

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Moxifloxacin STADA 400 mg Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Flasche mit 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin entsprechend 437 mg Moxifloxacin-Hydrochlorid.

1 ml Lösung enthält 1,6 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

250 ml Infusionslösung enthalten 34 mmol (787 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

Klare, grüngelbe Lösung. Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 4,1 und 4,6. Die theoretische Osmolarität ist 267 mOsm/l.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin Stada ist angezeigt zur Behandlung von:

- ambulant erworbener Pneumonie (CAP)
- komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (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 Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 400 mg Moxifloxacin, 1-mal täglich als 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 chronischen 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).

Andere 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 (<18 Jahre) kontraindiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.3).

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
- 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-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 darf 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 Transaminasen-Anstieg >5fach des oberen Normwertes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Moxifloxacin STADA sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Moxifloxacin STADA sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Vor allem bei leichten Infektionen ist der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung gegen die möglichen Risiken, die im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, abzuwägen.

Verlängerung des QTc-Intervalls und klinische Zustände, die möglicherweise mit einer QTc-Verlängerung zusammenhängen.

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 soll die **Infusionsdauer**, wie empfohlen, **mindestens 60 Minuten** betragen. Die **einmal tägliche intravenöse Dosis von 400 mg** soll **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 Patienten 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, soll Moxifloxacin mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche eine klinisch relevante Bradykardie verursachen können, soll 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 STADA 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 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 Fällen einer klinischen Manifestation schwerer 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) und Akuter Generalisierter Exanthematischer Pustulose (AGEP), 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 oder AGEP 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 die Krampfschwelle herabsetzen oder zu Krampfanfällen prädisponieren können. Im Falle von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten, die mit Chinolonen und Fluorchinolonen behandelt wurden, berichtet. Mit Moxifloxacin behandelten Patienten soll angeraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten (siehe Abschnitt 4.8), bevor die Behandlung fortgesetzt wird, um der Entstehung potentieller irreversibler Zustände vorzubeugen.

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 selbstgefährdendem Verhalten wie z.B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls der Patient diese Reaktionen entwickelt, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden sollte.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschl. Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC), einschließlich pseudomembranöser Kolitis und Clostridium difficile-assoziiertes 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, ist die derzeitige Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abzubrechen und angemessene Therapiemaßnahmen unverzüglich zu ergreifen. Außerdem sollen 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 Achilles-Sehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, 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 soll mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden, eingesetzt werden, wenn diese nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, da Dehydratation zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen 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 allen Chinolonen sind Störungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z.B.: Glibencamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglykosewerte 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.

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 soll Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Entzündliche Veränderungen des periarteriellen Gewebes

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.

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 Natrium-armer Diät

Dieses Arzneimittel enthält 787 mg (ca. 34 mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten unter Natrium-armer Diät zu berücksichtigen.

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, ist die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum zu beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund von negativen Effekten von Moxifloxacin auf den Knorpel von juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden.

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 787 mg Natrium pro 250 ml Flasche, entsprechend 39,35 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Moxifloxacin STADA stellt eine "hohe" Natriumeinnahme dar. Dies sollte bei denjenigen, die eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten, insbesondere in Betracht gezogen werden.

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, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, 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 [häufige Anwendungen], Kortikosteroide, Amphotericin B) oder eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können.

Nach wiederholter Gabe an gesunde Probanden induzierte Moxifloxacin eine ca. 30%ige Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel 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 Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetrazyklinen, 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 wurden. 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, Ciclosporin oder Itraconazol.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom-P450-Enzymen stützen 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 einschließlich Milchprodukten.

4.6 Fertilität, 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 (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

Tierexperimentelle Studien 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 der 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/Schwindel; akut auftretender, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, siehe Abschnitt 4.8) oder plötzlicher und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollen ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien beobachtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet wurden, nach täglicher intravenöser oder oraler Anwendung (nur intravenöse, sequenzielle [IV/oral] und orale Gabe) von 400 mg Moxifloxacin, sind sortiert nach ihrer Häufigkeit unten angeführt:

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

Systemorganklasse (MedDRA)	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 (nicht beurteilbar anhand der verfügbaren Daten)
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, Thrombopenie, 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 (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände, Psychomotorische	Emotionale Labilität, Depression (in sehr seltenen	Depersonalisation, Psychotische Reaktionen	

Systemorganklasse (MedDRA)	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 (nicht beurteilbar anhand der verfügbaren Daten)
		Hyperaktivität/ Agitiertheit	Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z.B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4), Halluzination Delirium	(möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z.B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Benommenheit/ Schwindel	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) Zittern (Tremor), Schwindel (Vertigo), Schläfrigkeit, Krämpfe inkl. Grand-mal- Anfälle (siehe Abschnitt 4.4)	Hypästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust), Anormale Träume, Koordinationstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel), Gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Amnesie	Hyperästhesie	
Augenerkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)	
Erkrankungen des Ohrs			Tinnitus, Beeinträchtigung		

Systemorganklasse (MedDRA)	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 (nicht beurteilbar anhand der verfügbaren Daten)
und des Labyrinths*			ng des Hörvermögens , einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankungen	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris, ventrikuläre Tachyarrhythmien	Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	Unspezifische Arrhythmien, Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßkrankungen		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Durchfall	Anorexie, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Gastritis, Amylaseanstieg, Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)	Dysphagie, Stomatitis		
Leber- und	Transaminasen-	Leberfunktions	Ikterus,	Fulminante	

Systemorganklasse (MedDRA)	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 (nicht beurteilbar anhand der verfügbaren Daten)
Gallenerkrankungen	anstieg, Gamma-GT-Anstieg	störung (inkl. LDH-Anstieg), Bilirubinanstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase	Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Rash, Urtikaria, Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, Muskelsteifheit, Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Reaktionen an der Einstichstelle	Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit),			

Systemorganklasse (MedDRA)	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 (nicht beurteilbar anhand der verfügbaren Daten)
Verabreichungsart*		Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten), Schwitzen, (Thrombo-)Phlebitis an der Infusionsstelle 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, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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, Hypotonie, Ödeme, Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4), Krämpfe inkl. Grandmal-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: Hypernatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, photosensitive Reaktionen, periphere Neuropathie (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Empfehlungen für spezifische Gegenmaßnahmen nach versehentlicher Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung soll 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 überhöhter Plasmaspiegel 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.

Pharmakokinetisch/Pharmakodynamische (PK/PD) Parameter

Fluorchinolone töten Erreger konzentrationsabhängig ab. Pharmakodynamische Untersuchungen mit Fluorchinolonen in Infektionsmodellen am Tier und in Studien mit Menschen weisen darauf hin, dass das AUC_{24}/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 (10.03.2017):

Spezies	Sensibel	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0.25 mg/l ≥ 25 mm	> 0.25 mg/l < 25 mm
Coagulase-negative staphylococci	≤ 0.25 mg/l ≥ 28 mm	> 0.25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 22 mm	> 0.5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groups A, B, C, G	≤ 0.5 mg/l ≥ 19 mm	> 0.5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0.125 mg/l ≥ 28 mm	> 0.125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l ≥ 23 mm	> 0.5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.25 mg/l ≥ 22 mm	> 0.25 mg/l < 22 mm
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	≤ 0.25 mg/l	> 0.25 mg/l

*Diese Grenzwerte werden ausschließlich angewendet falls keine Spezies-spezifischen Grenzwerte oder andere Empfehlungen (eine Markierung oder ein Hinweis) in der Spezies-spezifischen Tabelle vorhanden sind.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Häufigkeit der erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geografisch 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.

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 spp.</i>
<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 <i>S. aureus</i> sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Fluorchinolon-resistent. Für Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> wurde eine Moxifloxacin-Resistenzrate > 50 % berichtet. #ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen auch resistent gegenüber Fluorchinolonen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Am Ende einer einmaligen 60-minütigen 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 1-mal 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 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 (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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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 Elektroretinogramm 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 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 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 Kaninchenfetten 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

Natriumchlorid, konzentrierte Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), 4%ige Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Moxifloxacin Infusionslösung:
Natriumchlorid-Lösungen 100 mg/ml und 200 mg/ml,
Natriumhydrogencarbonat-Lösungen 42 mg/ml und 84 mg/ml.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Anbruch angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasflaschen (Typ 2) mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen als Verschluss.

Die 250 ml-Flasche ist in Packungen von 1, 5 und 20 Flaschen erhältlich.

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 Lösungen sind zu verwerfen.

Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Moxifloxacin Infusionslösung nachgewiesen:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 9 mg/ml, 1 molares Natriumchlorid, Glucose 50 mg/ml, 100 mg/ml, 400 mg/ml, Xylitol 100 mg/ml, Ringerlösung, Natriumlaktat-Lösung (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 lagern.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1-31848

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. März 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Februar 2018

10. Stand der Information

04.2020

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten