

FACHINFORMATION

1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

MOXIfloxacin Noridem 400 mg/250 ml Infusionslösung

2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine 250ml-Flasche enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).
Ein ml enthält 1,6 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 786,7 mg (ca. 34,2 mmol) Natrium pro Flasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. **DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung.

Klare, gelbe Infusionslösung.

Die Osmolalität der Infusionslösung beträgt ca. 260 mOsm/kg.
Der pH-Wert der Infusionslösung beträgt ca. 4,4.

4. **KLINISCHE ANGABEN**

4.1 **Anwendungsgebiete**

MOXIfloxacin Noridem ist indiziert zur Behandlung von:

- Ambulant erworbener Pneumonie (CAP)
- Komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen (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 beträgt 400 mg Moxifloxacin, 1x täglich per 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) bzw. 6 Tagen (cSSSI) auf die orale Therapie umgestellt. Die empfohlene Gesamtdauer für die intravenöse und orale Behandlung beträgt für CAP 7 - 14 Tage und für cSSSI 7 - 21 Tage.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

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

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

Andere besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

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

Sofern medizinisch indiziert, kann die Infusion 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 aufgeführten 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 sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern (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 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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, abzuwägen.

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 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. Bindegewbserkrankungen 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 sollte den Patienten geraten werden, unverzüglich einen Arzt in der Notaufnahme zu konsultieren.

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

Verlängerung des QTc-Intervalls und mögliche klinische Zustände, die 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 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.

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit einer Prädisposition zur kardialen Arrhythmie (z. B. akute myokardiale Ischämie) 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 senken können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt 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 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.

Überempfindlichkeit / allergische Reaktionen

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

Schwere Lebererkrankungen

Fälle fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfällen), 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 sich 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 für Krampfanfälle prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen. 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. Depressionen oder psychotische Reaktionen führten in sehr seltenen Fällen bis hin zu Selbstmordgedanken und selbstgefährdendem 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 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*-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. 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

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

Sehstörungen

Falls die Sehfähigkeit beeinträchtigt oder eine Auswirkung auf die Augen beobachtet wird, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglukosewerte empfohlen.

Vorbeugung 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 Glukose-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 Gabe vorgesehen. Eine intraarterielle Gabe 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 786,7 mg Natrium pro Flasche, entsprechend 39,35 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

Beeinträchtigung mikrobiologischer Tests

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, 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 senken (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.

Veränderungen des INR-Werts

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

Stillzeit

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Milch übergehen. Aufgrund fehlender Daten für den Menschen und des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren, ist das Stillen während der Behandlung mit Moxifloxacin 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 von Moxifloxacin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Fluorquinolone, einschl. Moxifloxacin, können aufgrund der CNS-Reaktionen (z. B. Schwindel, akuter vorübergehender Verlust der Sehfähigkeit, siehe Abschnitt 4.8) oder eines akuten und kurzfristigen Bewusstseinsverlustes (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit des Patienten oder seiner Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Patienten sollten angewiesen werden, ihre Reaktion auf Moxifloxacin abzuwarten, bevor sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Außer Übelkeit und Diarrhö wurden alle anderen Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von < 3 % beobachtet.

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektion en z. B. orale und vaginale Candidose				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Leukopenie Neutropenie Thrombopenie Thrombozythä- mie Eosinophilie Verlängerte Prothrombinze- it/ INR- Anstieg		Anstieg des Prothrombin- spiegels/INR- Abfall Agranulozytose Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebens- bedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem/Angio- ödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbe- drohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Hyperlipidämi- e	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämie Hypoglykämie- sches Koma	
Psychiatrische Erkrankungen *		Angstzustände Psychomotoris- che Hyperaktivität/ Agitiertheit	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung	Depersonalisa- tion Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B.	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			g, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzination Delirium	Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems *	Kopfschmerze n Benommenhei t	Par- und Dysästhesie Geschmacksst örungen (inkl. Geschmacks- verlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientierth eit Schlafstörunge n (überwiegend Insomnie) Zittern Schwindel Schläfrigkeit	Hypästhesie Geruchsstörung en (inkl. Geruchsverlust) Anormale Träume Koordinations- störungen (inkl. Gangunsicherhe it, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) Krämpfe inkl. Grand-Mal- Anfällen (siehe Abschnitt 4.4) Gestörte Aufmerksamkeit Sprachstörungen Amnesie Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkrank ungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwomme nem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehen- der Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Beein- trächtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankun gen **	QT- Verlängerung	QT- Verlängerung	Ventrikuläre Tachyarrhythmie	Unspezifische Arrhythmien	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	(siehe Abschnitt 4.4) Palpitationen Tachykardie Vorhofflimmern Angina pectoris	en Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	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 Gastro-intestinale und abdominale Schmerzen Durchfall	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme Verstopfung Dyspepsie Blähungen Gastritis Amylaseanstieg	Dysphagie Stomatitis Antibiotika-assoziierte 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	Ikterus Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg ewebes		Pruritus Rash Urtikaria Hauttrockenhe it		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens- Johnson- Syndrom oder toxisch- epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedroh- lich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute Generalisierte Exanthematisch e Pustulose (AGEP)
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen*		Arthralgie Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskel- schwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4) Arthritis Gesteigerte Muskel- spannung Verschlim- merung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration	Nierenfunktions- störung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin- Anstieg) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort*	Reaktionen an der Einstichstelle	Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzustän- de (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten) Schwitzen Phlebitis	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).

- ** 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).

Die nachstehenden Nebeneffekte treten in der Untergruppe der intravenös behandelten Patienten, ohne oder mit anschließender oraler Therapie, häufiger auf:

Häufig:	Erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase
Gelegentlich:	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypotonie, Ödeme, Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschl. pseudomembranöse Kolitis, in sehr seltenen Fällen einhergehend mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4), Krämpfe, einschl. Grand-Mal-Krämpfen (siehe Abschnitt 4.4), Halluzination, Nierenfunktionsstörung (einschl. erhöhtes BUN und Kreatinin), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)

In sehr seltenen Fällen traten nach der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen folgende Nebenwirkungen auf, die möglicherweise auch während der Behandlung mit Moxifloxacin auftreten: Hyponatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, Photosensitivität (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

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

Wirkmechanismus

Moxifloxacin hemmt bakterielle Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV), die zur bakteriellen DNA-Replikation, -Transkription und -Reparatur erforderlich sind.

PK/PD

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

Die Resistenz gegenüber Fluorchinolonen kann durch Mutationen der DNA-Gyrase und Topoisomerase IV steigen. Andere Mechanismen können eine Überexpression der Effluxpumpen, Impermeabilität und eine Protein-basierte Protektion der DNA-Gyrase sein. Eine Kreuzresistenz ist zwischen Moxifloxacin und anderen Fluorchinolonen zu erwarten.

Die Wirksamkeit von Moxifloxacin wird nicht durch Resistenzmechanismen beeinflusst, die für andere antibakterielle Wirkstoffe anderer Klassen spezifisch sind.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die folgenden Grenzwerte wurden vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt. Klinische MHK-Grenzwerte (Clinical MIC-Breakpoints, Version 8.1, gültig ab 15.05.2018):

	Grenzwerte (MHK, mg/l)	
Mikroorganismus	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> , Coagulase-negative Staphylococci)	0,25	0,25
<i>S. pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	0,5	0,5

<i>H. influenzae</i>	0,125	0,125
<i>M. catarrhalis</i>	0,25	0,25
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,25	0,25
Viridans Gruppe streptococci	IE	IE
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i>	IE	IE
Gram-positive Anaerobier, außer <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
<i>Clostridium difficile</i>	- ¹	- ¹
Gram-negative Anaerobier	IE	IE
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5
PK-PD (keiner Spezies zuzuordnende) Grenzwerte*	0,25	0,25
* 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 „IE“ gibt an, dass keine hinreichenden Beweise (insufficient evidence) dafür vorliegen, dass der Organismus oder die Gruppe ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Wirkstoff darstellen. ¹ Nicht klinisch verwendet. Darf nur für epidemiologische Zwecke getestet werden (ECOFF 4mg/l).		

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>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Prevotella</i> spp.
<u>„Andere“ Mikroorganismen</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) 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>
*Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien zufriedenstellend demonstriert. +Beim Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i> besteht die hohe Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen. Eine Moxifloxacin-Resistenzrate von > 50 % wurde für den Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i> berichtet. #ESBL-produzierende Erregerstämme sind häufig auch gegenüber Fluorchinolonen resistent.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nach einer intravenösen einstündigen Infusion von 400 mg wurden am Ende der Infusion Plasmaspitzenkonzentrationen von ca. 4,1 mg/l beobachtet, was einem durchschnittlichen Anstieg von ca. 26 % im Vergleich zu den Konzentrationen entspricht, die nach einer oralen Verabreichung beobachtet wurden (3,1 mg/l). Der AUC-Wert von ca. 39 mg·h/l ist nach einer i.v.-Verabreichung nur geringfügig höher als der Wert, der nach einer oralen Verabreichung beobachtet wurde (35 mg·h/l), auf der Grundlage der absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 91 %.

Die intravenös verabreichte Moxifloxacin-Dosis muss nicht je nach Alter oder Geschlecht des Patienten angepasst werden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften bewegen sich linear im Bereich einer oralen Einzeldosis von 50 - 1200 mg, bei einer intravenösen Einzeldosis von 600 mg und bei einer 1x täglich verabreichten Dosis über 10 Tage von 600 mg.

Verteilung

Moxifloxacin wird in extravaskulären Räumen schnell verteilt. Das Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt ca. 2 l/kg. In vitro- und ex vivo-Experimente haben eine Eiweißbindung von ca. 40 % bis 42 % gezeigt, unabhängig von der Arzneimittelkonzentration. Moxifloxacin wird hauptsächlich im Serumalbumin gebunden.

Die Höchstkonzentrationen von 5,4 mg/kg bzw. 20,7 mg/l (geometrischer Durchschnitt) wurden in der Bronchialschleimhaut bzw. im epithelialen Lungenschleim 2,2 h nach Verabreichung der oralen Dosis erreicht. Die entsprechende Spitzenkonzentration bei alveolären Makrophagen betrug 56,7 mg/kg. In Hautblasen wurden 10 h nach der intravenösen Verabreichung Flüssigkeitskonzentrationen von 1,75 mg/l beobachtet. In der interstitiellen Flüssigkeit wurden ungebundene Konzentrationszeitprofile gefunden, die denen im Plasma ähneln, wobei die ungebundenen Spitzenkonzentrationen von 1,0 mg/l (geometrischer Durchschnitt) ca. 1,8 h nach der Verabreichung der intravenösen Dosis erreicht wurden.

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase II-Biotransformation und wird über die Nieren- (ca. 40 %) und Gallenwege bzw. über den Stuhl (ca. 60 %) als unverändertes Arzneimittel sowie in Form einer Sulfo-

Verbindung (M1) und eines Glukuronids (M2) ausgeschieden. M1 und M2 sind die einzigen für den Menschen relevanten Metaboliten, und sie sind beide mikrobiologisch inaktiv.

In der klinischen Phase I und in *in vitro*-Studien wurden keine metabolischen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet, die eine Phase-I-Transformation eingehen und Cytochrom-P450-Enzyme umfassen. Es liegen keine Indikationen für einen oxidativen Metabolismus vor.

Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 12 Stunden eliminiert. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance nach einer Dosis von 400 mg bewegt sich von 179 bis 246 ml/min. Nach der intravenösen Infusion von 400 mg wurden im Urin ca. 22 % und im Stuhl ca. 26 % des Arzneimittels unverändert wiedergefunden. Ca. 98 % der Dosis (unverändertes Arzneimittel und Metaboliten) wurden nach der intravenösen Verabreichung des Arzneimittels wiedergefunden. Die Nieren-Clearance betrug ca. 24 - 53 ml/min, was auf eine partielle tubuläre Resorption des Arzneimittels in den Nieren hinweist. Die Verabreichung von Moxifloxacin zusammen mit Ranitidin oder Probenecid hat die Nieren-Clearance des Ausgangswirkstoffs nicht verändert.

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 2,5-fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 m²).

Einschränkung der 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 Probanden. Es gibt keine ausreichende Erfahrung über die klinische Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In konventionellen Studien zur wiederholten Verabreichung zeigte Moxifloxacin hämatologische und hepatische Toxizität bei Nagetieren und Nicht-Nagetieren. Toxische Wirkungen auf das CNS wurden bei Affen beobachtet. Diese Wirkungen traten nach der Verabreichung hoher Dosen von Moxifloxacin oder nach einer langandauernden Behandlung auf.

Bei Hunden haben hohe orale Dosen (60 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von 20 mg/l führten, Veränderungen im Elektroretinogramm und in Einzelfällen eine Atrophie der Retina verursacht.

Nach intravenöser Verabreichung war die systemische Toxizität am deutlichsten ausgeprägt, wenn Moxifloxacin als Bolus-Injektion (45 mg/kg) verabreicht wurde, sie wurden jedoch nicht beobachtet, wenn Moxifloxacin als langsame Infusion (40 mg/kg) über 50 Minuten verabreicht wurde.

Nach intraarterieller Injektion wurden entzündliche Veränderungen des periarteriellen Weichgewebes beobachtet, d.h. die intraarterielle Verabreichung von Moxifloxacin sollte vermieden werden.

Moxifloxacin war in *in vitro*-Tests mit Bakterien oder Säugerzellen genotoxisch. Bei *in vivo*-Tests wurden keine Hinweise auf eine Genotoxizität gefunden, obwohl sehr hohe Moxifloxacin-Dosen verabreicht wurden. Moxifloxacin war in einer Initiations-/Promotionsstudie mit Ratten nicht karzinogen.

In vitro zeigte Moxifloxacin kardiale elektrophysiologische Eigenschaften, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können, wenngleich bei hohen Konzentrationen.

Nach der intravenösen Verabreichung von Moxifloxacin an Hunden (30 mg/kg infundiert über 15, 30 oder 60 Minuten) hing der Grad der QT-Verlängerung klar von der Infusionsrate ab, d.h. je kürzer die Infusionsdauer, desto deutlicher die Verlängerung des QT-Intervalls. Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde nicht beobachtet, wenn eine Dosis von 30 mg/kg über 60 Minuten infundiert wurde.

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 (20mg/kg i.v.). Bei Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich gab es bei Affen und Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Aborten.

Bei Ratten wurden bei Dosierungen, die auf einer mg/kg Basis 63-mal höher waren als die höchste empfohlene Dosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, vermindertes Körpergewicht der Feten, erhöhter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Dauer der Tragzeit und eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Nachkommen beobachtet.

Nach der oralen Verabreichung von Moxifloxacin 500 mg/kg wurden bei männlichen Ratten leichte Auswirkungen auf die Spermatomorphologie (Kopf-Schwanz-Separation) beobachtet; diese Auswirkungen wurden bei niedrigeren Dosen von 100 mg/kg und 20 mg/kg nicht beobachtet. Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich nicht klinisch signifikant, da die für den Menschen empfohlene Dosis deutlich niedriger als die Dosis ist, die bei Ratten Auswirkungen auf die Morphologie der Spermien hatte.

Chinolone, einschl. Moxifloxacin, sind dafür bekannt, dass sie Schädigungen im Knorpel der großen Gelenke bei nicht ausgewachsenen Tieren verursachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 5 N (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid 5N (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Lösungen sind mit MOXifloxacin Noridem Infusionslösung inkompatibel:

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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flaschen: 3 Jahre

Nach Anbruch und/oder Verdünnung sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 ml, Kunststoffflaschen aus Polypropylen, mit einem Formdeckel aus Kunststoff, einer Gummidichtung (Isopren, Typ II, grau) und einer Aufreißlasche, oder mit einer Plastikkappe mit eingebetteten Elastomeren (Twin-Ports).

Die 250ml-Kunststoffflasche ist in Packungen mit jeweils 1, 5, 10 und 12 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.

Folgende Infusionen sind mit MOXIfloxacin Noridem 400 mg Infusionslösung kompatibel:
Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 1 molar, Glukose 5 %/10 %/40 %, Xylitol 20 %, Ringer-Lösung, zusammengesetzte Natriumlaktatlösungen (Hartmann-Lösung, Ringer-Laktatlösung).

MOXIfloxacin Noridem Infusionslösung sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln infundiert werden.

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

Bei niedrigen Lagertemperaturen kann es zu einer Ausfällung kommen, die sich bei Raumtemperatur auflöst. Daher wird empfohlen, die Infusionslösung nicht unter 15°C zu lagern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, 1065 Nikosia, Zypern

Vertrieb:
hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

Bei Fragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an die hameln pharma gmbh.

8. ZULASSUNGSNUMMER

88760.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14/3/2014 / 09/8/2018

10. STAND DER INFORMATION

10/01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig