

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Tillomed 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 235,17 mg Laktose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mattrote, kapselförmige Filmtabletten mit einer Abmessung von 17 × 7 mm, die auf der einen Seite mit „400“ und auf der anderen Seite mit „M“ geprägt sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin Tillomed wird angewendet bei Patienten ab 18 Jahren zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen, soweit sie 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 initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden oder wenn diese versagt haben:

- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, ausgenommen schwere Formen
- Akute, bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- Leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens (d. h. Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis), ohne einen assoziierten Tuboovarial- oder Beckenabszess. Moxifloxacin Tillomed 400 mg Filmtabletten werden nicht für eine Monotherapie von leicht bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern sind aufgrund steigender Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) zu geben, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Moxifloxacin Tillomed 400 mg Filmtabletten können auch zur abschließenden Behandlung bei Patienten angewendet werden, die unter der Initialtherapie mit intravenösem Moxifloxacin in den folgenden Anwendungsgebieten eine Besserung gezeigt haben:

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen
- Moxifloxacin Filmtabletten sollten nicht zur Initialtherapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen oder schwerer, ambulant erworbener Pneumonie 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 400 mg einmal täglich.

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).

Andere 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 (< 18 Jahren) kontraindiziert.

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

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Für Moxifloxacin wird folgende Anwendungsdauer empfohlen:

- | | |
|---|---------------|
| ☐ Akute Exazerbation der einer chronischen Bronchitis (entsprechend diagnostiziert) obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis: | 5 bis 10 Tage |
| ☐ Ambulant erworbene Pneumonie: | 10 Tage |
| ☐ Akute bakterielle Sinusitis: | 7 Tage |
| ☐ Leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens: | 14 Tage |

Moxifloxacin Tillomed 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu 14 Tage angewendet.

Sequenzielle (intravenöse gefolgt von oraler) Therapie

In klinischen Studien mit sequenzieller Therapie wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (ambulant erworbene Pneumonie) oder 6 Tagen (komplizierte Haut- und Weichgewebeerkrankungen) von einer intravenösen auf eine orale Behandlung umgestellt. Die empfohlene Gesamtdauer für die intravenöse und orale Behandlung beträgt 7-14 Tage für ambulant erworbene Pneumonie und 7-21 Tage für komplizierte Haut- und Weichgewebeerkrankungen.

Die empfohlene Dosis (1 × täglich 400 mg) 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 einer Vorgeschichte von Sehnerkrankungen/ -schäden infolge einer Chinolontherapie

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 (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 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. 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 ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich *Torsade de pointes*) und Herzstillstand führen können (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 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.

Schwere Lebererkrankungen

Fälle von fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen, sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, 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 der Leber überprüft werden.

Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen

Für Moxifloxacin wurden Fälle von bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, 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 anderen Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen. Im Falle des Auftretens von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Flurochinolone 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 einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschließlich Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrumantibiotika, einschließlich Moxifloxacin, beschrieben und können von einer leichten Diarrhoe bis zur tödlichen Kolitis reichen. Daher ist es wichtig, dies bei der Diagnose von Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhoe entwickeln. Wenn eine AAD oder AAC vermutet wird oder nachgewiesen ist, sollte die derzeitige Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abgebrochen und unverzüglich angemessene Therapiemaßnahmen ergriffen werden. Außerdem sollten geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle durchgeführt werden, um das Übertragungsrisiko zu mindern. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhoe entwickeln, kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Symptome verschlimmern können.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Moxifloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht eingesetzt werden, da Dehydrierung 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 Moxifloxacingabe berichtet worden. Dysglykämie trat vornehmlich bei älteren, mit Moxifloxacin behandelten Patienten auf, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Sulfonylharnstoff) oder mit Insulin behandelt wurden. Bei Fluorchinolonen wurde über Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglukosewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen

Chinolone können bei Patienten 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-Dehydrogenasemangel

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher sollte Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens

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

Entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufen 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. Falls nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wird, muss die Therapie überdacht werden.

Patienten mit bestimmten komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen

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

Beeinträchtigung biologischer 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 methizillinresistenten *staphylococcus aureus*-Infektionen

Moxifloxacin wird nicht für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlen. Wenn vermutet wird oder nachgewiesen ist, dass eine Infektion durch MRSA verursacht wird, sollte die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund negativer Effekte von Moxifloxacin auf den Knorpel juveniler Tiere (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen nach der Einnahme von Fluorchinolonen berichtet. Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Berücksichtigung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysmen oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/ oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollte der Patient angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Sonstige Bestandteile

Moxifloxacin Tillomed enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, totalem Laktasemangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 Thiaziddiuretika, Laxanzien und Darmspülungen [hoch dosiert], Kortikosteroide, Amphotericin B) oder eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können.

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

Bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Aktivkohle und 400 mg Moxifloxacin wurde die Resorption deutlich vermindert und die systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffes um mehr als 80 % verringert. Daher wird die gleichzeitige Gabe beider Arzneimittel nicht empfohlen (außer bei Überdosierung, siehe auch Abschnitt 4.9).

Nach wiederholter Gabe induzierte Moxifloxacin eine ca. 30 %ige Erhöhung der C_{max} von Digoxin; AUC und Talspiegel blieben jedoch unbeeinflusst. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Digoxin sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Bei gleichzeitiger oraler Gabe von Moxifloxacin und Glibenclamid ist es in Studien an 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.

International normalised ratio (INR)-Veränderungen

In vielen Fällen wurde eine gesteigerte Wirkung von Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetrazyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Ansteckungs- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig abzuschätzen, ob die INR-Störungen 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, Kalziumpräparaten, parenteral verabreichtem Morphin, Theophyllin, Ciclosporin oder Itraconazol.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom-P450-Isoenzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind metabolische Interaktionen durch Cytochrom-P450-Isoenzyme unwahrscheinlich.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Moxifloxacin zeigt keine klinisch relevanten 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 Moxifloxacinbehandlung 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 Reaktionen auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit 400 mg Moxifloxacin (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 < 3 % beobachtet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt festgelegt, häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000)

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen, z. B. orale und vaginale Candidose.				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Thrombo-		Prothrombinspiegel erhöht/ INR erniedrigt, Agranulozytose	

		zythämie, Eosinophilie, Prothrombinzeit verlängert/ INR erhöht			
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4), allergisches Ödem/ Angioödem (inkl. Kehlkopfödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Störungen					Reaktionssyndro- m (Beibehaltung von freiem Wasser, erhöhte Ausscheidung von Natrium und Hyponatriämie, die zu Anorexie, Erbrechen und Verwirrung führt, gefolgt von Anfällen, Koma und Tod in schweren Fällen) der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie, Hyperurikämie	Hypoglykämie	Hypoglykämi- sches Koma
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstreaktionen, psychomotorische Hyperaktivität/ Agitiertheit	emotionale Labilität, Depressionen (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zu autoaggressi- vem Verhalten, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4), Halluzination	Depersonalisation, psychotische Re- aktionen (möglicherweise bis hin zu autoaggressivem Verhalten, wie z. B. Suizidgedan- ken oder Suizid- versuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstö- rungen (inkl. Geschmacksver- lust in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Orientierungs- störungen,	Hypoästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Anosmie), abnormale Träume, Koordinationsstö- rungen (inkl. Gangstörungen, insbesondere durch Schwindel oder Vertigo),	Hyperästhesie	

		Schlafstörungen (überwiegend Insomnie), Tremor, Vertigo, Somnolenz	Krämpfanfälle inkl. <i>grand mal</i> -Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Amnesie, periphere Neuropathie und Polyneuropathie		
Augenerkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenes Sehen (insbesondere 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)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Hörstörungen, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankungen	QT verlängert bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris	Kammertachyarrhythmien, Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	unspezifische Arrhythmien, <i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation	Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Diarrhoe	Appetit vermindert und verminderte Nahrungsaufnahme, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Amylase erhöht	Dysphagie, Stomatitis, antibiotikumbedingte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht	Beeinträchtigung der Leber (inkl. LDH-erhöht), Bilirubin erhöht, γ GT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Ikterus, Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	fulminant verlaufende Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-		Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, trockene		bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-	

gewebes		Haut		Syndrom oder <i>Epidermolysis acuta toxica</i> (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen, Muskelschwäche	Sehnenriss (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, Muskelrigidität, Exazerbationen der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydratation	Nierenfunktionsbeeinträchtigungen (inkl. Blutharnstoff und Kreatinin erhöht), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		sich unwohl fühlen (überwiegend Asthenie oder Ermüdung), Schmerzen (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten), Schwitzen	Ödeme		

*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: Hyponatriämie, 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, Abteilung Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 in 53175 Bonn oder per Internet (<http://www.bfarm.de>) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Überdosierung werden keine besonderen 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 vermindert die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 %. 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 besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gram-negativen Krankheitserregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ-II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektivität von resistenten Mutanten bei Gram-positiven Bakterien zu führen. Der sperrige Bicycloamin-Substituent in der C7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit *norA*- oder *pmrA*-Genen in Verbindung gebracht wird, die in bestimmten Gram-positiven Bakterien zu finden sind.

Pharmakodynamische Untersuchungen haben gezeigt, dass Moxifloxacin die Erreger konzentrationsabhängig abtötet. Die minimale bakterizide Konzentration (MBK) liegt im Bereich der minimalen Hemmkonzentration (MHK).

Wirkung auf die Darmflora des Menschen

Bei Probanden wurden nach oraler Gabe von Moxifloxacin folgende Veränderungen der Darmflora beobachtet: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* und *Klebsiella spp.* sowie die Anaerobier *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* und *Peptostreptococcus spp.* waren in der Anzahl vermindert. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Innerhalb von 2 Wochen wurden wieder Normalwerte erreicht.

Resistenzmechanismus

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

In-vitro-Resistenz gegen Moxifloxacin entwickelt sich schrittweise durch Mutationen an den Bindungsstellen in den beiden Typ-II-Topoisomerasen DNS-Gyrase und Topoisomerase IV. Moxifloxacin stellt ein schlechtes Substrat für die aktiven Effluxmechanismen in Gram-positiven Organismen dar.

Mit anderen Fluorchinolonen wird eine Kreuzresistenz beobachtet. Da Moxifloxacin bei einigen Gram-positiven Bakterien beide Topoisomerasen II und IV mit gleicher Aktivität hemmt, können Bakterien, die gegen andere Fluorchinolone resistent sind, dennoch gegenüber Moxifloxacin empfindlich sein.

Grenzwerte

Klinische EUCAST-MHK- und Plättchendiffusionsgrenzwerte für Moxifloxacin (16.05.2018):

Organismus (Spezies)	sensibel	resistent
<i>S. aureus</i> ^{A,B}	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> ^{A,B}	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i> ^{A,B}	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G ^{A,B}	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i> ^{A,B}	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i> ^{A,B}	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacterales</i> ^{**}	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	> 0,25 mg/l < 22 mm
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
* Diese Grenzwerte werden nur verwendet, wenn es keine artspezifischen Grenzwerte oder andere Empfehlungen (einen Bindestrich oder eine Notiz) in den Tabellen zu den Artspezifitäten gibt. ** Neuere taxonomische Studien haben die Definition der Familie <i>Enterobacteriaceae</i> eingegrenzt. Einige vorherige Vertreter dieser Familie sind nun in anderen Familien innerhalb der Ordnung <i>Enterobacterales</i> enthalten. Die Grenzwerte in dieser Tabelle gelten für alle Vertreter der Ordnung <i>Enterobacterales</i>. A. Der Norfloxacinplättchendiffusionstest kann zum Screening auf Fluorchinolonresistenz verwendet werden. Siehe Anmerkung B. B. Isolate, die als empfindlich gegenüber Norfloxacin eingestuft werden, können als empfindlich gegenüber Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin und Ofloxacin angezeigt werden. Isolate, die als nicht empfindlich eingestuft werden, sollten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Wirkstoffen getestet werden.		

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Häufigkeit der erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren und lokale Informationen über Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffes bei mindestens einigen Infektionen in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (Methicillinempfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> -Gruppe* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> und <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A) <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *

<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*</i> <i>Chlamydia trachomatis*</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Spezien, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis*</i> <i>Enterococcus faecium*</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillinresistent) ⁺
<u>Aerobe Gram-negative 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 Spezien
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* In klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen wurde die Wirksamkeit bei empfindlichen Stämmen zufriedenstellend nachgewiesen. # ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen resistent gegenüber Fluorchinolonen. + Resistenzrate > 50 % in einem oder mehreren Ländern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

Nach Einzeldosen zwischen 50 und 800 mg Moxifloxacin und nach 10tägiger Gabe von bis zu 600 mg einmal täglich ist die Pharmakokinetik linear. Plasmaspitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l werden 0,5 bis 4 Stunden nach Einnahme von 400 mg erreicht. Im *steady state* Zustand (400 mg einmal täglich) werden maximale und minimale Plasmakonzentrationen von 3,2 bzw. 0,6 mg/l erreicht. Im *steady state* Zustand ist die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls ca. 30 % höher als nach einmaliger Gabe.

Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt; nach einer Gabe von 400 mg beträgt die AUC ca. 35 mg × h/l. Das Verteilungsvolumen im *steady state* Zustand (V_{ss}) beträgt ca. 2 l/kg. *In-vitro*- und *ex-vivo*-Untersuchungen ergaben eine Proteinbindung von ca. 40-42 %, unabhängig von der Wirkstoffkonzentration. Moxifloxacin wird hauptsächlich an Serumalbumin gebunden. Folgende Maximalkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) wurden nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin gemessen:

Gewebe	Konzentration	Verhältnis: Gewebe/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
Siebbeinzellen	8,2 mg/kg	2,1
Nasenpolypen	9,1 mg/kg	2,6
interstitielle Flüssigkeit	1,0 ² mg/l	0,8 - 1,4 ^{2, 3}
weiblicher Genitaltrakt	10,2 mg/kg	1,72

¹ 10 h nach Verabreichung

² freie Konzentration

³ von 3 h bis 36 h nach Verabreichung

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal und biliär unverändert und in Form einer Sulfoverbindung (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 Gesamtkörper-*clearance* nach Gabe 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 Rückresorption des Wirkstoffs in der Niere schließen.

Nach einer Gabe von 400 mg werden im Urin (ca. 19 % unverändert, ca. 2,5 % als M1 und ca. 14 % als M2) und in den Faeces (ca. 25 % unverändert und ca. 36 % als M1, keine Ausscheidung von M2) insgesamt etwa 96 % wiedergefunden.

Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid veränderte die renale *clearance* des Wirkstoffes nicht.

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Kreatinin-*clearance* > 20 ml/min/1,73 m²) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Acylglucuronid des Moxifloxacins) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-*clearance* von < 30 ml/min/1,73 m²).

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 ausreichenden Erfahrungen über die klinische Anwendung bei Patienten mit

eingeschränkter Leberfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Affen wurde ein Einfluss auf das hämatopoetische System (leichter Abfall der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl) beobachtet. Wie bei anderen Chinolonen wurde bei Ratten, Affen und Hunden Hepatotoxizität (erhöhte Leberenzyme und vakuoläre Degeneration) beobachtet. Bei Affen trat ZNS-Toxizität (Krampfanfälle) auf. Diese Effekte wurden nur nach Gabe hoher Moxifloxacin-Dosen oder nach längerer Behandlung beobachtet.

Moxifloxacin war, wie andere Chinolone auch, *in vitro* in Bakterien und 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 für die Genotoxizität angenommen werden. In *in vivo*-Tests wurde trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen kein Hinweis auf Genotoxizität gefunden. Daher ist bei therapeutischer Dosierung beim Menschen ein ausreichender Sicherheitsabstand gegeben. In einem Initiations-Promotionsmodell an Ratten wurden keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Moxifloxacin gefunden.

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 gleichen Bedingungen traten bei anderen Chinolonen bereits Effekte auf.

Bei hohen Konzentrationen hemmt Moxifloxacin die schnelle Komponente des „*delayed-rectifier*“ Kaliumausstroms am Herzen und kann so das QT-Intervall verlängern. In toxikologischen Studien an Hunden mit oralen Dosen von ≥ 90 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 16 mg/l führten, wurden QT-Intervallverlängerungen aber keine Arrhythmien ausgelöst. Nur nach sehr hoher intravenöser Gabe von mehr als dem 50fachen der humantherapeutischen Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von ≥ 200 mg/l (mehr als das 40fache des therapeutischen Spiegels) führten, wurden bei Hunden reversible, nicht-tödliche ventrikuläre Arrhythmien beobachtet.

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Schädigungen im Knorpel der großen Gelenke bei nicht ausgewachsenen Tieren verursachen. Die niedrigste orale Dosierung von Moxifloxacin, die bei jungen Hunden Gelenktoxizität hervorrief, 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 Gabe bis zu 6 Monaten) ergaben keinen Hinweis auf ein okulotoxisches Risiko. 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Tablettenkern:

Laktose (Ph. Eur.)
Polyvinylpyrrolidon K 29/32 (Ph. Eur.)
Natriumcarboxymethylcellulose (Ph. Eur.)
kolloidales Siliciumdioxid (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)

Überzug:

Farbstoff Opadry Braun 03B86891:
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (Ph. Eur.)
Titandioxid (Ph. Eur.)
Polyethylenglycol MW 400 (Ph. Eur.)
rotes Eisenoxid (NRF)
gereinigtes Wasser (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Moxifloxacin Tillomed ist erhältlich in Aluminium-PVC-Blisterpackungen in den Packungsgrößen 5, 7, 10 und 14 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202218.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.