

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Krka 400 mg/250 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Infusionslösung enthält Moxifloxacin Hydrochlorid entsprechend 1,6 mg Moxifloxacin.

Jede Flasche zu 250 ml enthält Moxifloxacin Hydrochlorid entsprechend 400 mg Moxifloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml der Infusionslösung enthalten 0,14 mmol (3,2 mg) Natrium.

250 ml der Infusionslösung enthalten 35,3 mmol (811,9 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Eine klare, leicht gelblich-grüne Lösung, praktisch frei von Partikeln.

pH: 5,5 – 6,5

Osmolalität: 250-0300mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin Krka Infusionslösung ist angezeigt zur Behandlung von:

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

Moxifloxacin soll 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, zur einmal täglichen Infusion.

Nach initial intravenöser Therapie kann, wenn klinisch indiziert, mit Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- Patienten mit 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 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 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasen-Anstieg > 5-fach des oberen Normwertes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Moxifloxacin 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 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 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, 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 zu schneller intravenöser Infusion zunehmen. Daher sollte die Infusionsdauer, wie empfohlen, mindestens 60 Minuten betragen. Die einmal tägliche intravenöse Dosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden. Für weitere Hinweise siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.5.

Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen oder Symptome einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden, unabhängig davon, ob ein EKG-Befund vorliegt oder nicht.

Bei Patienten mit Prädisposition zu kardialen Arrhythmien (z. B. akuter Myokardischämie) sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewendet 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 angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche eine klinisch relevante Bradykardie verursachen können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewendet 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.

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 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) und 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 sollen 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, soll 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 die Krampfschwelle herabsetzen oder zu Krampfanfällen prädisponieren können. Im Falle von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

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.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone und 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 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 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 soll.

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, sollten die derzeitige Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abgebrochen und angemessene Therapiemaßnahmen unverzüglich ergriffen werden. Außerdem sollten geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle durchgeführt werden, um das Übertragungsrisiko zu mindern. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhoe entwickeln, kontraindiziert.

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. 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.

Aortenaneurysma und Dissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, 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 einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung und nach der Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen

- sowohl für Aortenaneurysmen und Dissektionen und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behçet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich

- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen 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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydration zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckerspiegels, einschließlich 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 soll 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 angewendet 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.

Beeinträchtigung biologischer Untersuchungen

Eine Behandlung mit Moxifloxacin kann durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kultursergebnissen 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 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).

Moxifloxacin Krka enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 812 mg Natrium pro 250 ml Infusionslösung, entsprechend 40,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

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 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, Tetracyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Ansteckungs- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig, abzuschätzen, ob die INR-Störungen (international normalised ratio) durch die Infektionskrankheit oder durch ihre Behandlung hervorgerufen 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 stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom P-450-Enzyme zu erwarten.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Sicherheit von Moxifloxacin in der menschliche 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 von Moxifloxacin 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 müssen ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen 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 wurden. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

Die Häufigkeit wird wie folgt definiert:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
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	

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
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	Hyperglykämie Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)	
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)	

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen Benommenheit	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (inkl. Ageusie in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (überwiegend Insomnie), Tremor, Vertigo, Somnolenz	Hypästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Anosmie), anormale Träume, Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit insb. durch Benommenheit oder Vertigo), Krämpfe inkl. Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Amnesie, periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) Uveitis und beidseitige akute Irisstransillumination (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Beeinträchtigung des Hörvermögens,		

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
			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, Diarrhoe	Appetitlosigkeit, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Amylaseanstieg	Dysphagie, Stomatitis, Antibiotikaassoziierte Kolitis (inkl. Pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstieg	Leberfunktionsstörung (inkl. LDH Anstieg), Bilirubinanstieg, Gamma-GT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Ikterus, Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	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 Knochen-erkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, gesteigerte Muskelspannung, 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		Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit), Schmerzzustände (inkl.	Ödeme		

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Verabreichung sort*		Schmerzen in Rücken, Brustraum, Becken und Extremitäten), Schwitzen			

*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 Suizidgedanken), eingeschränktes Erinnerungsvermögen 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 Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (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, Hypotension, Ödeme, Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis. In sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4), Krämpfe inkl. Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Halluzination, Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: erhöhter intrakranieller Druck (einschließlich Pseudotumor Cerebri), Hypermatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie.

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 und Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Webseite: <http://www.basg.gv.at>

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 überhöhter Plasmaspiegel sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, 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.

PK/PD-Verhältnis

Fluorchinolone töten Erreger konzentrationsabhängig ab. Pharmakodynamische Untersuchungen mit Fluorchinolonen in Infektionsmodellen am Tier und in Studien mit Menschen weisen darauf hin, dass das AUC 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)

Kklinische EUCAST MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2015):

Organismus	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
<i>Streptococcus spp. (Gruppe A, B, C, G)</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Organismus	Empfindlich	Resistent
	≥ 18 mm	< 15 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
<i>Moraxella 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
<i>Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*</i>	≤ 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.		

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.

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> *

<p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis*</i></p>
<p><u>Anaerobe Mikroorganismen</u></p> <p><i>Prevotella spp.</i></p>
<p><u>Andere Mikroorganismen</u></p> <p><i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*</i></p> <p><i>Coxiella burnetii</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae*</i></p>
<p>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</p>
<p><u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis*</i></p> <p><i>Enterococcus faecium*</i></p> <p><u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u></p> <p><i>Enterobacter cloacae*</i></p> <p><i>Escherichia coli*#</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae*#</i></p> <p><i>Proteus mirabilis*</i></p>
<p><u>Anaerobe Mikroorganismen</u></p> <p><i>Bacteroides fragilis*</i></p>
<p>Von Natur aus resistente Spezies</p>
<p><u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>* In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen.</p> <p>+ 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.</p> <p># ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen auch resistent gegenüber Fluorchinolonen.</p>

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

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

Verteilung

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

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 P-450-Enzymen beobachtet. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

Elimination

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

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 Moxifloxacin) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

Nach intravenöser Gabe waren die Befunde für eine systemische Toxizität am stärksten ausgeprägt, wenn Moxifloxacin als Bolusinjektion (45 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 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

Natriumchlorid

Natriumlactatlösung

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Moxifloxacin Infusionslösung:

Natriumchlorid Lösung 100 mg/ml (10 %) 200 mg/ml (20 %)

Natriumhydrogencarbonat Lösung 45 mg/ml (4,2 %) und 84 mg/ml (8,4 %).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml Glasflasche (farblos, Typ 2) mit einem Chlorbutyl-/ butyl-Gummistopfen (Ethylentetrafluoroethylen beschichtet) und einer Aluminiumkappe mit Plastik zum Abreißen

Jede Flasche enthält 250 ml Infusionslösung. Packungsgrößen mit 1, 5 oder 10 Flaschen sind 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 für die Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

Folgende Co-Infusionen sind mit Moxifloxacin Krka 400 mg/250 ml Infusionslösung kompatibel:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 1 molar, Glukose 5 %/10 %/40 %, Xylitol 20 %, Ringer-Lösung, zusammengesetzte Natriumlactatlösung (Hartmann-Lösung, Ringer-Lactatlösung).

Moxifloxacin Krka Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln infundiert werden.

Nicht verwenden, wenn Partikel zu sehen sind oder die Lösung trüb ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER

136825

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.03.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 11.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

02/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.