

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Moxifloxacin als Moxifloxacinhydrochlorid (Ph.Eur.) Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß oder grauweiße, längliche Filmtabletten, mit der Prägung „S9“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten sind bei Patienten ab 18 Jahren angezeigt zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen, die durch Moxifloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Moxifloxacin sollte nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Initialtherapie dieser Infektionen normalerweise empfohlen werden, als ungeeignet angesehen werden oder wenn diese versagt haben:

- Akute bakterielle Rhinosinusitis
- Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis sollte Moxifloxacin HEC Pharm nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- Ambulant erworbene Pneumonie, mit Ausnahme schwerer Fälle
- Leichte bis mäßige entzündliche Erkrankung des Beckens (das heißt Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis), ohne einen assoziierten Tuboovarial- oder Beckenabszess.

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten werden für die Monotherapie einer leichten bis mäßigen entzündlichen Erkrankung des Beckens nicht empfohlen, sondern sind aufgrund einer zunehmenden Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) zu verabreichen, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten können auch zum Abschluss eines Therapiezyklus bei Patienten angewendet werden, die unter der Initialtherapie mit intravenösem Moxifloxacin in den folgenden Indikationen eine Besserung gezeigt haben:

- Ambulant erworbene Pneumonie
- Komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten sollten bei allen Arten von Haut- und Weichteilgewebsinfektionen oder bei einer schweren, ambulant erworbenen Pneumonie nicht zur Initialtherapie angewendet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung (Erwachsene)

Die empfohlene Dosis ist eine 400-mg-Filmtablette einmal täglich.

Patienten mit Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht bis stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, also bei Hämodialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Dosisanpassung erforderlich (für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.3).

Andere spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) kontraindiziert. Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte unzerkaut als Ganzes mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten.

Dauer der Anwendung

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

Moxifloxacin HEC Pharm 400 mg Filmtabletten sollten über folgende Behandlungszeiträume angewendet werden:

- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis 5-10 Tage
- Ambulant erworbene Pneumonie 10 Tage
- Akute bakterielle Rhinosinusitis 7 Tage
- Leichte bis mäßige entzündliche Erkrankung des Beckens 14 Tage

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien über Behandlungszeiträume von maximal 14 Tagen untersucht.

Sequenztherapie (intravenöse gefolgt von oraler Anwendung)

In klinischen Studien mit einer Sequenztherapie wechselten die meisten Patienten innerhalb von 4 (ambulant erworbene Pneumonie) oder 6 Tagen (komplizierte Infektionen von Haut und Weichteilgewebe) von einer intravenösen auf eine orale Behandlung. Die empfohlene Gesamtdauer einer intravenösen und oralen Behandlung beträgt 7-14 Tage bei einer ambulant erworbenen Pneumonie und 7-21 Tage bei komplizierten Infektionen von Haut und Weichteilgewebe.

Die empfohlene Dosis (400 mg einmal täglich) und die für die jeweilige Indikation angegebene Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten unter 18 Jahren.
- Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Chinolonen.

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 Elektrolythaushalts, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie,
- Klinisch relevanter Bradykardie,
- Klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit verringerter 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 der begrenzten klinischen Daten ist Moxifloxacin auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) kontraindiziert sowie bei Patienten mit einem Transaminasenanstieg auf mehr als das 5-fache des oberen Normwertes (ULN).

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 weniger schweren 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. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfprogramms aufgezeichneten EKGs zeigte unter Moxifloxacin eine QTc-Verlängerung von $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4 % des Ausgangswertes. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einem verlängerten QTc-Ausgangswert neigen, reagieren sie möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. Ebenso können ältere Patienten empfindlicher für Arzneimittel-assoziierte Einflüsse auf das QT-Intervall sein.

Medikamente, die den Kaliumspiegel erniedrigen können, sollten bei Patienten unter Moxifloxacin-Behandlung mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Prädisposition zu Arrhythmien (insbesondere Frauen und ältere Patienten) wie z. B. mit akuter Myokardischämie oder QT-Verlängerung, da diese zu einem gesteigerten Risiko ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen könnte (siehe auch Abschnitt 4.3). Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann dosisabhängig ansteigen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden.

Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG abgeleitet werden.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen wurden nach der ersten Verabreichung von Fluorchinolonen, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich zu einem lebensbedrohlichen Schock entwickeln, und zwar schon nach der ersten Verabreichung. In Fällen klinischer Manifestationen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Behandlung des Schocks) 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

Im Zusammenhang mit Moxifloxacin ist über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet worden, die potenziell zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle) führen können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu konsultieren, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung entwickeln, wie schnell entstehende Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie.

Bei Anzeichen von Störungen der Leberfunktion sollten Leberfunktionstests/Untersuchungen durchgeführt 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 mit Neigung zu Krampfanfällen

Es ist bekannt, dass Chinolone Krampfanfälle auslösen können. Daher ist bei der Anwendung von Moxifloxacin Vorsicht geboten 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 abubrechen. Es sind geeignete Maßnahmen 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 Verabreichung von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen führten Depressionen oder psychotische Reaktionen zu Selbstmordgedanken und selbstgefährdendem Verhalten wie z. B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Moxifloxacin abzusetzen, und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Bei der Anwendung von Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Erkrankungen wird Vorsicht empfohlen.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö, einschließlich Kolitis

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, wurde über Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC), einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziiierter Diarrhö berichtet, die von einer leichten Diarrhö bis zu einer tödlichen Kolitis reichen können. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn sich bei Patienten während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhö entwickelt. Wird eine AAD oder AAC vermutet oder nachgewiesen, sollte die aktuelle Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abgebrochen werden, und es sind umgehend adäquate Therapiemaßnahmen zu ergreifen. Außerdem sollten geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle ergriffen werden, um das Übertragungsrisiko zu verringern. Die Darmtätigkeit hemmende Arzneimittel sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Moxifloxacin 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

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung und nach der Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen

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

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

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

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei älteren Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung von Moxifloxacin Vorsicht geboten, wenn die Patienten nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen können, da eine Dehydratation das Risiko eines Nierenversagens erhöhen kann.

Sehstörungen

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

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

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) 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 Blutzuckerwerte empfohlen.

Prävention von Photosensitivitätsreaktionen

Es wurde gezeigt, dass Chinolone Photosensitivitätsreaktionen verursachen können. Allerdings wurde in Studien festgestellt, dass Moxifloxacin ein geringeres Risiko für die Entwicklung von Lichtempfindlichkeit aufweist. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin die Exposition mit UV-Strahlen zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit einer familiären Vorgeschichte oder mit bestehendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Bei der Verabreichung von Moxifloxacin an diese Patienten ist Vorsicht geboten.

Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung des Beckens

Für Patienten mit komplizierten entzündlichen Erkrankungen des Beckens (z. B. einhergehend mit einem Tuboovarial- oder Beckenabszess), für die eine intravenöse Behandlung als notwendig erachtet wird, wird die Behandlung mit Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten nicht empfohlen.

Eine entzündliche Erkrankung des Beckens kann durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Daher ist in solchen Fällen die empirische Moxifloxacin-Therapie um ein weiteres geeignetes Antibiotikum (z. B. ein Cephalosporin) zu ergänzen, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie überdacht werden.

Patienten mit bestimmten cSSSI

Die klinische Wirksamkeit von intravenösem Moxifloxacin bei der Behandlung von schweren Verbrennungen, Faszitis und Infektionen eines diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.

Beeinträchtigung mikrobiologischer Tests

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

Die Behandlung mit Moxifloxacin kann in Proben von Patienten, die aktuell Moxifloxacin erhalten, durch Unterdrückung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch-negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. führen.

Patienten mit MRSA-Infektionen

Moxifloxacin wird zur Behandlung von MRSA-Infektionen nicht empfohlen. Bei Verdachtsfällen oder bestätigten MRSA-Infektionen sollte die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund von negativen Effekten von Moxifloxacin auf den Knorpel von Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen unter 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 QTc-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. Phenothiazine, 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., Bepriidil, Diphemanil).

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wenn diese mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel verringern können (z. B. Schleifen- und Thiazid-Diuretika, Laxanzien und Darmspülungen [hohe Dosen], Kortikosteroide, Amphotericin B) oder mit Arzneimitteln, die mit einer klinisch signifikanten Bradykardie einhergehen.

Zwischen der Verabreichung eines Arzneimittels, das zwei- oder dreiwertige Kationen enthält (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, Didanosin-Tabletten, Sucralfat und eisen- oder zinkhaltige Arzneimittel), und der Verabreichung von Moxifloxacin sollten etwa 6 Stunden liegen.

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Aktivkohle und 400 mg Moxifloxacin führte zu einer deutlich eingeschränkten Resorption und zu einer um mehr als 80 % verringerten

systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffes. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittel nicht empfohlen (außer bei Überdosierung, siehe auch Abschnitt 4.9).

Nach wiederholter Verabreichung an gesunde Freiwillige erhöhte Moxifloxacin die $C_{\max}$ von Digoxin um etwa 30 %, ohne Auswirkungen auf die AUC oder die Talspiegel zu haben. Bei der Anwendung mit Digoxin sind keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Moxifloxacin und Glibenclamid ist es in Studien bei Probanden mit Diabetes zu einer Verringerung der maximalen Plasmaspiegel von Glibenclamid um etwa 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 (Blutzuckerwerte, Insulin). Daher wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin und Glibenclamid beobachtet.

INR-Veränderungen

In vielen Fällen wurde eine gesteigerte Wirksamkeit von Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei der Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetrazyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Die Infektionen und entzündlichen Erkrankungen sowie das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig abzuschätzen, ob die INR-Störungen (International Normalised Ratio) durch die Infektion oder durch ihre Behandlung hervorgerufen wurden. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere Kontrolle des INR-Werts. Sofern erforderlich, ist die Dosierung des oralen Antikoagulans je nach Bedarf anzupassen.

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

In-vitro-Studien mit menschlichen Cytochrom-P450-Enzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Daten sind keine metabolischen Wechselwirkungen durch Cytochrom-P450-Enzyme zu erwarten.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Moxifloxacin zeigt keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln, einschließlich Milchprodukten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Moxifloxacin im Rahmen der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei Jungtieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Milch übergehen. Aufgrund fehlender Daten für den Menschen und des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei Jungtieren, ist das Stillen während der Moxifloxacin-Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Moxifloxacin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, die Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von ZNS-Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl; akuter, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, siehe Abschnitt 4.8) oder akuter und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit Moxifloxacin 400 mg (oral und Sequenztherapie) berichtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Außer Übelkeit und Durchfall wurden alle Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von weniger als 3 % beobachtet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind 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 ($< 1/10.000$)
- Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt
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(n) Neutropenie Thrombozytopenie Thrombozythämie Eosinophilie Verlängerte Prothrombinzeit/I NR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspie- gels/INR-Abfall Agranulozytose Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie, einschließlich lebensbedrohliche m Schock (sehr selten) (siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem / Angioödem (einschließlich Larynxödem, potenziell lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämisch es Koma	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstreaktionen Psychomotorische Hyperaktivität / Agitiertheit	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen potenziell bis hin zur Selbstgefährdung,	Depersonalisatio- n Psychotische Reaktionen (potenziell bis hin zur Selbstgefährdung	

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt
			wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzinationen Delirium	, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Parästhesie und Dysästhesie Geschmacksstörun- gen (einschließlich Ageusie in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Orientierungsstörun- g Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) Tremor Vertigo Somnolenz	Hypästhesie Geruchsstörungen (einschließlich Anosmie) Abnorme Träume Koordinationsstöru- ngen (einschließlich Gangstörungen, insbesondere durch Schwindelgefühl oder Vertigo) Krampfanfälle, einschließlich Grand-mal-Anfälle (siehe Abschnitt 4.4) Gestörte Aufmerksamkeit Sprachstörungen Amnesie Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkranku- ngen*		Sehstörungen, einschließlich Diplopie und Verschwommense- hen (insbesondere im Rahmen von	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insbesondere im Rahmen von ZNS-Reaktionen,	

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt
		ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		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 (normalerweise reversibel)		
Herzerkrankun- gen**	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)	
Gefäßerkrankun- gen**		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (einschließlich asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit Erbrechen Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Diarrhö	Appetit und Nahrungsaufnahme verringert Obstipation Dyspepsie Flatulenz Gastritis Amylaseanstieg	Dysphagie Stomatitis Antibiotika- assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt
Erkrankungen der Leber und Galle	Anstieg der Transaminasen	Beeinträchtigung der Leber (einschließlich LDH-Anstieg) Bilirubinanstieg Gamma- Glutamyltransferas e erhöht Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Ikterus Hepatitis (vorwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, potenziell zu einem lebensbedrohlich en Leberversagen führend (einschließlich Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge webes		Pruritus Hautausschlag Urtikaria Trockene Haut		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens- Johnson- Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich , siehe Abschnitt 4.4)	Akute Generalisierte Exanthematisch e Pustulose (AGEP) Arzneimittelrea ktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) Fixes Arzneimittlex anthem Photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskula tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran kungen*		Arthralgie Myalgie	Tendonitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskelkrampf Muskelzucken Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4) Arthritis Muskelrigidität Verschlimmerun g der Symptome	Rhabdomyolys e

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit unbekannt
				einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydratation	Beeinträchtigung der Nieren (einschließlich Anstieg von BUN und Kreatinin) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort*		Unwohlsein (vorwiegend Asthenie oder Ermüdung) Schmerzzustände (einschließlich Schmerzen in Rücken, Brustkorb, Becken und Extremitäten) Schwitzen	Ödem		

*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 Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten Fälle mit folgenden Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch während einer Behandlung mit

Moxifloxacin auftreten können: erhöhter intrakranieller Druck (einschließlich Pseudotumor cerebri), Hypernatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Überdosierung werden keine spezifischen Gegenmaßnahmen empfohlen. 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 Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin verringert die gleichzeitige Verabreichung von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 %. Nach Fällen oraler Überdosierung kann die frühzeitige Verabreichung von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Prävention einer übermäßig erhöhten systemischen Exposition mit Moxifloxacin sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin verfügt *in vitro* über eine Wirkung gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNA benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von resistenten Mutanten bei grampositiven Bakterien zu führen. Der sperrige Bicycloamin-Substituent in der C-7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit *nor-A*- oder *pmr-A*-Genen in Verbindung gebracht wird, die in bestimmten grampositiven Bakterien zu finden sind.

Pharmakodynamische Untersuchungen haben gezeigt, dass Moxifloxacin die Erreger konzentrationsabhängig abtötet. Die minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) liegen im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK).

Wirkung auf die Darmflora des Menschen

**Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels –
Antragsversion**

Bei Probanden wurden nach oraler Verabreichung von Moxifloxacin folgende Veränderungen der Darmflora beobachtet: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. und *Klebsiella* spp. waren in der Anzahl vermindert, ebenso wie die Anaerobier *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. und *Peptostreptococcus* spp. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Innerhalb von zwei Wochen wurde wieder der Ausgangszustand erreicht.

Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen, die Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Makrolide und Tetracycline inaktivieren, beeinflussen die antibakterielle Wirkung von Moxifloxacin nicht. Andere Resistenzmechanismen wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen können die Empfindlichkeit gegenüber Moxifloxacin ebenfalls beeinflussen.

In vitro wird die Resistenz gegen Moxifloxacin durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNS-Gyrase und der Topoisomerase IV erworben. Moxifloxacin stellt ein schlechtes Substrat für die aktiven Effluxmechanismen in grampositiven Organismen dar.

Mit anderen Fluorchinolonen wird eine Kreuzresistenz beobachtet. Da Moxifloxacin bei einigen grampositiven Bakterien die beiden Topoisomerasen II und IV mit ähnlicher Wirkung hemmt, können jedoch Bakterien, die gegen andere Fluorchinolone resistent sind, gegenüber Moxifloxacin empfindlich sein.

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

Klinische EUCAST-MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2012):

Mikroorganismen	Empfindlich	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> Gruppe 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
Nicht-speziespezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Nicht-speziespezifische Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen bestimmter Spezies. Sie dürfen nur auf Spezies angewendet werden, für die kein speziespezifischer Grenzwert vorliegt, und sie sind nicht anwendbar		

Modul 1.3.1.1	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion	–
----------------------	--	----------

auf Spezies, bei denen die Interpretationskriterien noch zu bestimmen sind.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten infrage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten erfolgen.

Üblicherweise empfindliche Spezies

<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u>
--

<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (Methicillin-empfindlich) <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 gramnegative Mikroorganismen</u>
--

<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *

<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>

<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

<u>Andere Mikroorganismen</u>

<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
--

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> <i>(Methicillin-resistant)</i> ⁺
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
Von Natur aus resistente Organismen
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* In klinischen Studien in den zugelassenen klinischen Indikationen wurde die Wirksamkeit bei empfindlichen Stämmen zufriedenstellend nachgewiesen. [#]ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen resistent gegenüber Fluorchinolonen ⁺Resistenzrate ≥ 50 % in einem oder mehreren EU-Ländern

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Verabreichung wird Moxifloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91 %.

Nach Einzeldosen im Bereich von 50-800 mg Moxifloxacin und nach 10-tägiger Verabreichung von bis zu 600 mg einmal täglich ist die Pharmakokinetik linear. Nach einer oralen Dosis von 400 mg werden Plasmaspitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l innerhalb von 0,5-4 Stunden nach Verabreichung erreicht. Im Steady State (400 mg einmal täglich) werden maximale und minimale Plasmakonzentrationen von 3,2 bzw. 0,6 mg/l erreicht. Im Steady State ist die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls etwa 30 % höher als nach der ersten Dosis.

Verteilung

Moxifloxacin wird schnell in den Extravasalraum verteilt; nach einer Dosis von 400 mg wird

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

eine AUC von 35 mg·h/l beobachtet. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) beträgt etwa 2 l/kg. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Untersuchungen ergaben eine Proteinbindung von etwa 40-42 %, unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Moxifloxacin wird hauptsächlich an Serumalbumin gebunden.

Folgende Maximalkonzentrationen (geometrische Mittelwerte) wurden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin gemessen:

Gewebe	Konzentration	Verhältnis: Plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Speichel	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchialschleimhaut	5,4 mg/kg	1,7-2,1
Alveolarmakrophagen	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epithelialer Flüssigkeitsfilm	20,7 mg/l	5-7
Kieferhöhlen	7,5 mg/kg	2,0
Siebbeinhöhle	8,2 mg/kg	2,1
Nasendpolypen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitielle Flüssigkeit	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Weiblicher Genitaltrakt*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴
* intravenöse Verabreichung einer Einzeldosis von 400 mg		
¹ 10 h nach Verabreichung		
² freie Konzentration		
³ von 3 h bis 36 h nach Verabreichung		
⁴ am Ende der Infusion		

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird über die Nieren und die Galle bzw. in den Fäzes 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 *In-vitro*-Studien wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen beobachtet, die eine Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen durchlaufen. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

Elimination

Moxifloxacin wird mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Die mittlere erkennbare Gesamtkörper-Clearance nach Verabreichung einer Dosis von 400 mg liegt im Bereich von 179 bis 246 ml/min. Die renale Clearance erreichte etwa 24-53 ml/min und lässt auf eine partielle tubuläre Reabsorption des Wirkstoffs in der Niere schließen. Nach einer Dosis von 400 mg werden im Urin (etwa 19 % unverändert, etwa 2,5 % als M1 und etwa 14 % als M2) und in den Fäzes (etwa 25 % unverändert und etwa 36 % als M1, keine Ausscheidung von M2) insgesamt etwa 96 % wiedergefunden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid veränderte die renale Clearance der Muttersubstanz nicht.

Ältere Personen und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Bei gesunden Probanden mit niedrigem Körpergewicht (wie Frauen) und bei älteren Probanden werden höhere Plasmakonzentrationen beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Glucuronid) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5-fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Leberfunktionsstörung

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B) lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen über Unterschiede zu gesunden Freiwilligen zu. Leberfunktionsstörungen sind mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel des Metaboliten M1 verbunden, wohingegen die Exposition mit der Muttersubstanz vergleichbar ist mit der bei gesunden Freiwilligen. Es gibt keine ausreichende Erfahrung über die klinische Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Affen wurde ein Einfluss auf das hämatopoetische System beobachtet (leichter Rückgang der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl). Wie bei anderen Chinolonen wurde bei Ratten, Affen und Hunden eine Hepatotoxizität beobachtet (erhöhte Leberenzyme und vakuoläre Degeneration). Bei Affen kam es zu einer ZNS-Toxizität (Konvulsionen). Diese Effekte wurden nur nach einer Behandlung mit hohen Moxifloxacin-Dosen oder nach längerer Behandlung beobachtet.

Moxifloxacin war, wie andere Chinolone auch, in *In-vitro*-Tests mit Bakterien oder Säugerzellen genotoxisch. Da diese Effekte auf die Interaktion mit der bakteriellen Gyrase und – in wesentlich höheren Konzentrationen – auf die Interaktion mit der Topoisomerase II in Säugerzellen zurückgeführt werden können, kann ein Schwellenwert der Konzentration für die Genotoxizität angenommen werden. In *In-vivo*-Tests wurde trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen kein Hinweis auf eine Genotoxizität gefunden. Daher ist bei therapeutischer Dosierung beim Menschen eine ausreichende Sicherheitsmarge gegeben. In einer Initiations-Promotions-Studie an Ratten war Moxifloxacin nicht kanzerogen.

Viele Chinolone sind photoreaktiv und können phototoxische, photomutagene und photokanzerogene Effekte auslösen. Im Gegensatz dazu erwies sich Moxifloxacin in einem umfassenden Programm von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen als frei von phototoxischen und photogenotoxischen Eigenschaften. Unter den gleichen Bedingungen lösten andere Chinolone Effekte aus.

In hohen Konzentrationen hemmt Moxifloxacin die schnelle Komponente des verzögerten

Modul 1.3.1.1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Antragsversion

Gleichrichter -Kaliumausstroms am Herzen und kann so zu Verlängerungen des QT-Intervalls führen. In toxikologischen Studien an Hunden mit oralen Dosen von ≥ 90 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 16 mg/l führten, wurden QT-Verlängerungen aber keine Arrhythmien verursacht. Nur nach einer sehr hohen, kumulativen, intravenösen Verabreichung von mehr als dem 50-fachen der humanen Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von ≥ 200 mg/l (mehr als das 40-fache des therapeutischen Spiegels) führte, traten bei Hunden reversible, nicht-tödliche ventrikuläre Arrhythmien auf.

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie bei Jungtieren Schädigungen im Knorpel der großen Diarthrosen verursachen. Die niedrigste orale Dosierung von Moxifloxacin, die bei jungen Hunden zu Schädigungen von Gelenken führte, war viermal höher als die empfohlene therapeutische Dosis von 400 mg (bei einem angenommenen Körpergewicht von 50 kg) auf einer mg/kg-Basis mit zwei- bis dreifach höheren Plasmakonzentrationen als jene bei der höchsten therapeutischen Dosis.

Toxizitätsuntersuchungen an Ratten und Affen (wiederholte Verabreichung für bis zu 6 Monate) ergaben keinen Hinweis auf ein okulotoxisches Risiko. Bei Hunden führten hohe orale Dosen (≥ 60 mg/kg) mit Plasmakonzentrationen ≥ 20 mg/l zu Veränderungen im Elektroretinogramm und in Einzelfällen zu einer Atrophie der Retina.

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 eine Beeinträchtigung der Fertilität nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei Kaninchenfoeten wurde eine leicht erhöhte Inzidenz von Wirbel- und Rippenmissbildungen beobachtet, allerdings nur bei deutlich maternal toxischer Dosis (20 mg/kg i.v.). Bei Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich kam es bei Affen und Kaninchen zu einer erhöhten Inzidenz von Aborten. Bei Ratten wurde bei Dosierungen, die auf einer mg/kg-Basis 63-mal höher waren als die höchste empfohlene Dosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, Folgendes beobachtet: ein verringertes Körpergewicht der Foeten, ein erhöhter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Dauer der Tragzeit und eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Weißer, undurchsichtiger PVC/PVDC/Aluminium-Blister) mit 5, 7, 10, 14, 30, 100 und 120 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
D-10963 Berlin
Deutschland.
Tel.: 030-3300 7721
E-Mail: info@hecpharm.biz

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

91289.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024