



# Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 250 ml enthält 400 mg Moxifloxacin als Moxifloxacin hydrochlorid (Ph. Eur.).

1 ml Lösung enthält 1,6 mg Moxifloxacin als Moxifloxacin hydrochlorid (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, grünlich-gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung ist angezeigt zur Behandlung von:

- ambulant erworbener Pneumonie (CAP)
- komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (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 Tabletten oral weiterbehandelt werden.

In klinischen Studien wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (CAP) oder 6 Tagen (cSSSI) auf eine orale Behandlung umgestellt. Die empfohlene Gesamtdauer für die intravenöse und orale Behandlung beträgt 7 – 14 Tage für CAP und 7 – 21 Tage für cSSSI.

#### Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

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

#### Besondere Patientengruppen

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

#### Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert. Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen

wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- Sehenerkrankungen/-schäden infolge einer Chinolontherapie in der Anamnese

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Moxifloxacin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Verlängerung beobachtet. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin deshalb kontraindiziert bei Patienten mit:

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

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

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 angewandt werden, da diese ein gesteigertes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand entwickeln können (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden (siehe auch 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 Erstanwendung. In diesen Fällen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) einzuleiten.

#### 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.

#### Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Moxifloxacin wurden Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

#### 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

# Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung



abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

## Periphere Neuropathie

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

## 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 *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.

## Sehnenentzündung, Sehnenruptur

Sehnenentzündungen und Rupturen (insbesondere der Achilles-Sehne), manchmal beidseitig, können bereits innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. Darüber wurde noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden er-

höht. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung sollten die Patienten daher die Einnahme von Moxifloxacin abbrechen, die betroffenen Gliedmaßen ruhigstellen und sofort ihren Arzt konsultieren, um eine geeignete Behandlung (z.B. Immobilisierung) der betroffenen Sehne einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

## 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 Dehydratation das Risiko von Nierenversagen erhöhen kann.

## Sehstörungen

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

## Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen

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

## Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher 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 cSSI

Die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Behandlung von schweren Verbrennungen, Faszitis 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

Aufgrund negativer Effekte von Moxifloxacin auf den Knorpel juveniler Tiere (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxi-

floxacin 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)
- Neuroleptika (z.B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil)

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

Nach wiederholter Gabe induzierte Moxifloxacin eine ca. 30%ige Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel von Digoxin; AUC und Troughspiegel (Talspiegel) blieben jedoch unbeeinflusst. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Digoxin ist keine besondere Vorsichtsmaßnahme erforderlich.

Bei gleichzeitiger oraler Gabe von Moxifloxacin und Glibenclamid ist es in Studien bei Probanden mit Diabetes zu einer Erniedrigung der maximalen Plasmakonzentration von Glibenclamid um ca. 21 % gekommen. Die Kombination von Glibenclamid und Moxifloxacin könnte theoretisch zu einer leichten und vorübergehenden Hypoglykämie führen. Die beobachteten pharmakokinetischen Veränderungen führten jedoch nicht zu veränderten pharmakodynamischen Parametern (Blutglukose, Insulin). Daher wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin und Glibenclamid beobachtet.

### INR-Veränderungen

In vielen Fällen wurde eine gesteigerte Wirkung von Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetracyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Ansteckungs- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten Risikofaktoren zu sein.

Unter diesen Umständen ist es schwierig abzuschätzen, ob die INR-Störungen (international normalised ratio) durch die Infektionskrankheit oder durch ihre Behandlung hervorgerufen wurden. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsparameter. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen anzupassen.

Klinische Studien zeigten keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Moxifloxacin mit: Ranitidin, Probenecid, oralen Kontrazeptiva, Calciumpräparaten, parenteral verabreichtem Morphin, Theophyllin, Ciclosporin oder Itraconazol.

*In-vitro*-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom-P450-Enzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom-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. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

Siehe Tabelle unten

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

Häufig: Gamma-GT-Anstieg  
Gelegentlich: Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Hypotension, Ödeme, Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4), Krämpfe (inkl. Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Halluzination, Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: Hypernatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, Rhabdomyolyse, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1,000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10,000 bis < 1/1,000	Sehr selten < 1/10,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen z.B. orale und vaginale Candidose			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie Leukopenie Neutropenie Thrombopenie Thrombozythämie Eosinophilie Verlängerte Prothrombinzeit/INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/INR-Abfall Agranulozytose
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		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)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	

Fortsetzung auf Seite 4

## Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1,000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10,000 bis < 1/1,000	Sehr selten < 1/10,000
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Angstzustände Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzination	Depersonalisation Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	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
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)	
<b>Herzerkrankungen</b>	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)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit Erbrechen Gastrointestinale 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)	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	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)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Pruritus Rash Urtikaria Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1,000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10,000 bis < 1/1,000	Sehr selten < 1/10,000
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		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)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Dehydration	Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Reaktionen an der Einstichstelle	Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten) Schwitzen Phlebitis	Ödeme	

#### 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: Chinolone, Fluorchinolone,  
ATC-Code: J01MA14

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

**PK/PD-Verhältnis**  
Fluorchinolone töten Erreger konzentrationsabhängig ab. Pharmakodynamische Untersuchungen mit Fluorchinolonen in Infektionsmodellen am Tier und in Studien mit Menschen weisen darauf hin, dass das AUC<sub>24</sub>/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 Mechanis-

men sind Überexpression von Effluxpumpen, Impermeabilität und Protein-vermittelter Schutz der DNS-Gyrase. Kreuzresistenz zwischen Moxifloxacin und anderen Fluorchinolonen ist zu erwarten. Die Wirksamkeit von Moxifloxacin wird durch Resistenzmechanismen, die für andere Antibiotikaklassen spezifisch sind, nicht beeinflusst.

**Grenzwerte (Breakpoints)**  
Klinische EUCAST-MHK- und Plättchendifusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2012):

Siehe Tabelle unten

**Mikrobiologische Empfindlichkeit**  
Die Häufigkeit der erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert,

insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffes bei mindestens einigen Infektionen in Frage stellt.

Siehe Tabelle auf Seite 6

#### 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

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

\* Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies. Sie sind nur anwendbar auf Spezies, die keine Spezies-spezifischen Grenzwerte haben und sind nicht anwendbar auf Spezies, bei denen die Interpretationskriterien noch zu bestimmen sind.

## Moxifloxacin Ibisqus 400 mg/250 ml Infusionslösung

**Üblicherweise empfindliche Spezies**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen*Staphylococcus aureus*\*<sup>+</sup>*Streptococcus agalactiae* (Gruppe B)*Streptococcus milleri*-Gruppe\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)*Streptococcus pneumoniae*\*<sup>+</sup>*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*\*<sup>+</sup>*Legionella pneumophila**Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*Anaerobe Mikroorganismen*Prevotella* spp.Andere Mikroorganismen*Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*\*<sup>+</sup>*Coxiella burnetii**Mycoplasma pneumoniae*\*<sup>+</sup>**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*\*<sup>#</sup>*Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae*\*<sup>#</sup>*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.

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von ca.

12 Stunden eliminiert. Die durchschnittliche scheinbare Gesamt-Körper-Clearance nach Gabe von 400 mg liegt im Bereich von 179 bis 246 ml/min. Nach intravenöser Infusion von 400 mg Moxifloxacin wurden im Urin etwa 22 % und in den Faeces etwa 26 % der Substanz unverändert wiedergefunden. Insgesamt etwa 98 % der verabreichten Dosis (unveränderter Wirkstoff und Metaboliten) werden nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin wiedergefunden.

Die renale Clearance erreichte etwa 24–53 ml/min und lässt auf eine partielle tubuläre Reabsorption der Substanz in der Niere schließen. Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid veränderte die renale Clearance des Wirkstoffes nicht.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

**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 Elektretinogramm und in Einzelfällen eine Atrophie der Retina.

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

Eine intraarterielle Verabreichung sollte vermieden werden, da bei dieser Applikationsart entzündliche Veränderungen des periaarteriellen 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 Rat-



ten 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

Propylenglykol  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Folgende Lösungen sind inkompatibel mit Moxifloxacin Infusionslösung:  
Natriumhydrogencarbonat 4,2 % und 8,4 % Lösung

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem ersten Öffnen und/oder Verdünnung verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Glas (Typ 2) mit einem elastischen Brombutyl-Gummi-stopfen und einer Aluminium-Flip Kappe.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 12 Durchstechflaschen mit je 250 ml Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Für die folgenden Infusionslösungen wurde Kompatibilität mit Moxifloxacin 400 mg Infusionslösung nachgewiesen:

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid 0,9%/10%/20 %, Natriumchlorid 1 molar, Glucose 5%/10%/40 %, Ringerlösung, Compound Natriumlactatlösung (Ringerlactatlösung, Hartmannlösung).

Moxifloxacin Infusionslösung sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Nicht verwenden, wenn die Lösung sichtbaren Partikel enthält, oder wenn die Lösung trüb ist.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Ibigen S.r.l. – Via Fossignano, 2  
04011 Aprilia (LT) – Italien  
Telefon: + 39 (0)6 921501  
Fax: + 39 (0)6 92150500  
E-Mail: info@ibigen.it

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

87730.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. März 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt