

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 436,32 mg Moxifloxacinhydrochlorid, entsprechend 400 mg Moxifloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mattrote, modifizierte kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „E 18“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen bei Patienten ab 18 Jahren, soweit sie durch Moxifloxacin-empfindliche Bakterien hervorgerufen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). In allen zugelassenen Indikationen sollte Moxifloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden als ungeeignet erachtet werden oder wenn diese versagt haben:

- Akute, bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)
- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, ausgenommen schwere Formen
- Leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens (d. h. Infektionen des weiblichen oberen Genitaltrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis), ohne einen assoziierten Tuboovarial- oder Beckenabszess.

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten werden nicht zur Monotherapie von leichten bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern sind aufgrund zunehmender Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem anderen 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 400 mg Filmtabletten können auch zur abschließenden Behandlung bei Patienten angewendet werden, die unter der Initialtherapie mit intravenösem Moxifloxacin bei den folgenden Anwendungsgebieten eine Besserung gezeigt haben:

- Ambulant erworbene Pneumonie
- Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten sollten nicht zur Initialtherapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen oder schwerer, ambulant erworbener Pneumonie angewendet werden.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



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.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten unter chronischer Dialyse, d. h. unter Hämodialyse und kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich (für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.2).

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

Andere spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) kontraindiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht (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 400 mg Filmtabletten sollte folgende Behandlungsdauer eingehalten werden:

- | | |
|---|-------------|
| • akute Exazerbation einer chronischen obstruktiven Lungenentzündung, einschließlich Bronchitis | 5 - 10 Tage |
| • ambulant erworbene Pneumonie | 10 Tage |
| • akute bakterielle Sinusitis | 7 Tage |
| • leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens | 14 Tage |

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien für eine Behandlung von bis zu 14 Tagen untersucht.

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

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



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 Sehnenerkrankungen/-schäden in Verbindung mit einer Chinolontherapie in der Anamnese.

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

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

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

Aufgrund begrenzter klinischer Daten ist Moxifloxacin auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) und bei Patienten mit einem Anstieg der Transaminasen auf $> 5 \times \text{ULN}$ kontraindiziert.

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 gegenüber den möglichen Risiken, die im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, abzuwägen.

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.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



Verlängerung des QT_c-Intervalls und möglicherweise mit einer QT_c-Verlängerung im Zusammenhang stehende klinische Gegebenheiten

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QT_c-Intervalls im EKG. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfprogramms aufgezeichneten EKGs zeigte unter Moxifloxacin eine QT_c-Verlängerung von 6 msec ± 26 msec, 1,4 % des Ausgangswertes. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einem verlängerten QT_c-Ausgangswert neigen, reagieren sie möglicherweise empfindlicher auf QT_c-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

Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen wurden nach Erstanwendung für Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich zu einem 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 zum Leberversagen (einschließlich Todesfällen), sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie, begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie entwickeln.

Bei Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten Leberfunktionstests 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.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



Patienten, die zu Krampfanfällen neigen

Es ist bekannt, dass Chinolone Krampfanfälle auslösen können. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die für Krampfanfälle prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen. Bei Auftreten von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone und 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 Einnahme 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 bei den Patienten auftreten, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö einschließlich Colitis

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

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde (siehe Abschnitt 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.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

angewendet werden.

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

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen 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 Nierenfunktionsstörung

Ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten Moxifloxacin mit Vorsicht anwenden, wenn sie nicht in der Lage sind, ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen, da eine Dehydratation das Risiko eines Nierenversagens 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 Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen

Chinolone können bei Patienten Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen. Studien haben jedoch gezeigt, dass bei Moxifloxacin ein geringeres Risiko für die Auslösung einer Photosensitivität besteht. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin die Exposition UV-Strahlen zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher sollte Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens

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

Entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *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, sollte die Therapie überdacht werden.

Patienten mit bestimmten cSSSI

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

Beeinträchtigung mikrobiologischer Tests

Eine Behandlung mit Moxifloxacin kann durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. in Proben von Patienten, die gerade Moxifloxacin erhalten, führen.

Patienten mit MRSA-Infektionen

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

Kinder und Jugendliche

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

Moxifloxacin Aurobindo enthält Natrium

Moxifloxacin Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ein additiver Effekt von Moxifloxacin und anderen QT_c-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,

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i. v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin),
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin),
- andere (Cisaprid, Vincamin i. v., Bepridil, Diphemanil).

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

Zwischen der Verabreichung von Arzneimitteln, die zwei- oder dreiwertige Kationen enthalten (z. B. Magnesium- oder Aluminium-haltige Antazida, Didanosin-Tabletten, Sucralfat sowie Eisen- oder Zink-haltige Arzneimittel), und der Gabe von Moxifloxacin sollte ein Intervall von etwa 6 Stunden eingehalten werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Aktivkohle und einer oralen Dosis von 400 mg Moxifloxacin führte zu einer deutlichen Verhinderung der Arzneimittelresorption und zu einer Abnahme der systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs um mehr als 80 %. Daher wird die gleichzeitige Gabe dieser zwei Arzneimittel nicht empfohlen (außer bei Überdosierung, siehe auch Abschnitt 4.9).

Nach wiederholter Gabe an gesunde Probanden erhöhte Moxifloxacin die maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) von Digoxin um etwa 30 %, ohne die AUC und die Talspiegel zu beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin sind keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

In Studien mit diabetischen Probanden führte die gleichzeitige orale Gabe von Moxifloxacin und Glibenclamid zu einer Abnahme der maximalen Plasmakonzentration von Glibenclamid um etwa 21 %. Die Kombination von Glibenclamid und Moxifloxacin könnte theoretisch zu einer leichten und vorübergehenden Hyperglykämie führen. Die bei Glibenclamid beobachteten pharmakokinetischen Veränderungen führten jedoch nicht zu Veränderungen der pharmakodynamischen Parameter (Blutzucker, Insulin). Daher wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin und Glibenclamid beobachtet.

INR-Veränderungen

In vielen Fällen wurde eine gesteigerte Wirkung von oralen Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetracyclinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Infektions- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig abzuschätzen, ob die INR-Störung (international normalised ratio) eine Folge der Infektion oder ihrer Behandlung waren. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere INR-Bestimmung. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen anzupassen.

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

In-vitro-Untersuchungen mit humanen Cytochrom-P450-Enzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom-P450-Enzyme zu erwarten.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Moxifloxacin hat keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln einschließlich Milchprodukten.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Moxifloxacin in der Schwangerschaft wurde beim Menschen 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 juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin bei Schwangeren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Moxifloxacin 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; akuter, vorübergehender Sehverlust, siehe Abschnitt 4.8) oder plötzlicher und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, ihre Reaktion auf Moxifloxacin zu beobachten, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Moxifloxacin 400 mg (orale und Sequenztherapie) beobachtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet wurden, sind in der Tabelle nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

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

Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1 000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen, z. B. orale und vaginale Candidose				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Leukopenie(n) Neutropenie Thrombozytopenie Thrombozythämie Eosinophilie Verlängerte Prothrombinzeit/ INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/ INR-Abfall Agranulozytose Pancytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. sehr selten lebensbedrohlicher Schock (siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem/Angioödem (inkl. Larynxödem, potenziell lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämie Hypoglykämisches Koma	

**Moxifloxacin Aurobindo
400 mg Filmtabletten**



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände Psycho- motorische Hyperaktivität/ Agitation	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen potenziell bis zu selbst- schädigendem Verhalten, z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzinationen Delirium	Depersonalisa- tion Psychotische Reaktionen (potenziell bis zu selbst- schädigendem Verhalten, z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopf- schmerzen Benommen- heit	Par- und Dysästhesie Geschmacks- störungen (inkl. Geschmacks- verlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientiertheit Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) Tremor Schwindel Somnolenz	Hypästhesie Geruchsstörun- gen (inkl. Geruchsverlust), Anormale Träume Koordinations- störungen (inkl. Gangunsicher- heit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) Krampfanfälle inkl. Grand-mal- Anfälle (siehe Abschnitt 4.4) Aufmerksam- keitsstörungen Sprachstörungen Amnesie Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augen- erkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und Ver- schwommen- sehen (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Sehverlust (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) Uveitis und bilaterale akute Transillumination der Iris (siehe Abschnitt 4.4)	

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Beeinträchtigung des Hörvermögens inkl. Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herz-erkrankungen**	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)	
Gefäß-erkrankungen**		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Diarrhö	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme Obstipation Dyspepsie Flatulenz Gastritis Erhöhte Amylase	Dysphagie Stomatitis Antibiotika-assoziierte Colitis (inkl. pseudomembranöse Colitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen	Leberfunktionsstörungen (inkl. LDH-Anstieg) Bilirubinanstieg, Erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase Anstieg der alkalischen Phosphatase	Ikterus Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, potenziell bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	

**Moxifloxacin Aurobindo
400 mg Filmtabletten**



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus Hautausschlag Urtikaria Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens- Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute Genera- lisierte Exanthe- matische Pustulose (AGEP), Arznei- mittel- reaktion mit Eosino- philie und systemi- schen Sympto- men (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arznei- mittel- exanthem, photosen- sitive Reaktio- nen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*		Arthralgie Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4) Arthritis Muskelrigidität Verschlimme- rung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdo- myolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydratation	Nierenfunktions- störungen (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin- Anstieg) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzustände (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 und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depressionen und Selbstmordgedanken), eingeschränktes Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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 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. Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle mit einer oralen Gabe von 400 mg Moxifloxacin vermindert die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 %. Die frühzeitige Gabe von Aktivkohle noch während der Resorption kann hilfreich sein, um bei oraler Überdosierung einen übermäßigen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Moxifloxacin zu verhindern.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin ist *in vitro* gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Krankheitserregern wirksam.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin ist Folge der Hemmung der beiden Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV), die für die Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNA erforderlich sind. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von resistenten Mutanten der grampositiven Bakterien beizutragen. Der sperrige Bicycloamin-Substituent in der C-7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit den *norA*- oder *pmrA*-Genen assoziiert ist, die in bestimmten grampositiven Bakterien vorkommen.

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

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 der Anaerobier *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. und *Peptostreptococcus* spp. waren in der Anzahl vermindert. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Diese Veränderungen normalisierten sich innerhalb von zwei Wochen wieder.

Resistenzmechanismus

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

Eine *In-vitro*-Resistenz gegen Moxifloxacin wird durch einen schrittweisen Prozess infolge von Target-site-Mutationen in den beiden Typ-II-Topoisomerasen DNA-Gyrase und Topoisomerase IV erworben. Moxifloxacin ist ein schlechtes Substrat für die aktiven Effluxmechanismen in grampositiven Organismen.

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

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Moxifloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für ausgewählte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenzen sind insbesondere bei Behandlung schwerer Infektionen wünschenswert. Falls notwendig, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn anhand der lokalen Prävalenz der Resistenz der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ^o <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>Klebsiella oxytoca</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>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 eine erworbene Resistenz problematisch sein kann
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * [#] <i>Klebsiella pneumoniae</i> * [#] <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * ⁺ <i>Proteus mirabilis</i> *

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus spp.</i> *
Von Natur aus resistente Spezies
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* In klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen wurde die Wirksamkeit bei empfindlichen Stämmen zufriedenstellend nachgewiesen. ° Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %. # ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen gegen Fluorchinolone resistent + 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 im Bereich von 50 - 800 mg Moxifloxacin und nach 10-tägiger Gabe von bis zu 600 mg einmal täglich ist die Pharmakokinetik linear. Nach einer oralen Dosis von 400 mg werden innerhalb von 0,5 - 4 Stunden Plasmaspitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l erreicht. Die Spitzen- und Talkonzentrationen im *Steady State* (400 mg einmal täglich) betrugen 3,2 bzw. 0,6 mg/l. Im *Steady State* ist die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls etwa 30 % höher als nach der ersten Gabe.

Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt; nach einer Gabe von 400 mg wird eine AUC von 35 mg x h/l beobachtet. Das Verteilungsvolumen im *Steady State* (V_{ss}) beträgt etwa 2 l/kg. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Untersuchungen ergaben unabhängig von der Wirkstoffkonzentration eine Proteinbindung von etwa 40 - 42 %. Moxifloxacin wird hauptsächlich an Serumalbumin gebunden.

Folgende Spitzenkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) wurden nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 400 mg Moxifloxacin beobachtet:

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
Kieferhöhle	7,5 mg/kg	2,0
Siebbeinhöhle	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 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



* intravenöse Verabreichung einer Einzeldosis von 400 mg

¹ 10 Stunden nach Verabreichung

² ungebundene Konzentration

³ 3 bis 36 Stunden nach Verabreichung

⁴ am Ende der Infusion

Biotransformation

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

In klinischen Phase I- und *In-vitro*-Studien wurden keine stoffwechselrelevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet, die einer Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen unterliegen. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 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, was auf eine partielle tubuläre Reabsorption der Substanz in der Niere schließen lässt.

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 Fäzes (ca. 25 % unverändert und ca. 36 % als M1 und kein M2) insgesamt etwa 96 % wiedergefunden.

Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid veränderte die renale Clearance des parentalen Arzneimittels nicht.

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf Basis der bisher bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B) durchgeführten pharmakokinetischen Studien lässt sich nicht feststellen, ob im Vergleich zu gesunden Probanden Unterschiede bestehen. Eine eingeschränkte Leberfunktion war mit einer höheren Exposition gegenüber dem Metaboliten M1 im Plasma verbunden, während die Exposition gegenüber der Muttersubstanz mit der bei gesunden Probanden vergleichbar war. Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen in der klinischen 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 vacuoläre Degeneration) beobachtet.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



Bei Affen trat ZNS-Toxizität (Krämpfe) 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 50-Fachen der humantherapeutischen Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von ≥ 200 mg/l (mehr als das 40-Fache 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 Junghunden Gelenks-Toxizität 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 Elektoretinogramm 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.

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

Eisen(III)-oxid (E172)

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

Moxifloxacin 400 mg Filmtabletten sind erhältlich in

Blisterpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie:

Packungsgrößen: 5, 7 und 10 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909-0

Telefax: 089/558909-240

Moxifloxacin Aurobindo 400 mg Filmtabletten



8. ZULASSUNGSNUMMER

85464.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Dezember 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> [#]
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Prevotella</i> spp. °
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ° *
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ° *

Moxifloxacin Aurobindo

400 mg Filmtabletten



Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) (1) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ⁺
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

* Die klinische Wirksamkeit für empfindliche Isolate wurde in zulassungsrelevanten klinischen Anwendungsgebieten nachgewiesen.

(1) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.