1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Avalox 400 mg/250 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 250 ml der Infusionslösung enthalten 787 mg (34 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Avalox 400 mg/250 ml Infusionslösung ist angezeigt bei Erwachsenen 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 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.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Hämodialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich (für weitere Details siehe Abschnitt 5.2).
Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen
Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Moxifloxacin ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Moxifloxacin wird bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht empfohlen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Patientengruppe nicht bewertet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung abgegeben werden.

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)
- Kinder unter 6 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 Auswurffraktion,
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

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

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin auch kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) und bei Patienten mit einem 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.

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 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.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Bei Patienten, die mit Moxifloxacin behandelt wurden, wurden Fälle des Kounis-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Kounis-Syndrom ist definiert als kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder hypersensitiven Reaktion, die mit einer Verengung der Herzkranzgefäße einhergeht und möglicherweise zu einem Myokardinfarkt führen kann.

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 schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln.
Die Leberfunktion sollte bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft werden.

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

Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, AGEP oder DRESS bei Anwendung von Moxifloxacin entwickelt, darf eine Behandlung mit Moxifloxacin bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut begonnen werden.

Patienten, die zu Krampfanfällen neigen
Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen. Im Falle des Auftretens 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 oder Fluorchinolone erhielten. Mit Moxifloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen
Psychiatrische Reaktionen können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen führten Depressionen oder psychotische Reaktionen bis hin zu 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 *Clostridioides difficile*-assoziierter 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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). 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 Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz
In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und für Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom) oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis)

angewendet werden.

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

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.
Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

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 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 allen Fluorchinolonen sind Störungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Dysglykämie trat vornehmlich bei älteren, mit Moxifloxacin behandelten Patienten auf, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Sulfonylharnstoff) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglukosewerte empfohlen.

Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen
Chinolone können Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen. Moxifloxacin zeigte jedoch in Studien ein geringeres Risiko zur Auslösung von Photosensitivität. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin UV-Bestrahlung zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher sollte Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet 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, Fasziitis und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.

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
Moxifloxacin darf nur bei Erwachsenen zur Behandlung der zugelassenen Indikationen angewendet werden. Moxifloxacin ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert. Darüber hinaus wird die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht empfohlen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Patientengruppe nicht bewertet wurde. Präklinische Daten zeigten Nebenwirkungen auf den Knorpel bei juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Aus klinischen Studien liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren vor (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Information über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 787 mg (ca. 34 mmol) Natrium pro Flasche mit 250 ml Infusionslösung, entsprechend 39,35 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 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 Antikoagulanzien bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetrazyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Infektions- 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 Antikoagulanzien 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 Moxifloxacin-Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien nach täglicher intravenöser oder oraler Anwendung (nur intravenöse, sequenzielle [IV/oral] und orale Gabe) von 400 mg Moxifloxacin beobachtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt festgelegt:

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

System organklasse (MedDRA)	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 Thrombopenie Thrombozythämie Eosinophilie Verlängerte Prothrombinzeit/ INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/INR-Abfall Agranulozytose Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem/ Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämie Hypoglykämisches Koma	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände Psychomotorische	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen	Depersonalisation Psychotische Reaktionen (möglicher-	

System organklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		Hyperaktivität/ Agitiertheit	möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzination Delirium	weise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen Benommenheit	Par- und Dysästhesie Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientiertheit Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) Zittern Schwindel Schläfrigkeit	Hypästhesie Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust) Anormale Träume Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) 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 (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) Uveitis und bilaterale akute Transillumination der Iris (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankungen**	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4) Palpitationen Tachykardie Vorhofflimmern Angina pectoris	Ventrikuläre Tachyarrhythmien Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	Unspezifische Arrhythmien Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen**		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	Vaskulitis	

System organklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Gastrointestinale und abdominelle 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)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Rash Urtikaria Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittelexanthem, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*		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 Verabreichungsort*	Reaktionen an der Einstichstelle	Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten)	Ödeme		

System organklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		Schwitzen Phlebitis			

*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, Angst, Panikanfälle, Depressionen und Suizidgedanken), eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Konzentrationsbeeinträchtigung, 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 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. Grandmal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Halluzination, Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)

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

Pädiatrische Patientengruppen
Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen wurden anhand einer klinischen Studie an pädiatrischen Patienten mit komplizierten intraabdominalen Infektionen ausgewertet; dies ist in der Europäischen Union keine zugelassene Indikation für Erwachsene. Für die Sicherheitsanalyse standen Daten von insgesamt 301 mit Moxifloxacin behandelten pädiatrischen Patienten zur Verfügung, davon 15 Patienten unter 6 Jahren und 286 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

Die am häufigsten auftretenden arzneimittelbedingten Nebenwirkungen unter Moxifloxacin waren QT-Verlängerung (7 % [21/301]), Durchfall (2 % [6/301]) und Phlebitis an der Infusionsstelle (1,3 % [4/301]). In der pädiatrischen Studie traten unter der Behandlung mit Moxifloxacin keine kardiovaskulären Morbiditäts- oder Mortalitätsfälle auf, die auf eine QTc-Verlängerung zurückzuführen waren (siehe Abschnitt 4.4).

Knorpelschäden an gewichttragenden Gelenken bei juvenilen Tieren sind ein bekannter Klasseneffekt von Fluorchinolonen. Daher wurden Erkrankungen der Skelettmuskulatur sorgfältig überwacht und über einen Zeitraum von einem Jahr nach Abschluss der Studienbehandlung nachbeobachtet. Es wurden keine arzneimittelbedingten Erkrankungen der Skelettmuskulatur berichtet. Es gab keine Nebenwirkungen, die auf eine Chondropathie hindeuteten.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Empfehlungen für spezifische Gegenmaßnahmen nach versehentlicher Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Bei oraler oder intravenöser Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin vermindert die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 % bzw. 20 %. Nach oraler Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Verhinderung 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 (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 Antbiotikaklassen spezifisch sind, nicht beeinflusst.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Moxifloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen *Staphylococcus aureus**+ *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B) *Streptococcus milleri*-Gruppe* (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*) *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** (Gruppe A) *Streptococcus viridans*-Gruppe (*S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus*)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Acinetobacter baumannii* *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila* *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
Anaerobe Mikroorganismen *Prevotella* spp.
Andere Mikroorganismen *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae** *Coxiella burnetii* *Mycoplasma pneumoniae**
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium**
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**# *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae**# *Proteus mirabilis**
Anaerobe Mikroorganismen *Bacteroides fragilis**
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Pseudomonas aeruginosa*
*In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen. +Methicillin-resistente *S. aureus* sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Fluorchinolon-resistent. Für Methicillin-resistente *S. aureus* wurde

eine Moxifloxacin-Resistenzrate > 50 % berichtet.
#ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen auch resistent gegenüber Fluorchinolonen.

Pädiatrische Patientengruppen
Moxifloxacin wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren (n = 301, Durchschnittsalter 12 ± 4 Jahre) in einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) untersucht. Die Patienten erhielten Moxifloxacin sequenziell (zunächst intravenös, anschließend oral; Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 12 Stunden oder oral bei einem Körpergewicht ≥ 20 kg, jedoch nicht mehr als 400 mg täglich; Patienten ≥ 45 kg: 400 mg intravenös oder oral einmal täglich) oder intravenöses Ertapenem gefolgt von oralem Amoxicillin/Clavulanat über 5 bis 14 Tage (die mittlere Behandlungsdauer betrug 9 Tage bei einer Spannweite von 1 bis 24 Tagen). Bei der in der Studie verwendeten Dosierung lagen die Moxifloxacin-Konzentrationen nicht bei allen pädiatrischen Patienten in den definierten Zielbereichen (siehe auch Abschnitt 5.2). Es kann keine Empfehlung zur Dosierung in der pädiatrischen Patientengruppe abgegeben werden. Auf Grundlage der Studiendaten war eine aussagekräftige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht möglich. Der Zusammenhang zwischen altersabhängiger Dosierung und der Pharmakokinetik von Moxifloxacin ist in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Moxifloxacin ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert und wird bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Moxifloxacin mit besonderem Fokus auf kardiale und muskuloskelettale Sicherheit. Muskuloskelettale Ereignisse wurden sorgfältig überwacht und über einen Zeitraum von 1 Jahr nach der Studienbehandlung nachbeobachtet.
An dieser Studie nahmen 458 Patienten teil, von denen 301 mit Moxifloxacin behandelt wurden, 150 mit einer aktiven Kontrolle und 7 Patienten erhielten keine Studienbehandlung.

Bei mehr als der Hälfte aller Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden unerwünschte Ereignisse berichtet. Die Häufigkeit der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, war in den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Rate der mit dem Studienpräparat in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignissen betrug 14,3 % (43/301), in der mit Moxifloxacin behandelten Gruppe gegenüber 6,7 % (10/150) bei den mit dem Vergleichspräparat behandelten Patienten. Die am häufigsten auftretenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse unter Moxifloxacin waren QT-Verlängerung (7 % [21/301]), Durchfall (2 % [6/301]) und Phlebitis an der Infusionsstelle (1,3 % [4/301]). Unter der Behandlung mit Moxifloxacin traten keine auf die QT-Verlängerung zurückzuführenden kardiovaskulären Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisse auf. Ein Abbruch der Behandlung mit dem Studienpräparat aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde bei 5,3 % (16/301) der mit Moxifloxacin behandelten Patienten (einschließlich QT-Verlängerung, abdominaler Infektion, Tachykardie, Anstieg der Leberenzyme, Dyspnoe und Abszessdrainage) gegenüber 1,3 % (2/150) der mit dem Vergleichspräparat behandelten Patienten (einschließlich QT-Verlängerung) berichtet.

Die Gesamtinzidenz von muskuloskelettalen Ereignissen betrug 4,3 % (13/301) in der mit Moxifloxacin behandelten Gruppe gegenüber 3,3 % (5/150) bei den mit dem Vergleichspräparat behandelten Patienten. Die Mehrheit der muskuloskelettalen Ereignisse wurde zwischen 12 und 53 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung gemeldet, und alle Ereignisse klangen bis zum Ende der Studie ab (klinische Rückbildung der Zeichen und Symptome). Keines der berichteten muskuloskelettalen unerwünschten Ereignisse wurde als arzneimittelbedingt eingestuft.

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war die Bewertung des klinischen und bakteriologischen Ansprechens beim Nachuntersuchungstermin. Die deskriptive Analyse des Gesamterfolgs beim Nachuntersuchungstermin (28 bis 42 Tage nach Behandlungsende) ergab eine klinische Gesamterfolgsrate von 86,2 % in der Moxifloxacin-Gruppe und 95,3 % in der Vergleichsgruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

In der Bronchialschleimhaut und im epithelialen Flüssigkeitsfilm wurden 2,2 h nach oraler Gabe maximale Konzentrationen von 5,4 mg/kg bzw. 20,7 mg/l (geometrischer Mittelwert) erreicht. Die entsprechende Maximalkonzentration in Alveolarmakrophagen betrug 56,7 mg/kg. Bei intravenöser Gabe wurde nach 10 h in der Hautblasenflüssigkeit eine Konzentration von 1,75 mg/l gemes-

sen. In der interstitiellen Flüssigkeit wurde für die freie Konzentration ein vergleichbares Zeitprofil wie im Plasma beobachtet mit 1,0 mg/l (geometrischer Mittelwert) 1,8 h nach intravenöser Gabe.

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

In klinischen Phase-I- und *in-vitro*-Studien wurden keine stoffwechselrelevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen infolge Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen beobachtet. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

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

Pädiatrische Patientengruppe
Es wurde eine popPK-Analyse der gepoolten Daten aus Phase I (N = 31) und Phase III (N = 155) durchgeführt; das endgültige Modell umfasste eine allometrische Skalierung der Clearance und der Verteilungsvolumina anhand des Körpergewichts.

Die Analyse zeigte, dass 4 mg/kg zweimal täglich als 1-stündige intravenöse Infusion bei Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren mit einem Körpergewicht < 45 kg (N = 52) zu einer medianen C_{max} und AUC im Steady State von 3,6 mg/l (2,2–5,6) bzw. 40 mg*h/l (21–74) führte, was der medianen Exposition bei Erwachsenen ähnelte, die einmal täglich 400 mg erhielten (C_{max} 4,1 mg/l (2,5–6,9), AUC 39 mg*h/l (12–72)).

Bei Jugendlichen (12–18 Jahre und ≥ 45 kg, N = 83), die einmal täglich 400 mg Moxifloxacin als 1- stündige Infusion erhielten, wurde eine mediane C_{max} von 5,9 mg/l (2,4–11) beobachtet, die höher war als bei Erwachsenen. Bei 47 % der jugendlichen Patienten lagen die C_{max}-Werte über dem Sicherheitsgrenzwert für Erwachsene, während die mediane AUC von 42 mg*h/L (22–108) mit der bei Erwachsenen beobachteten AUC vergleichbar war.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance > 20 ml/min/1,73 m^2) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Acylglukuronid) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 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 (> 60 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 20 mg/l führten) Veränderungen im Elektroretinogramm und in Einzelfällen eine Atrophie der Retina.

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

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

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

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

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

Reproduktionsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen weisen darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p.o. und i.v.) und Affen (p.o.) zeigten keinen Anhaltspunkt für Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei 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
Salzsäure 1 N (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 2 N (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Moxifloxacin Infusionslösung:
Natriumchlorid 10 % und 20 %,
Natriumhydrogencarbonat 4,2 % und 8,4 %
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polyolefinbeutel:	3 Jahre
Glasflasche:	5 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyolefinbeutel mit Polypropylen-Port in einem Aluminiumbeutel. Es sind 250-ml-Packungen in Umkartons mit 5 und 12 Beuteln erhältlich.
Farblose Glasflaschen (Typ 2) mit einem Chlorbutyl- oder Brombutyl-Gummistopfen. Die 250-ml-Flasche ist in Packungen mit 1 Flasche und in Mehrstückpackungen mit 5 Flaschen (5 Packungen mit 1 Flasche) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.
Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Moxifloxacin Infusionslösung nachgewiesen:
Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 1 molar, Glucose 5 %/10 %/40 %, Xylitol 20 %, Ringerlösung, Ringerlaktatlösung, Hartmannlösung.
Moxifloxacin Infusionslösung sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.
Lösungen, die sichtbare Partikel oder Trübungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden.
Bei niedrigen Lagertemperaturen kann es zu einer Ausfällung kommen, die sich bei Raumtemperatur wieder auflöst. Daher wird empfohlen, die Infusionslösung nicht unter 15°C zu lagern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (02 14) 30-5 13 48
Fax: (02 14) 2605-5 16 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45263.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DE/31