzulassungsdaten zeigen, dass die Patienten Moxifloxacin trotz bestehender Kontraindikationen und ungeachtet der Warnhinweise in der Fachinformation erhalten hatten. Daher wird eine Verstärkung dieser Vorsichtsmaßnahmen in der Fachinformation wahrscheinlich keine wesentliche Verhaltensänderung bewirken. Aus der Tatsache, dass Moxifloxacin einem ausgeprägten Metabolismus unterliegt, ergaben sich Bedenken über das hepatotoxische Potenzial. Diesbezüglich sind die Spontanmeldungsdaten höher für die i.v./sequenzielle als für die orale Therapie. Das Argument des Antragstellers, dass dies durch die höhere Morbidität im i. v./p. o. therapierten Kollektiv im Vergleich zu den nur mit Moxifloxacin p.o. behandelten Patienten erklärlich ist, kann teilweise akzeptiert werden, jedoch können diese Daten auch ein echtes Mehrisiko für hepatotoxische Wirkungen der i. v.-Zubereitung anzeigen. Höhere Morbidität oder intensivere klinische Kontrollen können die erhöhten Raten hepatischer UAW im Zusammenhang mit Moxifloxacin i. v./p. o. teilweise erklären, aber es ist dennoch auch plausibel, dass das Risiko mit der höheren Bioverfügbarkeit der i.v. Zubereitung zusammenhängt. Die Daten zeigen, dass Moxifloxacin ein mindestens doppelt so hohes Risiko schwerer hepatotoxischer Wirkungen birgt wie die Vergleichspräparate, und nach Auffassung des CHMP ist die Konstanz dieser Risikoabschätzungen ein sicherer Hinweis darauf, dass tatsächlich ein erhöhtes Hepatotoxizitätsrisiko besteht. Dies ist wiederum ein Argument dafür, das Arzneimittel bei den vorgeschlagenen Indikationen erst in zweiter Linie einzusetzen. Zusammenfassend sind die Wirksamkeitsdaten für Moxifloxacin i. v./p. o. zur Behandlung der CAP und der cSSSI nach Auffassung des CHMP ausreichend, aber nicht überwältigend und legen den Schluss nahe, dass Moxifloxacin i. v./p. o. nicht zu den optimalen Therapien für diese beiden Indikationsbereiche gehört. Dem Argument, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten, die eine intravenöse Initialbehandlung benötigen, besser sei, kann der CHMP nicht beipflichten, da umgekehrt ja auch argumentiert werden kann, dass diese Patienten sogar ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen haben.

Der Antragsteller präsentierte anhand einer systematischen Literaturübersicht zusammenfassend die Beobachtungsdaten zur Sensibilität relevanter Bakterienarten gegenüber Moxifloxacin. Aus diesen Daten ergab sich kein neuer Rückgang der Moxifloxacin-Sensibilität und der Antragsteller zog daraus den Schluss, dass die Suszeptibilität der relevanten Arten in Abschnitt 5.1 der Fachinformation zutreffend wiedergegeben ist und keine signifikanten Trends oder Veränderungen bestehen. Der Antragsteller diskutierte daneben die Realisierbarkeit einer europaweiten Beobachtung und schlug vor, einen Jahresplan zur Erhebung von Daten zur Moxifloxacin-MHK in den europäischen Ländern einzuführen. Der CHMP hielt die Literaturübersichten weder für valide noch für hilfreich. Prospektive Erfassungsstudien müssten sehr sorgfältig geplant werden, damit die erhobenen Daten von Jahr zu Jahr mit einiger Sicherheit verglichen werden können. Der Vorschlag des Antragstellers würde diese Anforderungen nicht erfüllen. Sofern derartige Daten gebraucht würden, sollte der Antragsteller mit bereits bestehenden Projekten arbeiten, die ein angemessenes Design für die Erfassung verlässlicher prospektiver Daten aufweisen.

Der Antragsteller diskutierte die zahlreichen Faktoren, die das QT-Intervall beeinflussen können, und stellte fest, dass die Verlängerung der QTc-Zeit zwar gängigerweise als Surrogatparameter zur Erfassung des Risikos ventrikulärer Arrhythmien (z. B. Torsade de Pointes [TdP]) herangezogen wird, aber dennoch keine Einigkeit darüber besteht, welches Ausmaß einer QT-Verlängerung als klinisch

relevant anzusehen ist. Die Beziehung zwischen dem Moxifloxacin-Spiegel und der Veränderung des QTc-Intervalls wurde in den CAP- und cSSSI-Studien untersucht, und die Phase-III-Studien zeigten vergleichbare Resultate für Moxifloxacin und die Vergleichspräparate. In den klinischen Phase-III- und -IV-Studien war die Rate unerwünschter kardialer Wirkungen, arzneimittelbedingter unerwünschter kardialer Wirkungen und schwerer unerwünschter kardialer Wirkungen unter Moxifloxacin und dem Vergleichspräparat jeweils vergleichbar. Dies galt für die Gesamtinzidenzraten unter i. v./p. o. Therapie ebenso wie unter der initialen i.v. Therapie. Unter intravenöser Anwendung von Moxifloxacin war die Inzidenz von Ereignissen, die als Surrogat für QTc-bedingte Arrhythmien anzusehen sind, nicht erhöht. Der Antragsteller zog den Schluss, dass die unter Moxifloxacin beobachtete QTc-Verlängerung nicht zu einem gegenüber anderen Wirkstoffen erhöhten Risiko für das Auftreten klinischer kardialer Ereignisse (z. B. Arrhythmien) führt. Der Antragsteller schlug die Aufnahme eines Abschnitts zum QTc-Intervall in Abschnitt 4.4 sowie den folgenden hervorgehobenen Warnhinweis zu Beginn von Abschnitt 4.4 vor:

*Bei einigen Patienten zeigte sich unter Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Bei erhöhten Plasmakonzentrationen aufgrund rascher Infusion kann das Ausmaß der QT-Verlängerung zunehmen. Die Infusion sollte daher nicht schneller als über den empfohlenen Zeitraum von 60 Minuten vorgenommen und eine Dosis von einmal 400 mg pro Tag bei intravenöser Gabe nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.5).*

Nach Auffassung des Antragstellers enthält die Fachinformation des Antrags damit ausreichende Warnhinweise in Bezug auf die Risikopatientengruppen und die Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Gabe von Moxifloxacin i.v. zur Kenntnis genommen werden müssen. Für Abschnitt 5.2 der Fachinformation erklärte sich der Antragsteller bereit, die Kriterien für den CLSI-Agardiffusionstest und die MHK-Breakpoints für Aerobier zu streichen, wollte jedoch die CLSI-Empfehlungen für Anaerobier in der Fachinformation beibehalten, da vonseiten des EUCAST keine MHK-Breakpoints festgelegt wurden und der CLSI-Standard somit die einzige verfügbare Orientierung für den Arzt darstellt. Der CHMP erachtete den hervorgehobenen Warnhinweis für angemessen, war mit den Schlussfolgerungen des Antragstellers ansonsten aber nicht einverstanden. Der für Abschnitt 4.4 vorgeschlagene Text wurde gekürzt, um ihn verständlicher zu machen.

Da eine Reihe von Punkten noch nicht geklärt war, verabschiedete der CHMP eine Liste ausstehender Fragen, die vom Antragsteller beantwortet werden sollten. Der Antragsteller legte weitere Begründungen zur Rechtfertigung der Indikation CAP vor.

### **Wirksamkeit zur Behandlung der CAP**

Nach Auffassung des Antragstellers hatte sich Moxifloxacin i.v. in sechs kontrollierten Studien, in denen über 1 100 Patienten mit Moxifloxacin behandelt worden waren, als nicht unterlegen oder sogar überlegen erwiesen. Moxifloxacin zeigte Wirksamkeit gegen *S. pneumoniae* und die Erreger atypischer Pneumonien. Der Antragsteller diskutierte auch die vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ erhobenen Daten und erklärte schließlich, dass durch die überlegene Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Moxifloxacin die Selektion Chinolon-resistenter Isolate von *S. pneumoniae* vermieden werde. Der CHMP stellte fest, dass die im Voraus festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenzen zwar eingehalten worden waren, die Daten aber ansonsten zeigten, dass Moxifloxacin nicht ganz so gut war wie die besten verfügbaren Regimes. Darüber hinaus sind die vorgenommenen Vergleiche nicht als robust genug anzusehen und das Pooling der Daten ist nicht angemessen, da die Vergleichsregimes und behandelten Patientenkollektive sehr unterschiedlich waren. In Bezug auf die Erreger atypischer Pneumonien müssen die Daten mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Die Prävalenz resistenter Pneumokokken ist innerhalb der EU sehr unterschiedlich, was sich auch in den unterschiedlichen Therapieleitlinien widerspiegelt (z. B. Erfordernis für die hochdosierte Anwendung von Betalaktam-Antibiotika, für Kombinationstherapien oder für den Einsatz von Fluorchinolonen in einigen Regionen Europas). Es gibt keine klinischen Daten, die zeigen, dass Moxifloxacin wirksam gegen Pneumokokken ist, die aufgrund erworbener Resistenzen nicht mehr empfindlich gegen andere Fluorchinolone sind. Die Behauptung, dass Moxifloxacin besser sei als die Alternativen, wird weder durch die CAPNETZ-Daten noch durch die

Metaanalyse gestützt. Die Berechnung relativer Wahrscheinlichkeiten für die Selektion resistenter Stämme unter Levofloxacin und Moxifloxacin anhand der PK/PD ist wissenschaftlich plausibel, klinisch aber noch nicht umfassend validiert. Aufgrund der beschriebenen Tendenzen sind jahrelange Beobachtungen nötig, bevor eine eindeutige Beziehung zwischen der Anwendung eines dieser Fluorchinolone und den Resistenzmustern (einschließlich Mutationsmustern) hergestellt werden kann. Die vorgeschlagene eingeschränkte Indikation schließt die Anwendung von Moxifloxacin zur Initialbehandlung der CAP nicht aus, sofern diese im Einklang mit den lokalen/regionalen/nationalen Leitlinien steht. Der CHMP akzeptierte abschließend, dass Moxifloxacin zur Behandlung der CAP indiziert sein kann. Es sollte dabei jedoch nicht vergessen werden, dass hauptsächlich Arzneimittelsicherheit und Nutzen-Risiko Anlass für dieses Befassungsverfahren waren und die Schlussfolgerung, dass Moxifloxacin akzeptable Wirksamkeit besitzt, daher im entsprechenden Zusammenhang gesehen werden muss.

### **Sicherheit bei der Behandlung der CAP**

Der Antragsteller erklärte erneut, dass die beobachteten QTc-Veränderungen nicht mit einem erhöhten Risiko für klinische kardiale Ereignisse gleichzusetzen waren. Bei über 15 000 Patienten in den klinischen Studien und über 90 000 Patienten in den Nachzulassungsstudien wurden keine TdP gemeldet, und die Häufigkeit unter der Behandlung auftretender schwerwiegender kardialer Ereignisse war ähnlich wie unter den Vergleichspräparaten. Der Antragsteller präsentierte nochmals die Daten aus den gepoolten CAP-Studien und stellte fest, dass unerwünschte Ereignisse und Arzneimittelreaktionen bei den mit Moxifloxacin behandelten Patienten etwas seltener auftraten. Die toxikologischen Studien gaben keinen Hinweis darauf, dass die Leber herausragendes Zielorgan für Moxifloxacin ist, und es wurden keine konkreten Risikofaktoren für das Auftreten schwerwiegender hepatischer Ereignisse identifiziert. Der CHMP hielt an seiner bereits geäußerten Einstellung fest, da keine neuen Daten vorgelegt worden waren. Einfache Vergleiche zwischen Moxifloxacin und der Gesamtheit der Vergleichspräparate sind irreführend, da verschiedenste Vergleichsregimes eingesetzt wurden. Eine frühe Untersuchung der QTc-Veränderungen unter Moxifloxacin zeigte, dass bei gesunden Probanden eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und QTc-Intervall besteht und die QTc-Verlängerung bei gesunden älteren Probanden nach Moxifloxacin signifikant ausgeprägter als nach Placebo war. Unter Moxifloxacin i.v. war die Wahrscheinlichkeit für eine deutliche QTc-Verlängerung höher als unter Moxifloxacin p.o. In den Studien mit EKG-Daten zeigten die vorgelegten EKG-Daten und die Analyse der QTc-Ausreißerwerte ein konstant erhöhtes Risiko unter Moxifloxacin. Alle UE, die Ausdruck einer Arrhythmie sein können, müssen berücksichtigt werden, und daher wurden die Bedenken bezüglich der Hepatotoxizität noch einmal aufgegriffen. Im Hinblick auf Arzneimittelsicherheit und Nutzen-Risiko hielt der CHMP an seiner Auffassung fest, dass beide Indikationen für die intravenöse Anwendung von Moxifloxacin mit demselben Wortlaut eingeschränkt werden sollten wie die Indikation cSSSI.

Der Antragsteller nahm bei der CHMP-Sitzung im Mai 2009 an einer mündlichen Erklärung teil, bei der er die zuvor im Rahmen seiner schriftlichen Antworten vorgelegten Argumente und Daten noch einmal wiederholte. Der CHMP hielt an seiner bisherigen Auffassung fest. Darüber hinaus wurde vom Antragsteller die Verpflichtung zu einer Änderung der Fachinformation für Moxifloxacin-Tabletten gefordert, damit diese im Einklang mit der der intravenösen Zubereitung steht und klar wird, dass die Tabletten bei cSSSI und CAP jeglichen Schweregrades nur dann angewendet werden dürfen, wenn die intravenöse Therapie bereits eine so wesentliche Verbesserung des Zustands des Patienten bewirkt hat, dass die Umstellung auf eine orale Therapie angemessen ist. Der CHMP einigte sich auf den aufzunehmenden Wortlaut und teilte diesen dem Antragsteller mit.

Zusammenfassend vertritt der CHMP die Auffassung, dass die Wirksamkeit von Moxifloxacin in den beiden beantragten Indikationsbereichen nicht übermäßig eindrucksvoll ist. In mehreren Fällen war die Untergrenze des 95 %-KI um die Behandlungsunterschiede grenzwertig und es kam sogar vor, dass Moxifloxacin numerisch dem Vergleichspräparat deutlich unterlegen war. In den beantragten Indikationsbereichen ist von Moxifloxacin kein Vorteil gegenüber den zugelassenen Fluorchinolonen zu erwarten, außer gegenüber Ciprofloxacin bei der Behandlung der CAP (da Ciprofloxacin primär wenig wirksam gegen *S. pneumoniae* ist). Insbesondere gibt es keine klinischen Beweise für die Behauptung, dass Moxifloxacin klinisch gegen Keime wirksam bleiben könnte, die gegen andere

Fluorchinolone resistent geworden sind. Die Wirksamkeitsdaten sind zwar ausreichend, um die Indikation zur Anwendung bei CAP zu unterstützen, lassen jedoch vermuten, dass Moxifloxacin möglicherweise weniger gut ist als einige alternative Regimes.

### **BEGRÜNDUNG FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN UND DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In seiner Schlussfolgerung stellte der CHMP fest, dass die Anwendung von Moxifloxacin i.v. zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSTI) durch folgende Bedingungen eingeschränkt werden sollte:

*[Moxifloxacin] 400 mg Infusionslösung ist indiziert zur Behandlung von:*

- *ambulant erworbenen Pneumonien*
- *komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen*

*Moxifloxacin sollte nur dann angewendet werden, wenn die Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet anzusehen sind.*

*Die offiziellen Leitlinien zum angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.*

Nach Auffassung des CHMP ist die Wirksamkeit von Moxifloxacin in den beiden beantragten Indikationsbereichen adäquat.

Das Sicherheitsprofil der oralen Zubereitung von Moxifloxacin gilt auch für die intravenöse Zubereitung. Es bestehen besondere Bedenken in Bezug auf die Hepatotoxizität und unerwünschte Ereignisse aufgrund der Wirkung von Moxifloxacin auf die Herzreizleitung. Bei der intravenösen Anwendung sind diese Risiken möglicherweise sogar noch höher, da einerseits die Pharmakokinetik anders ist und andererseits Patienten mit schwereren CAP oder cSSSI wahrscheinlich eine ausgeprägtere Prädisposition für bestimmte unerwünschte Wirkungen haben.

Aufgrund dieser Überlegungen schloss sich der CHMP nicht der Aussage des Antragstellers an, dass durch Unterschiede beim Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen und intravenösen Anwendung eine uneingeschränkte Indikation zur Anwendung von Moxifloxacin i.v. für die Behandlung der CAP gerechtfertigt sei.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Wirksamkeit der intravenösen (und anschließenden oralen) Anwendung von Moxifloxacin für die Behandlung der CAP und cSSTI ist belegt. Das Sicherheitsprofil der intravenösen Anwendung von Moxifloxacin zur Behandlung von CAP und cSSTI gibt jedoch Anlass zu Bedenken, insbesondere im Hinblick auf die Hepatotoxizität und Auswirkungen auf die Herzreizleitung.
- (2) Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung von Moxifloxacin zur Behandlung dieser Infektionen wird nur dann als positiv angesehen, wenn die Anwendung von Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet anzusehen ist –

empfahl der CHMP die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Avalox und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I) mit der in Anhang III enthaltenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.

**ANHANG III**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**Anmerkung: Diese SPC, Etikettierung und Packungsbeilage ist die Version, die zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung gültig ist.**

**Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Behörden der Mitgliedsländer in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat die Produktinformation nach Bedarf aktualisieren. Daher bilden diese SPC, Etikettierung und Packungsbeilage nicht unbedingt den derzeitigen Text ab.**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Flasche oder 1 Beutel zu 250 ml enthalten 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).  
1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil: 250 ml der Infusionslösung enthalten 34 mmol Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung  
Klare, gelbe Lösung

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Avalox ist angezeigt zur Behandlung von:

- ambulant erworbener Pneumonie (CAP)
- komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (cSSSI)

Moxifloxacin sollte nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

400 mg Moxifloxacin, zur einmal täglichen Infusion.

Nach initial intravenöser Therapie kann, wenn klinisch indiziert, mit Moxifloxacin 400 mg Tabletten oral weiterbehandelt werden.

In klinischen Studien wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (CAP) oder 6 Tagen (cSSSI) auf eine orale Behandlung umgestellt. Die empfohlene Gesamtdauer für die intravenöse und orale Behandlung beträgt 7 - 14 Tage für CAP und 7 - 21 Tage für cSSSI.

#### Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Hämodialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich (für weitere Details siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.3).

#### Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit geringem Körpergewicht ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.



### Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung; **gleichmäßige Infusion über 60 Minuten** (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wenn erforderlich, kann die Infusionslösung über ein T-Stück zusammen mit kompatiblen Infusionslösungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase.
- Sehnenerkrankungen/-schäden infolge einer Chinolontherapie in der Anamnese.

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Moxifloxacin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet. Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kontraindiziert bei Patienten mit:

- angeborenen oder dokumentierten erworbenen QT-Intervallverlängerungen,
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie,
- klinisch relevanter Bradykardie,
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction,
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, sollte nicht erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin auch kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasen-Anstieg > 5fach des oberen Normwertes.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Plasmakonzentrationen infolge zu schneller intravenöser Infusion zunehmen. Daher sollte die Infusionsdauer, wie empfohlen, mindestens 60 Minuten betragen. Die einmal tägliche intravenöse Dosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden. Für weitere Hinweise siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.5.

- Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen oder Symptome einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden, unabhängig davon, ob ein EKG-Befund vorliegt oder nicht.  
Bei Patienten mit Prädisposition zu kardialen Arrhythmien (z. B. akuter Myokardischämie) sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden, da diese ein gesteigertes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand entwickeln können. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5.  
Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden. Siehe auch Abschnitt 4.5.  
Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche eine klinisch relevante Bradykardie verursachen können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden. Siehe auch Abschnitt 4.3.

- Frauen und ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Medikationen wie z. B. Moxifloxacin. Daher ist besondere Vorsicht erforderlich.
- Moxifloxacin Infusionslösung ist nur zur intravenösen Verabreichung vorgesehen. Eine intraarterielle Gabe ist zu vermeiden, da präklinische Studien bei dieser Applikationsart entzündliche Veränderungen des periarteriellen Gewebes gezeigt haben.
  - Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen wurden teilweise schon nach Erstanwendung für Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich bis zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln, auch bereits nach der Erstanwendung. In diesen Fällen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) einzuleiten.
  - Fälle fulminanter Hepatits, möglicherweise bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle), sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln. Die Leberfunktion sollte bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft werden.
  - Im Zusammenhang mit der Anwendung von Moxifloxacin wurden Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.
  - Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder bei denen die Krampfschwelle herabgesetzt ist.
  - Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium difficile*-assoziiierter Diarrhoe sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, beschrieben und können von einer leichten Diarrhoe bis zur tödlichen Kolitis reichen. Daher ist es wichtig, dies bei der Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhoe entwickeln. Wenn eine AAD oder AAC vermutet oder nachgewiesen ist, sollten die derzeitige Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abgebrochen und angemessene Therapiemaßnahmen unverzüglich ergriffen werden. Außerdem sollten geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle durchgeführt werden, um das Übertragungsrisiko zu mindern. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhoe entwickeln, kontraindiziert.
  - Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydration zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.
  - Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Symptome verschlimmern können.
  - Sehnenentzündungen und Rupturen können unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung sollten die Patienten daher die Einnahme von Moxifloxacin abbrechen und die betroffenen Gliedmaßen ruhigstellen.
  - Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher sollte Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.
  - Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren.
  - Chinolone können Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen. Moxifloxacin zeigte jedoch in Studien ein geringeres Risiko zur Auslösung von Photosensitivität. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin UV-Bestrahlung zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen.

- Die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Behandlung von schweren Verbrennungen, Faszitis, ausgedehnten Abszessen und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.
- Dieses Arzneimittel enthält 787 mg (ca. 34 mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten unter Natrium-armer Diät zu berücksichtigen.
- Eine Behandlung mit Moxifloxacin kann durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. führen.
- Moxifloxacin wird nicht für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlen. Wenn vermutet oder nachgewiesen ist, dass eine Infektion durch MRSA verursacht wird, sollte die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ein additiver Effekt von Moxifloxacin und anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln auf das QT-Intervall kann nicht ausgeschlossen werden. Dies könnte zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Moxifloxacin mit folgenden Arzneimittel kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern oder eine klinisch relevante Bradykardie verursachen können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden.

Nach wiederholter Gabe induziert Moxifloxacin eine ca. 30 %ige Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel von Digoxin; AUC und Troughspiegel (Talspiegel) bleiben jedoch unbeeinflusst. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Digoxin ist keine besondere Vorsichtsmaßnahme erforderlich.

Bei gleichzeitiger oraler Gabe von Moxifloxacin und Glibenclamid ist es in Studien bei Probanden mit Diabetes zu einer Erniedrigung der maximalen Plasmakonzentration von Glibenclamid um ca. 21 % gekommen. Die Kombination von Glibenclamid und Moxifloxacin könnte theoretisch zu einer leichten und vorübergehenden Hyperglykämie führen. Die beobachteten pharmakokinetischen Veränderungen führten jedoch nicht zu veränderten pharmakodynamischen Parametern (Blutglukose, Insulin). Daher wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin und Glibenclamid beobachtet.

##### INR-Veränderungen

In vielen Fällen wurde eine gesteigerte Wirkung von Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetracyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Ansteckungs- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig, abzuschätzen, ob die INR-Störungen (international normalised ratio) durch die Infektionskrankheit oder durch ihre Behandlung hervorgerufen werden. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsparameter. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen anzupassen.

Klinische Studien zeigten keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Moxifloxacin mit: Ranitidin, Probenecid, oralen Kontrazeptiva, Calciumpräparaten, parenteral verabreichtem Morphin, Theophyllin oder Itraconazol.

*In-vitro*-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom P-450-Enzymen stützen diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom P-450-Enzyme zu erwarten.

#### Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Moxifloxacin zeigt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, auch nicht mit Milchprodukten.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Moxifloxacin in der Schwangerschaft liegen keine Erkenntnisse vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Milch übergehen. Aufgrund fehlender Daten für den Menschen und des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren, ist das Stillen während der Moxifloxacin-Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, die Fähigkeit des Patienten, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von ZNS-Reaktionen (z. B. Benommenheit, siehe Abschnitt 4.8) oder plötzlicher und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien nach täglicher intravenöser oder oraler Anwendung von 400 mg Moxifloxacin beobachtet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Außer Übelkeit und Durchfall wurden alle Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit < 3 % beobachtet.

| <b>Systemorganklasse</b>                            | <b>Häufig</b><br>≥ 1/100 bis < 1/10                                                                   | <b>Gelegentlich</b><br>≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100                                                                                                                               | <b>Selten</b><br>≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000                                                                                                                                           | <b>Sehr selten</b><br>< 1/10.000                                                              |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                                                                                                       | Anämie<br>Leukopenie<br>Neutropenie<br>Thrombopenie<br>Thrombozythämie<br>Eosinophilie<br>verlängerte Prothrombinzeit/<br>INR-Anstieg                                         |                                                                                                                                                                                        | Anstieg des Prothrombinspiegels/<br>INR-Abfall                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                |                                                                                                       | allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                  | Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4)<br>allergisches Ödem/Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4) |                                                                                               |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |                                                                                                       | Hyperlipidämie                                                                                                                                                                | Hyperglykämie<br>Hyperurikämie                                                                                                                                                         |                                                                                               |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  |                                                                                                       | Angstzustände<br>psychomotorische Hyperaktivität/<br>Agitiertheit                                                                                                             | emotionale Labilität<br>Depression (in sehr seltenen Fällen<br>möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung)<br>Halluzination                                                           | Depersonalisation<br>psychotische Reaktionen<br>(möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung) |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               | Kopfschmerzen<br>Benommenheit                                                                         | Par- und Dysästhesie<br>Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen)<br>Verwirrtheit und Desorientiertheit<br>Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) | Hypästhesie<br>Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust)<br>anormale Träume<br>Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel)<br>Krämpfe inkl. | Hyperästhesie                                                                                 |

| <b>Systemorganklasse</b>                                          | <b>Häufig</b><br>≥ 1/100 bis < 1/10                                                                    | <b>Gelegentlich</b><br>≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100                                                                                       | <b>Selten</b><br>≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000                                                                                                                                     | <b>Sehr selten</b><br>< 1/10.000                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                                                                                        | Zittern<br>Schwindel<br>Schläfrigkeit                                                                                                 | Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4)<br>gestörte Aufmerksamkeit<br>Sprachstörungen<br>Amnesie                                                                                |                                                                                                                           |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          |                                                                                                        | Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)                       |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   |                                                                                                        |                                                                                                                                       | Tinnitus                                                                                                                                                                         |                                                                                                                           |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           | QT-Intervallverlängerung bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4) | QT-Intervallverlängerung (siehe Abschnitt 4.4)<br>Palpitationen<br>Tachykardie<br>Vorhofflimmern<br>Angina pectoris<br>Vasodilatation | ventrikuläre Tachyarrhythmien<br>Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)<br>Hypertonie<br>Hypotension                                                        | unspezifische Arrhythmien<br>Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)<br>Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                                                                                        | Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)                                                                                                |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Übelkeit<br>Erbrechen<br>gastrointestinale und abdominale Schmerzen<br>Durchfall                       | Anorexie<br>Verstopfung<br>Dyspepsie<br>Blähungen<br>Gastritis<br>Amylaseanstieg                                                      | Dysphagie<br>Stomatitis<br>Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4) |                                                                                                                           |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | Transaminasenanstieg                                                                                   | Leberfunktionsstörung (inkl. LDH-Anstieg)<br>Bilirubinanstieg<br>gamma-GT-Anstieg<br>Anstieg der alkalischen Phosphatase              | Ikterus<br>Hepatitis (überwiegend cholestatisch)                                                                                                                                 | fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4) |

| <b>Systemorganklasse</b>                                            | <b>Häufig</b><br>≥ 1/100 bis < 1/10 | <b>Gelegentlich</b><br>≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100                                                                                                                       | <b>Selten</b><br>≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000                                                                | <b>Sehr selten</b><br>< 1/10.000                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                                     | Pruritus<br>Rash<br>Urtikaria<br>Hauttrockenheit                                                                                                                      |                                                                                                             | bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)                 |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |                                     | Arthralgie<br>Myalgie                                                                                                                                                 | Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4)<br>Muskelkrämpfe<br>Muskelzucken                                           | Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4)<br>Arthritis<br>gesteigerte Muskelspannung<br>Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                     | Dehydration                                                                                                                                                           | Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg)<br>Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) |                                                                                                                                                             |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Reaktionen an der Einstichstelle    | allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit)<br>Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten)<br>Schwitzen<br>Phlebitis | Ödeme                                                                                                       |                                                                                                                                                             |

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind in der Untergruppe der parenteral behandelten Patienten (unabhängig von einer sich anschließenden oralen Behandlung) mit größerer Häufigkeit aufgetreten:

Häufig: Gamma-GT-Anstieg  
gelegentlich: Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypotension, Ödeme, Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4), Krämpfe inkl. Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Halluzination, Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: vorübergehender Verlust des Sehvermögens, Hybernatriämie, Hyperkalzämie, Hämolyse, Rhabdomyolyse, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Empfehlungen für spezifische Gegenmaßnahmen nach versehentlicher Überdosierung. Eine allgemeine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden. Bei oraler oder intravenöser Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin vermindert die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 % bzw. 20 %. Nach oraler Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Verhinderung überhöhter Plasmaspiegel sinnvoll sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotika, Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA14

#### Wirkungsmechanismus

Moxifloxacin hemmt bakterielle Typ II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden.

#### PK/PD-Verhältnis

Fluorchinolone töten Erreger konzentrationsabhängig ab. Pharmakodynamische Untersuchungen mit Fluorchinolonen in Infektionsmodellen am Tier und in Studien mit Menschen weisen darauf hin, dass das AUC<sub>24</sub>/MHK-Verhältnis der primäre, bestimmende Faktor für die Wirksamkeit ist.

#### Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Fluorchinolone kann durch Mutationen der DNS-Gyrase und der Topoisomerase IV entstehen. Andere Mechanismen sind Überexpression von Effluxpumpen, Impermeabilität und Protein-vermittelter Schutz der DNS-Gyrase. Kreuzresistenz zwischen Moxifloxacin und anderen Fluorchinolonen ist zu erwarten.

Die Wirksamkeit von Moxifloxacin wird durch Resistenzmechanismen, die für andere Antibiotikaklassen spezifisch sind, nicht beeinflusst.

#### Grenzwerte (Breakpoints)

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Moxifloxacin (31.01.2006):

| Spezies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | sensibel   | 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> Gruppen A, B, C, G                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l   |
| <i>H. influenzae</i> und <i>M. catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l   |
| Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l   |
| *Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies. Sie sind nur anwendbar auf Spezies, die keine Spezies-spezifischen Grenzwerte haben und sind nicht anwendbar auf Spezies, bei denen die Interpretationskriterien noch zu bestimmen sind (Gram-negative Anaerobier). |            |            |



### Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Häufigkeit der erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffes bei mindestens einigen Infektionen in Frage stellt.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>+</sup><br><i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B)<br><i>Streptococcus milleri</i> Gruppe* ( <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> und <i>S. intermedius</i> )<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A)                                      |
| <u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> * <sup>#</sup><br><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Anaerobe Mikroorganismen</u><br><i>Prevotella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Andere Mikroorganismen</u><br><i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i> *<br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> *                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> * <sup>#</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Proteus mirabilis</i> *                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Anaerobe Mikroorganismen</u><br><i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| *In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen.<br>†Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Fluorchinolon-resistent. Für Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> wurde eine Moxifloxacin-Resistenzrate > 50 % berichtet.<br>#ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen auch resistent gegenüber Fluorchinolonen. |

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption und Bioverfügbarkeit

Am Ende einer einmaligen 60minütigen intravenösen Infusion von 400 mg Moxifloxacin wurden Spitzenkonzentrationen von ca. 4,1 mg/l erreicht, was einem Anstieg um etwa 26 % gegenüber den Werten nach oraler Gabe (3,1 mg/l) entspricht. Nach intravenöser Verabreichung ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) mit ca. 39 mg·h/l nur geringfügig größer als nach oraler Gabe (35 mg·h/l). Dies stimmt überein mit der absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 91 %.

Bei intravenös mit Moxifloxacin behandelten Patienten ist eine alters- oder geschlechtsspezifische Dosisanpassung nicht erforderlich.

Nach Einzeldosen zwischen 50 und 1200 mg oral bzw. bis zu 600 mg intravenös und nach 10tägiger Gabe von bis zu 600 mg einmal täglich ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin linear.

#### Verteilung

Moxifloxacin wird schnell in den Extravasalraum verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vss) beträgt ca. 2 l/kg. *In-vitro*- und *ex-vivo*-Untersuchungen ergaben eine Proteinbindung von ca. 40 – 42 % unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Moxifloxacin wird hauptsächlich an Serumalbumin gebunden.

In der Bronchialschleimhaut und im epithalen Flüssigkeitsfilm wurden 2,2 h nach oraler Gabe maximale Konzentrationen von 5,4 mg/kg bzw. 20,7 mg/l (geometrischer Mittelwert) erreicht. Die entsprechende Maximalkonzentration in Alveolarmakrophagen betrug 56,7 mg/kg. Bei intravenöser Gabe wurde nach 10 h in der Hautblasenflüssigkeit eine Konzentration von 1,75 mg/l gemessen. In der interstitiellen Flüssigkeit wurde für die freie Konzentration ein vergleichbares Zeitprofil wie im Plasma beobachtet mit 1,0 mg/l (geometrischer Mittelwert) 1,8 h nach intravenöser Gabe.

#### Metabolismus

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal (etwa 40 %) und biliär (ca. 60 %) unverändert und in Form einer Sulfo-Verbindung (M1) und eines Glucuronids (M2) ausgeschieden. Die einzigen für den Menschen relevanten Metaboliten M1 und M2 sind mikrobiologisch inaktiv.

In klinischen Phase I- und *in-vitro*-Studien wurden keine stoffwechselrelevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen infolge Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom P-450-Enzymen beobachtet. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

#### Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von ca. 12 Stunden eliminiert. Die durchschnittliche scheinbare Gesamt-Körper-Clearance nach Gabe von 400 mg liegt im Bereich von 179 bis 246 ml/min. Nach intravenöser Infusion von 400 mg Moxifloxacin wurden im Urin etwa 22 % und in den Faeces etwa 26 % der Substanz unverändert wiedergefunden. Insgesamt etwa 98 % der verabreichten Dosis (unveränderter Wirkstoff und Metaboliten) werden nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin wiedergefunden. Die renale Clearance erreichte etwa 24 - 53 ml/min und lässt auf eine partielle tubuläre Reabsorption der Substanz in der Niere schließen. Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid veränderte die renale Clearance des Wirkstoffes nicht.

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Acylglucuronid des Moxifloxacins) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B) lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen über Veränderungen gegenüber Lebergesunden zu. Eingeschränkte Leberfunktion geht mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel des Metaboliten M1 einher. Die Spiegel des unveränderten Wirkstoffes bleiben vergleichbar mit denen bei gesunden Freiwilligen. Es gibt keine ausreichende Erfahrung über die klinische Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Konventionelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Moxifloxacin zeigten Hämato- und Hepatotoxizität in Nagern und Nicht-Nagern. Toxische Effekte auf das ZNS wurden bei Affen beobachtet. Diese Effekte wurden nach Gabe hoher Moxifloxacin-Dosen oder nach längerer Behandlung beobachtet.

Bei Hunden ergaben hohe orale Dosen ( $> 60 \text{ mg/kg}$ , die zu Plasmakonzentrationen  $\geq 20 \text{ mg/l}$  führten) Veränderungen im Elektretinogramm und in Einzelfällen eine Atrophie der Retina.

Nach intravenöser Gabe waren die Befunde für eine systemische Toxizität am stärksten ausgeprägt, wenn Moxifloxacin als Bolusinjektion ( $45 \text{ mg/kg}$ ) gegeben wurde. Bei Gabe von  $40 \text{ mg/kg}$  als langsame Infusion über 50 Minuten waren keine Effekte zu beobachten.

Eine intraarterielle Verabreichung sollte vermieden werden, da bei dieser Applikationsart entzündliche Veränderungen des periarteriellen Gewebes gefunden wurden.

Moxifloxacin war *in-vitro* in Bakterien und Säugerzellen genotoxisch. In *in-vivo*-Tests wurde trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen kein Hinweis auf Genotoxizität gefunden. In einem Initiations-Promotionsmodell an Ratten wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Moxifloxacin gefunden.

Nur bei hohen Konzentrationen zeigte Moxifloxacin in *in-vitro*-Untersuchungen kardiale, elektrophysiologische Effekte, die eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken können.

Bei intravenöser Verabreichung ( $30 \text{ mg/kg}$  über 15, 30 oder 60 Minuten) war bei Hunden das Ausmaß der QT-Verlängerung deutlich abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit, d. h. je kürzer die Infusionsdauer, desto stärker wurde das QT-Intervall verlängert. Die Infusion von  $30 \text{ mg/kg}$  über 60 Minuten bewirkte keine QT-Verlängerung.

Reproduktionsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen weisen darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p.o. und i.v.) und Affen (p.o.) zeigten keinen Anhaltspunkt für Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei Kaninchenfeten wurden etwas häufiger Wirbel- und Rippenmissbildungen beobachtet, allerdings nur bei deutlich maternal toxischer Dosis ( $20 \text{ mg/kg}$  i.v.). Bei Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich gab es bei Affen und Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Aborten.

Von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, ist bekannt, dass sie Schädigungen im Knorpel der großen Gelenke bei juvenilen Tieren verursachen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Moxifloxacin Infusionslösung:

Natriumchlorid 10 % und 20 %,  
Natriumhydrogencarbonat 4,2 % und 8,4 %

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Polyolefinbeutel: 3 Jahre  
Glasflasche: 5 Jahre

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung angewendet werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyolefinbeutel mit Polypropylen-Port in einem Aluminiumbeutel. Es sind 250 ml-Packungen in Umkartons mit 5 und 12 Beuteln erhältlich.

Farblose Glasflaschen (Typ 2) mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen. Die 250 ml Flasche ist in Packungen mit 1 und 5 Flaschen erhältlich.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Moxifloxacin Infusionslösung nachgewiesen:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 1 molar, Glucose 5 %/10 %/40 %, Xylitol 20 %, Ringerlösung, Ringerlaktatlösung, Hartmannlösung. Moxifloxacin Infusionslösung sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Lösungen, die sichtbare Partikel oder Trübungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Bei niedrigen Lagertemperaturen kann es zu einer Ausfällung kommen, die sich bei Raumtemperatur wieder auflöst. Daher wird empfohlen, die Infusionslösung nicht im Kühlschrank zu lagern.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

### **10. STAND DER INFORMATION**

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

### UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG UND ETIKETT - GLASFLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
Moxifloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche zu 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).  
1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.  
Natriumgehalt: 34 mmol / 250 ml

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Flasche mit 250 ml Infusionslösung  
Teil einer Mehrstückpackung

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.  
**Gleichmäßige Infusion über 60 Minuten.**  
Packungsbeilage beachten.  
Nur für den einmaligen Gebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung anwenden.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE</b> |
|---------------------------------------|

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR MEHRSTÜCKPACKUNG - GLASFLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
Moxifloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche zu 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).  
1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.  
Natriumgehalt: 34 mmol / 250 ml

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Flaschen mit 250 ml Infusionslösung  
Mehrstückpackung

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.  
**Gleichmäßige Infusion über 60 Minuten.**  
Packungsbeilage beachten.  
Nur für den einmaligen Gebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung anwenden.



|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE</b> |
|---------------------------------------|

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

### OVERWRAP UND BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
Moxifloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Beutel zu 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).  
1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.  
Natriumgehalt: 34 mmol / 250 ml

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Beutel mit 250 ml Infusionslösung

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.  
**Gleichmäßige Infusion über 60 Minuten.**  
Packungsbeilage beachten.  
Nur für den einmaligen Gebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung anwenden.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE</b> |
|---------------------------------------|

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR OVERWRAP - BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
Moxifloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Beutel zu 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).  
1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.  
Natriumgehalt: 34 mmol / 250 ml

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Beutel mit 250 ml Infusionslösung  
12 Beutel mit 250 ml Infusionslösung

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.  
**Gleichmäßige Infusion über 60 Minuten.**  
Packungsbeilage beachten.  
Nur für den einmaligen Gebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung anwenden.

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE</b> |
|---------------------------------------|

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

|                                |
|--------------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b> |
|--------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

[ist national auszufüllen]

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

## **PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **Avalox und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Annex I) 400 mg / 250 ml Infusionslösung**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Wirkstoff: Moxifloxacin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

[ist national auszufüllen]

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Avalox und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Avalox beachten?
3. Wie ist Avalox anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Avalox aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST AVALOX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Avalox enthält den Wirkstoff Moxifloxacin, der zu der Gruppe der Fluorchinolone gehört. Bakterielle Krankheitserreger werden durch Avalox abgetötet, sofern sie gegen Moxifloxacin empfindlich sind.

Avalox wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen:

- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Lungenentzündung (Pneumonie)
- Haut- und Weichgewebeanfektionen

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON AVALOX BEACHTEN?**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie unsicher sind, ob Sie zu einer der unten aufgeführten Patientengruppen gehören.

**Avalox darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6. *Weitere Informationen*) von Avalox sind,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen,
- bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase,
- wenn bei Ihnen bereits früher im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Chinolonen Sehenerkrankungen/-schäden aufgetreten sind (siehe auch Abschnitte *Besondere Vorsicht ...* und 4. *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*),
- wenn bei Ihnen bestimmte angeborene oder dokumentierte erworbene Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG, elektrische Aufzeichnung der Herzaktivität) bekannt sind,

- wenn Ihr Salzhaushalt gestört ist, insbesondere wenn der Kaliumspiegel im Blut erniedrigt ist (Hypokaliämie) und derzeit durch eine Behandlung nicht korrigiert ist,
- wenn Ihr Herzschlag verlangsamt ist (Bradykardie),
- wenn bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz),
- wenn Sie in der Vergangenheit bereits einmal eine Herzrhythmusstörung hatten (Arrhythmien),
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu bestimmten Abweichungen im EKG führen (siehe auch Abschnitt *Bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln*),
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden oder bei Ihnen ein Leberenzymanstieg (Transaminasen) von mehr als dem 5fachen des oberen Normwertes vorliegt.

## **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Avalox ist erforderlich**

### **Bevor Sie Avalox erstmalig anwenden**

- Avalox kann vorübergehend eine bestimmte Veränderung des EKGs verursachen, die sehr selten zu einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung führen kann. Wenn Sie eine Frau oder ein älterer Patient sind, sind Sie möglicherweise empfindlicher für EKG-Veränderungen. Wenn die Durchblutung Ihres Herzmuskels beeinträchtigt ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie Avalox anwenden, da dies das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.
- Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die Ihren Kaliumspiegel im Blut erniedrigen können, sprechen Sie bitte vor der Anwendung von Avalox mit Ihrem Arzt, weil dies das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.
- Falls Sie während der Behandlung Herzklopfen oder Herzrhythmusstörungen bemerken, beenden Sie die Anwendung von Avalox und informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.
- Wenn Sie an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sprechen Sie bitte vor der Anwendung von Avalox mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie an Myasthenia gravis leiden, kann die Anwendung von Avalox die Symptome Ihrer Erkrankung verschlimmern. Wenn Sie das Gefühl haben, dass das bei Ihnen zutrifft, sprechen Sie bitte sofort mit Ihrem Arzt.
- Wenn in Ihrer Familie oder bei Ihnen ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (eine seltene angeborene oder erworbene Stoffwechselstörung) festgestellt wurde, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob Avalox für Sie geeignet ist.

### **Wenn Sie Avalox bereits anwenden**

- Die Möglichkeit des Auftretens von Herzrhythmusstörungen kann mit der Dosis und der intravenösen Infusionsgeschwindigkeit zunehmen.
- Avalox sollte nur intravenös (in die Vene) und nicht intraarteriell (in die Arterie) verabreicht werden.
- In seltenen Fällen kann schon bei der ersten Anwendung eine schwere, plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion/Schock) auftreten. Wenn Sie ein Gefühl der Enge in der Brust entwickeln, sich schwindlig, unwohl oder schwach fühlen, können dies Anzeichen für eine solche Überempfindlichkeitsreaktion sein. In diesem Fall darf Avalox Infusionslösung nicht mehr angewendet werden.
- Avalox kann eine sehr schnell verlaufende und schwere Leberentzündung bis hin zum lebensbedrohlichem Leberversagen verursachen (einschließlich Todesfälle, siehe Abschnitt 4. *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*). Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Behandlung fortsetzen, wenn Sie sich plötzlich unwohl fühlen oder Gelbfärbung Ihrer Augen, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz, erhöhte Blutungsneigung oder Verwirrtheit oder gestörte Wachsamkeit bemerken.
- Wenn Sie eine Hautreaktion oder Blasenbildung und/oder „Pellen“ der Haut und/oder Schleimhautreaktionen bemerken (siehe Abschnitt 4. *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*), sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt bevor Sie die Behandlung fortsetzen.
- Während oder nach der Anwendung von Antibiotika, einschließlich Avalox, können Durchfälle auftreten. Bei schweren oder anhaltenden Durchfällen, oder wenn Sie Blut oder Schleim im Stuhl bemerken, müssen Sie Avalox sofort absetzen und Ihren Arzt aufsuchen. Ist dies der Fall, dürfen Sie Arzneimittel, die die Darmbewegung verlangsamen oder hemmen, nicht einnehmen.



- Ältere Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden, sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, da eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr zu Austrocknung und damit zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.
- Avalox kann gelegentlich Schmerzen und Entzündungen der Sehnen verursachen, insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Kortikosteroide enthalten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung müssen Sie die Anwendung von Avalox abbrechen, die betroffenen Gliedmaßen ruhig stellen und unverzüglich mit Ihrem Arzt über die weitere Behandlung sprechen.
- Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder der Augen während der Behandlung mit Avalox wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Augenarzt.
- Chinolone können bewirken, dass Ihre Haut empfindlicher gegenüber Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung reagiert. Daher sollten Sie während der Behandlung mit Avalox UV-Bestrahlung (Höhensonne, Solarium) meiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht aussetzen.
- Die Erfahrung in der sequenziellen (intravenösen, gefolgt von der oralen) Behandlung der außerhalb des Krankenhauses erworbenen Lungenentzündung (Pneumonie) ist begrenzt.
- Die Wirksamkeit von Avalox bei der Behandlung von schweren Verbrennungen, Entzündungen des tiefliegenden Bindegewebes (Fasziitis), ausgedehnten eitrigen Geschwüren (Abszessen) und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis (Knochenmarksentzündungen) ist nicht erwiesen.

### **Bei Anwendung von Avalox mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie neben Avalox noch andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Vor der Anwendung von Avalox beachten Sie bitte Folgendes:

- Wenn Sie während der Behandlung mit Avalox gleichzeitig andere Arzneimittel, die auf Ihr Herz wirken, einnehmen, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass sich Ihr Herzschlag verändert. Daher dürfen Sie die folgenden Arzneimittel während der Behandlung mit Avalox nicht einnehmen: Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antiinfektiva (Sparfloxacin, intravenös verabreichtes Erythromycin, Pentamidin, Malaria-mittel, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) und andere Arzneimittel (Cisaprid, intravenös gegebenes Vincamin, Bepiridil, Diphemanil).
- Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Sie gleichzeitig mit Avalox andere Arzneimittel einnehmen, die Ihren Kaliumspiegel im Blut erniedrigen oder Ihren Herzschlag verlangsamen, da dieses das Risiko für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.
- Wenn Sie gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Warfarin) einnehmen könnte es für Ihren Arzt notwendig sein, Ihre Blutgerinnungswerte zu kontrollieren.

### **Bei Anwendung von Avalox zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Wirkung von Avalox wird durch Nahrungsmittel einschließlich Milchprodukte nicht beeinflusst.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Avalox darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Falls Sie sich nach der Anwendung von Avalox benommen fühlen oder kurz bewusstlos werden, nehmen Sie bitte nicht aktiv am Straßenverkehr teil oder bedienen Maschinen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Avalox**

1 Flasche 1 Beutel Avalox enthält 787 mg (ca. 34 mmol) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit.

### 3. WIE IST AVALOX ANZUWENDEN?

Avalox wird immer von einem Arzt oder medizinischen Fachpersonal angewendet.

Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1 Flasche **1 Beutel** 1 mal täglich.

Avalox ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Ihr Arzt muss gewährleisten, dass Ihnen die Infusionslösung gleichmäßig über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

Bei älteren Patienten, Patienten mit geringem Körpergewicht und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Die Dauer der Anwendung bestimmt Ihr behandelnder Arzt. In einigen Fällen wird Ihr Arzt die Behandlung mit Avalox Infusionslösung beginnen und mit Avalox Tabletten fortsetzen. Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Art der Erkrankung und wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt:

- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Lungenentzündung (Pneumonie) 7 - 14 Tage  
Die meisten Pneumonie-Patienten wurden innerhalb von 4 Tagen auf die orale Behandlung mit Avalox Filmtabletten umgestellt.

- Haut- und Weichgewebeeinfektionen 7 - 21 Tage  
Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen wurden durchschnittlich 6 Tage mit der Infusion behandelt. Die Gesamtbehandlungsdauer (Infusion gefolgt von der Tablette) betrug durchschnittlich 13 Tage.

Bitte beenden Sie die Behandlung mit Avalox nicht vorzeitig, auch wenn Sie beginnen, sich besser zu fühlen. Wenn Sie zu früh mit der Behandlung aufhören, ist die Infektion womöglich noch nicht vollständig ausgeheilt, so dass die Infektion wieder aufflammen oder sich Ihr Zustand verschlechtern kann. Außerdem können Sie so die Entwicklung einer bakteriellen Resistenz gegen das Arzneimittel fördern.

Die empfohlene Dosierung und Behandlungsdauer sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 2. *Was müssen Sie vor der Anwendung ...* und *Besondere Vorsicht bei der Anwendung ...*).

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Avalox erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie besorgt sind, dass Sie zuviel von Avalox erhalten haben, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt.

#### **Wenn die Anwendung von Avalox vergessen wurde**

Wenn Sie besorgt sind, dass eine Anwendung von Avalox vergessen wurde, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Avalox vorzeitig beenden**

Wenn Sie die Behandlung mit Avalox abbrechen, ist die Infektion womöglich noch nicht vollständig ausgeheilt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Avalox Infusionslösung oder Avalox Tabletten vorzeitig beenden wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Avalox Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Avalox beobachtet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

|                |                                                                  |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig:   | mehr als 1 Behandler von 10                                      |
| Häufig:        | 1 bis 10 Behandelte von 100                                      |
| Gelegentlich:  | 1 bis 10 Behandelte von 1.000                                    |
| Selten:        | 1 bis 10 Behandelte von 10.000                                   |
| Sehr selten:   | weniger als 1 Behandler von 10.000                               |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

##### **Infektionen**

|         |                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Häufig: | durch resistente Bakterien oder Pilze hervorgerufene Infektionen z. B. Mundsoor und Pilzerkrankungen der Scheide (Candida) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

##### **Blut- und Lymphsystem**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich: | Blutarmut, Verminderung weißer Blutkörperchen (Leukozyten, Neutrophile), Verminderung oder Vermehrung von Blutplättchen, Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophile), verminderte Blutgerinnung/Anstieg des INR (bestimmte Werte als Maß für die Blutgerinnung) |
| Sehr selten:  | erhöhter Spiegel eines bestimmten Blutgerinnungsfaktors (Prothrombin)/Verminderung des INR (bestimmte Werte als Maß für die Blutgerinnung)                                                                                                                                    |

##### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich: | allergische Reaktionen                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Selten:       | schwere, plötzliche allergische Reaktionen einschließlich eines sehr seltenen lebensbedrohlichen Schocks (Zeichen eines Schocks sind z. B. kalter Schweiß, Blutdruckabfall, Pulsjagen), Schwellungen als Folge einer allergischen Reaktion (einschließlich des Kehlkopfes, möglicherweise lebensbedrohlich; allergische Ödeme) |

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

|               |                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------|
| Gelegentlich: | erhöhter Blutfettspiegel                              |
| Selten:       | erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel |

##### **Psychiatrische Störungen**

|               |                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich: | Angstzustände, psychomotorische Überaktivität/Unruhe                                            |
| Selten:       | Gemütsschwankungen, Depressionen (sehr selten bis hin zur Selbstgefährdung), Halluzination      |
| Sehr selten:  | Störung des Ich-Erlebens, psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung) |

##### **Nervensystem**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Häufig:       | Kopfschmerz, Benommenheit                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Gelegentlich: | Hautkribbeln, veränderte Schmerzempfindlichkeit, Geschmacksstörungen (in seltenen Fällen bis zum Geschmacksverlust), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (überwiegend Schlaflosigkeit), Zittern, Schwindel, Schläfrigkeit                                                                       |
| Selten:       | Überempfindlichkeit für Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreize, Geruchsstörungen (bis zum Geruchsverlust), anormale Träume, Koordinationsstörung (einschließlich Gangunsicherheit, insbesondere durch Benommenheit oder Schwindel), Krampfanfälle, gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörung, Gedächtnisschwund |

Sehr selten:           Berührungsempfindlichkeit

### **Auge**

Gelegentlich:       Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen und verschwommenem Sehen  
(insbesondere im Verlauf von Reaktionen des zentralen Nervensystems)

### **Ohr**

Selten:               Ohrgeräusche (Tinnitus)

### **Herz-Kreislauf-System**

Häufig:              bestimmte EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls) bei Patienten  
mit gleichzeitig bestehenden erniedrigtem Kaliumspiegel

Gelegentlich:       bestimmte EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls), Herzklopfen,  
Herzjagen, Vorhofflimmern, Angina pectoris, Blutgefäßerweiterung

Selten:               bestimmte Herzrhythmusstörung (ventrikuläre Tachyarrhythmien),  
Bewusstlosigkeit, Bluthochdruck, niedriger Blutdruck

Sehr selten:         Herzrhythmusstörungen, Torsade de pointes (bestimmte Herzrhythmusstörung),  
Herzstillstand (siehe Abschnitt 2. *WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG...*)

### **Atemwege**

Gelegentlich:       Atemnot einschließlich asthmatischer Zustände

### **Magen-Darm-Trakt**

Häufig:              Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Bauchschmerzen, Durchfall

Gelegentlich:       Appetitlosigkeit, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen, Magen-Darm-  
Entzündungen, Anstieg eines bestimmten Verdauungsenzyms im Blut (Amylase)

Selten:               Schluckbeschwerden, Mundschleimhautentzündung, sehr schwerer Durchfall mit  
Blut und/oder Schleim (Antibiotika-assoziierte Kolitis inkl. pseudomembranöser  
Kolitis), in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen

### **Leber**

Häufig:              Anstieg bestimmter Leberenzyme im Blut (Transaminasen)

Gelegentlich:       Leberfunktionsstörung (einschließlich Anstieg eines bestimmten Leberenzym  
(LDH)), Anstieg des Gallenfarbstoffes Bilirubin im Blut, Anstieg bestimmter  
Leberenzyme im Blut (Gamma-GT und alkalische Phosphatase)

Selten:               Gelbsucht, Leberentzündung

Sehr selten:         Heftige und schnell verlaufende Leberentzündung bis hin zum lebensbedrohlichen  
Leberversagen (einschließlich Todesfälle)

### **Haut**

Gelegentlich:       Juckreiz, Hautausschlag, Nesselsucht, Hauttrockenheit

Sehr selten:         schwere, fieberhaft verlaufende Hautausschläge mit Blasenbildung und ggf. mit  
Schleimhautbeteiligung, möglicherweise lebensbedrohlich (Stevens-Johnson-  
Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse)

### **Bewegungsapparat**

Gelegentlich:       Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

Selten:               Sehnenentzündung (Tendinitis), Muskelkrämpfe, Muskelzucken

Sehr selten:         Sehnenrisse, Gelenkentzündung, gesteigerte Muskelspannung, Verschlimmerung  
der Symptome einer Myasthenia gravis

### **Niere**

Gelegentlich:       Austrocknung

Selten:               Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Anstieg von Harnstoff und Kreatinin),  
Nierenversagen

### **Allgemeine Nebenwirkungen**

- Gelegentlich: allgemeines Unwohlsein (überwiegend Schwächegefühl oder Müdigkeit), Schmerzzustände (insbesondere in Rücken, Brust, Becken und in den Extremitäten), Schwitzen
- Selten: Anschwellen von Händen, Füßen, Knöchel, Lippen, Mund und Hals (Ödeme)

### **Injektionseinstichstelle**

- Häufig: Reaktionen an der Injektions- und Infusionseinstichstelle
- Gelegentlich: Venenentzündung

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind bei intravenös behandelten Patienten mit größerer Häufigkeit aufgetreten:

- Häufig: Anstieg eines bestimmten Leberenzym im Blut (Gamma-GT)
- Gelegentlich: bestimmte Herzrhythmusstörung (ventrikuläre Tachyarrhythmien), Bluthochdruck, Anschwellen von Händen, Füßen, Knöchel, Lippen, Mund und Hals (Ödeme), sehr schwerer Durchfall mit Blut und/oder Schleim (Antibiotika-assoziierte Kolitis inkl. pseudomembranöser Kolitis), in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, Krampfanfälle, Halluzination, Nierenfunktionsstörungen (einschließlich Anstieg von Harnstoff und Kreatinin), Nierenversagen

Bei der Behandlung mit anderen Chinolonen wurden darüber hinaus sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei der Anwendung von Avalox auftreten können: Vorübergehender Verlust des Sehvermögens, erhöhter Natriumspiegel, erhöhter Kalziumspiegel, Abbau roter Blutkörperchen, Muskelreaktionen mit Schädigung der Muskelzellen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker vor der nächsten Anwendung, wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST AVALOX AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett **Beuteletikett** angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Unmittelbar nach Anbruch und/oder Verdünnung anwenden.

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

Bei niedrigen Lagertemperaturen kann es zu einer Ausfällung kommen, die sich bei Raumtemperatur wieder auflöst.

Lösungen, die sichtbare Partikel oder Trübungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Avalox enthält

- Der Wirkstoff ist Moxifloxacin. Jede Flasche Jeder Beutel enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid). 1 ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Avalox aussieht und Inhalt der Packung

Avalox ist eine klare gelbe Infusionslösung.

Avalox ist in einer 250 ml-Glasflasche mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen in einem Umkarton verpackt. Es sind Packungen mit 1 und 5 Flaschen erhältlich.

Avalox ist in einem 250 ml-Polyolefinbeutel mit Polypropylen-Port in einem Aluminiumbeutel in einem Umkarton verpackt. Es sind Packungen mit 5 und 12 Beuteln erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Österreich:             | Avelox  |
| Belgien:                | Avelox  |
| Zypern:                 | Avelox  |
| Tschechien:             | Avelox  |
| Dänemark:               | Avelox  |
| Estland:                | Avelox  |
| Finnland:               | Avelox  |
| Frankreich:             | Izilox  |
| Deutschland:            | Avalox  |
| Griechenland:           | Avelox  |
| Ungarn:                 | Avelox  |
| Irland:                 | Avelox  |
| Italien:                | Avalox  |
| Lettland:               | Avelox  |
| Litauen:                | Avelox  |
| Luxemburg:              | Avelox  |
| Malta:                  | Avalox  |
| Niederlande:            | Avelox  |
| Polen:                  | Avelox  |
| Portugal:               | Avelox  |
| Slowakei:               | Avelox  |
| Slowenien:              | Avelox  |
| Spanien:                | Muzolil |
| Schweden:               | Avelox  |
| Vereinigtes Königreich: | Avelox  |

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }.**

[ist national auszufüllen]

-----  
Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Avalox kann über ein T-Stück zusammen mit folgenden, kompatiblen Infusionslösungen verabreicht werden:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 1 molar, Glucose 5 % / 10 % / 40 %, Xylitol 20 %, Ringerlösung, Hartmannlösung, Ringerlaktatlösung.

Avalox darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Avalox:

Natriumchlorid 10 % und 20 %, Natriumhydrogencarbonat 4,2 % und 8,4 %.