

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Kabi 400 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Flasche oder jeder Beutel zu 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin als Moxifloxacinhydrochlorid.

Jeder ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Moxifloxacinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

250 ml der Infusionslösung enthalten 54,4 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, gelbe Lösung

Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 5,0 und 6,0.

Osmolalität der Lösung: 260–330 mosm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Moxifloxacin Kabi ist angezeigt zur Behandlung von:

- ambulant erworbener Pneumonie (CAP)
- komplizierten Haut- und Weichgewebefektionen (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 und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis ist 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 niedrigem Körpergewicht ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert.

Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

Art der Anwendung

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

Wenn medizinisch 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- Sehnerkrankungen/-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-Verlängerung beobachtet.

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin deshalb kontraindiziert bei Patienten mit:

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

Moxifloxacin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Moxifloxacin Kabi sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorochinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Moxifloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmög-

lichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/ -insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen – sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/ -insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich – für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom) oder zusätzlich – für Herzklappenregurgitation/ -insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis) angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Vor allem bei leichten Infektionen ist der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung gegenüber den möglichen Risiken (Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) abzuwägen.

Verlängerung des QTc-Intervalls und möglicherweise mit einer QTc-Verlängerung im Zusammenhang stehende klinische Gegebenheiten

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Plasmakonzentrationen infolge von schneller intravenöser Infusion zunehmen. Da-

her 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 4.3).

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.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Moxifloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen
Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen nach Erstanwendung wurden für Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich bis zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln, auch bereits nach der Erstanwendung. In Fällen klinischer Manifestationen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) einzuleiten.

Schwere Lebererkrankungen

Fälle fulminanter Hepatitis, 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.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN: auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Akuter Generalisierter Exanthematischer Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Moxifloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS bei Anwendung von Moxifloxacin entwickelt, darf eine Behandlung mit Moxifloxacin bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut begonnen werden.

Patienten, die zu Krampfanfällen neigen
Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen können. Im Falle des Auftretens von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Moxifloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen führten Depressionen oder psychotische Reaktionen bis hin zu Suizidgedanken und selbstverletzendem Verhalten wie z. B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls diese Reaktionen beim Patienten auftreten, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankun-

gen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschl. Kolitis

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, sollte 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.

Patienten mit Myasthenia gravis

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Symptome verschlimmern können.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhaftes Schwellen, Entzündung) sollte die Behandlung mit Moxifloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydratation das Risiko für Nierenversagen erhöhen kann.

Sehstörungen

Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckerspiegels, einschließ-

lich Hypoglykämie und Hyperglykämie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen
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 (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

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.

Entzündung des periarteriellen Gewebes
Moxifloxacin Infusionslösung ist ausschließlich zur intravenösen Verabreichung vorgesehen. Eine intraarterielle Verabreichung ist zu vermeiden, da präklinische Studien bei dieser Applikationsart Entzündungen des periarteriellen Gewebes gezeigt haben.

Patienten mit bestimmten cSSSI

Die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Behandlung von schweren Verbrennungen, Faszitis und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.

Patienten unter natriumarmer Diät

Dieses Arzneimittel enthält 1206 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 60 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Beeinträchtigung biologischer Untersuchungen

Eine Behandlung mit Moxifloxacin kann durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. in Proben von Patienten, die gerade Moxifloxacin erhalten, führen.

Patienten mit MRSA-Infektionen

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).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund negativer Effekte von Moxifloxacin auf den Knorpel juveniler Tiere (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ein additiver Effekt von Moxifloxacin und anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln auf die QT-Intervallverlängerung 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 Arzneimitteln 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)
- Antipsychotika (z. B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- Trizyklische Antidepressiva
- Bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i. v., Pentamidin, Malariumittel, vor allem Halofantrin)
- Bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- Andere (Cisaprid, Vincamin i. v., Bepiridil, Diphemanil).

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wenn diese mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern (z. B. Schleifen- und Thiazid-Diuretika, Laxanzien und Darmspülungen [hohe Dosen], Kortikosteroide, Amphotericin B) oder eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können.

Nach wiederholter Gabe bei gesunden Probanden induzierte Moxifloxacin eine ca. 30%ige Erhöhung von C_{max} von Digoxin; AUC und Troughspiegel (Talspiegel) blieben 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 oralen 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-Störung (international normalised ratio) durch die Infektionskrankheit oder durch ihre Behandlung hervorgerufen wurde. Eine Vorsichtsmaßnahme wä-

re 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, Ciclosporin oder Itraconazol.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom-P450-Enzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom-P450-Enzyme zu erwarten.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur sicheren 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Fertilität

Tierstudien weisen nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

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; akut auftretender, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, 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 (nur intravenöse, sequenzielle [IV/oral] und orale Gabe) von 400 mg Moxifloxacin beobachtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt festgelegt:

- Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle 1

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

- Häufig:
Gamma-Glutamyltransferase-Anstieg

Gelegentlich:

Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypotonie, 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: erhöhter intrakranieller Druck (einschließlich Pseudotumor cerebri), Hypermatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	- Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z. B. orale und vaginale Candidose				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		- Anämie - Leukopenie - Neutropenie - Thrombozytopenie - Thrombozythämie - Eosinophilie - Verlängerte Prothrombinzeit/INR-Anstieg		- Anstieg des Prothrombinspiegels/INR-Abfall - Agranulozytose - Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		- Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	- Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4) - Allergisches Ödem/Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				- Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		- Hyperlipidämie	- Hyperglykämie - Hyperurikämie	- Hypoglykämie - Hypoglykämisches Koma	
Psychiatrische Erkrankungen*		- Angstzustände - Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	- Emotionale Labilität - Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) - Halluzination - Delirium	- Depersonalisation - Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Erkrankungen des Nervensystems*	<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerzen - Benommenheit 	<ul style="list-style-type: none"> - Par- und Dysästhesie - Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen) - Verwirrtheit und Desorientiertheit - Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) - Zittern - Schwindel - Schläfrigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypästhesie - Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust) - Anormale Träume - Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) - Krämpfe inkl. Grand-mal-Anfälle (siehe Abschnitt 4.4) - Gestörte Aufmerksamkeit - Sprachstörungen - Amnesie - Periphere Neuropathie und Polyneuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperästhesie 	
Augenerkrankungen*		<ul style="list-style-type: none"> - Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Photophobie 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) - Uveitis und beidseitige akute Irstransillumination (siehe Abschnitt 4.4) 	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			<ul style="list-style-type: none"> - Tinnitus - Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel) 		
Herzerkrankungen**	<ul style="list-style-type: none"> - QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4) - Palpitationen - Tachykardie - Vorhofflimmern - Angina pectoris 	<ul style="list-style-type: none"> - Ventrikuläre Tachyarrhythmien - Synkope (d. h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit) 	<ul style="list-style-type: none"> - Unspezifische Arrhythmien - Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4) - Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4) 	
Gefäßerkrankungen**		<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatation 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie - Hypotonie 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaskulitis 	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände) 			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit - Erbrechen - Gastrointestinale und abdominale Schmerzen - Durchfall 	<ul style="list-style-type: none"> - Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme - Verstopfung - Dyspepsie - Blähungen - Gastritis - Amylaseanstieg 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysphagie - Stomatitis - Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4) 		
Leber- und Gallenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Transaminasenanstieg 	<ul style="list-style-type: none"> - Leberfunktionsstörung (inkl. LDH-Anstieg) - Bilirubinanstieg - Gamma-GT-Anstieg - Anstieg der alkalischen Phosphatase 	<ul style="list-style-type: none"> - Ikterus - Hepatitis (überwiegend cholestatisch) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4) 	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		<ul style="list-style-type: none"> - Juckreiz - Ausschlag - Urtikaria - Hauttrockenheit 		<ul style="list-style-type: none"> - Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP) - Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittel-exanthem, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgie - Myalgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4) - Muskelkrämpfe - Muskelzucken - Muskelschwäche 	<ul style="list-style-type: none"> - Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4) - Arthritis - Muskelrigidität - Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		<ul style="list-style-type: none"> - Dehydratation 	<ul style="list-style-type: none"> - Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg) - Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4) 		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	<ul style="list-style-type: none"> - Reaktionen an der Einstichstelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) - Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten) - Schwitzen - (Thrombo-)Phlebitis an der Infusionsstelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Ödeme 		

*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depressionen und Selbstmordgedanken), Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Empfehlungen für spezifische Gegenmaßnahmen nach versehentlicher

Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt 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 einer übermäßigen systemischen Exposition sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone,
ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

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

Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches-Verhältnis

Fluorchinolone töten Erreger konzentrationsabhängig ab. Pharmakodynamische

Untersuchungen mit Fluorchinolonen in Infektionsmodellen am Tier und in Studien mit Menschen weisen darauf hin, dass das AUC₂₄/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)

Klinische EUCAST-MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2012):

Siehe Tabelle 2

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.

Siehe Tabelle 3

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Am Ende einer einmaligen, 1-stündigen 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 10-tägiger 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 (V_{ss}) 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 epithelialen Flüssigkeitsfilm wurden 2,2 h nach oraler Gabe maximale Konzentrationen von

Tabelle 2

Spezies	sensibel	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
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.

Tabelle 3

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> -Gruppe* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> und <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A) <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> *
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> ** <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ** <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> *
Von Natur aus resistente Spezies
<u>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen.

+ Methicillin-resistente *S. aureus* sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Fluorchinolon-resistent. Für Methicillin-resistente *S. aureus* wurde eine Moxifloxacin-Resistenzrate > 50 % berichtet.

ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen auch resistent gegenüber Fluorchinolonen.

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.

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal (etwa 40 %) und biliär/fäkal (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-P450-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.

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance > 20 ml/min/1,73 m²) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Glukuronid) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 m²).

Leberinsuffizienz

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 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 20 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 mg/kg) gegeben wurde. Bei Gabe von 40 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 beobachtet 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 kardiiale, elektrophysiologische Effekte, die eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken können.

Bei intravenöser Verabreichung (30 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 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 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

Natriumacetat-Trihydrat
Natriumsulfat
Schwefelsäure 25 % (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

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, wenn nicht Öffnen/Rekonstitution/Verdünnung unter Bedingungen erfolgt, die das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließen können. Falls nicht sofort verwendet, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Lagerungsbedingungen und die Lagerungsdauer bis zur und während der Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Für Polyethylen-Flaschen (KabiPac) zusätzlich:

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Aufbewahrungsbedingungen des geöffneten/verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Moxifloxacin Kabi ist verpackt in:

Low-density-Polyethylenflaschen (KabiPac) als Primärpackmittel, die mit einem Aufsatz verschlossen sind, der eine Gummischeibe enthält, um den Einstich durch eine Nadel zu ermöglichen.

oder

Polyolefin-Beutel (freeflex) mit einem Administrations-Port (Infusions-Port) und Zusatz-Port (Injektions-Port) bestehend aus einer Polypropylen-Hülle und einer Aluminium-Umverpackung.

Packungsgrößen

Polyethylenflaschen (KabiPac): 1, 10, 20, 25 und 40 Flaschen
Polyolefin-Beutel (freeflex): 1, 10, 20, 25 und 40 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Moxifloxacin 400 mg Infusionslösung nachgewiesen:
Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Glucose 5 % und 10 %, Ringerlösung, Hartmannlösung, Ringerlactatlösung.

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 unter 8°C zu lagern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMER

89231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. März 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.November 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

