

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „400“ auf einer Seite
Tablettengröße: ca. 17,6 mm x 7,6 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin - 1 A Pharma-Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen bei Patienten ab 18 Jahren, soweit sie durch Moxifloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei folgenden Anwendungsgebieten sollte Moxifloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden:

- Akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einschließlich chronischer Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, ausgenommen schwere Formen
- 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 - 1 A Pharma-Filmtabletten werden nicht für eine Monotherapie von leichten 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 - 1 A Pharma-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 - 1 A Pharma-Filmtabletten sollten nicht zur Initialtherapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen oder schwerer, ambulant erworbener Pneumonie angewendet werden.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung (Erwachsene)

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Hämodialyse und kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Dosisanpassung erforderlich (für weitere Details siehe Abschnitt 5.2).

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

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit einem geringen Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) kontraindiziert. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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

Die Behandlung mit Moxifloxacin sollte über folgende Zeiträume erfolgen:

Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	5–10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	10 Tage
Akute bakterielle Sinusitis	7 Tage
Leichte bis mäßig schwere entzündliche Beckenerkrankung	14 Tage

Moxifloxacin-Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu 14 Tagen 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 (einmal täglich 400 mg) sowie die für die jeweilige Indikation angegebene Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- Patienten mit anamnestisch bekannten 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. Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit 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 Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Moxifloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonehaltigen 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).

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.

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.

Arzneimittel, 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 (einschl. 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.

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.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen

Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen wurden schon nach Erstanwendung für Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich bis zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln, auch bereits nach der Erstanwendung. In Fällen klinischer Manifestationen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schockbehandlung) einzuleiten.

Schwere Lebererkrankungen

Fälle von fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle), sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln.

Bei Hinweisen auf eine Leberfunktionsstörung sollten Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen. Im Falle des Auftretens von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Moxifloxacin abzubrechen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Moxifloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen führten Depressionen oder psychotische Reaktionen bis hin zu Selbstmordgedanken und selbstgefährdendem Verhalten wie z. B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls diese Reaktionen beim Patienten auftreten, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö einschließlich Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis 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 Kolitis reichen. Daher ist es wichtig, dies bei der Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere 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 mindern. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis vorsichtig eingesetzt 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 soliden Organtransplantationen 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 eingeschränkter Nierenfunktion

Ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten Moxifloxacin vorsichtig anwenden, wenn sie nicht in der Lage sind, eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme beizubehalten, da eine Dehydrierung das Risiko eines Nierenversagens erhöhen kann.

Sehstörungen

Falls es zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens oder zu Wirkungen auf die Augen kommt, sollte sofort 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.

Vorbeugung von Photosensitivitätsreaktionen

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

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit einem bestehenden Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel bzw. einer entsprechenden familiären Vorgeschichte können unter der Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher ist Moxifloxacin bei solchen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit entzündlicher Beckenerkrankung

Bei Patienten mit einer komplizierten entzündlichen Beckenerkrankung (z. B. in Verbindung mit einem Tuboovarial- oder Beckenabszess), bei denen eine intravenöse Therapie erforderlich ist, ist eine Behandlung mit Moxifloxacin - 1 A Pharma 400 mg Filmtabletten nicht angezeigt.

Entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Daher sollte in solchen Fällen eine empirische Therapie mit Moxifloxacin in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) erfolgen, es sei denn, Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Falls nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wird, sollte die Therapie neu überdacht werden.

Patienten mit bestimmten cSSSI

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

Auswirkungen auf biologische Untersuchungen

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. Im Fall einer vermuteten oder nachgewiesenen MRSA-Infektion sollte eine Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund von unerwünschten Wirkungen auf den Knorpel bei juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Moxifloxacin - 1 A Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

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 (Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malaria-Mittel, 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 Anwendung von Arzneimitteln, die zwei- oder dreiwertige Kationen enthalten (z. B. Antazida, die Magnesium oder Aluminium enthalten, Didanosin-Tabletten, Sucralfat sowie eisen- oder zinkhaltige Mittel) und der Gabe von Moxifloxacin sollte ein zeitlicher Abstand von etwa 6 Stunden eingehalten werden.

Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle und einer oralen Dosis von 400 mg Moxifloxacin führte zu einer ausgeprägten Hemmung der Arzneimittelresorption und einer um mehr als 80 % reduzierten systemischen Arzneimittelverfügbarkeit. Daher wird von einer gleichzeitigen Gabe dieser beiden Arzneimittel abgeraten (außer in Fällen einer Überdosierung, siehe auch Abschnitt 4.9).

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

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

INR-Veränderungen

In vielen Fällen wurde bei Patienten unter Antibiotikabehandlung über eine verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulanzen berichtet, vor allem unter Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetracyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Die Infektions- und Entzündungsbedingungen, das Alter sowie der Allgemeinzustand des Patienten scheinen Risikofaktoren zu sein. Unter diesen Umständen ist es schwierig abzuschätzen, ob diese Störung der INR (International Normalised Ratio) durch die Infektion oder durch ihre Behandlung hervorgerufen werden. Eine Vorsichtsmaßnahme besteht in einer engmaschigeren Kontrolle der INR. Falls erforderlich, ist die Dosierung der oralen Antikoagulanzen entsprechend anzupassen.

Klinische Studien haben keine Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Gabe von Moxifloxacin und den folgenden Arzneimitteln gezeigt: Ranitidin, Probenecid, orale Kontrazeptiva, Calciumsupplemente, parenteral verabreichtes Morphin, Theophyllin, Ciclosporin oder Itraconazol.

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Moxifloxacin und Nahrungsmitteln einschließlich Milchprodukten verzeichnet.

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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Moxifloxacin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Fluorchinolone einschließlich Moxifloxacin können jedoch aufgrund von ZNS-Effekten (z. B. Benommenheit; akuter vorübergehender Sehverlust, siehe Abschnitt 4.8) oder einer akuten und kurzzeitigen Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden Nebenwirkungen von Moxifloxacin auf Grundlage aller klinischen Studien und aus Postmarketing-Berichten mit Moxifloxacin 400 mg (orale und sequenzielle Therapie), nach Häufigkeit aufgeführt:

Abgesehen von Übelkeit und Diarrhö wurden alle Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von weniger als 3 % beobachtet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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)

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Superinfektionen durch resistente Bakterien oder Pilze, z. B. orale und vaginale Candidose				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Thrombozythämie, Eosinophilie, Verlängerung der Prothrombinzeit/ INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels /INR-Abfall, Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. sehr selten lebensbedrohlichem Schock (siehe Abschnitt 4.4), Allergisches Ödem/Angioödem (einschl. Larynx-ödem, potentiell lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie, Hyperurikämie	Hypoglykämie, Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände, Psychomotorische Hyperaktivität/ Agitiertheit	Emotionale Labilität, Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen, Delirium	Depersonalisation, Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Benommenheit	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (einschl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (vorwiegend Insomnie), Zittern, Schwindel, Schläfrigkeit	Hypästhesie, Störungen des Geruchssinns (einschl. Geruchsverlust), Abnorme Träume, Koordinationsstörungen (einschl. Gangstörungen insb. durch Benommenheit oder Schwindel), Krämpfe einschl. Grand-Mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), Aufmerksamkeitsstörung,	Hyperästhesie	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
			Sprachstörungen, Amnesie, Periphere Neuropathie und Polyneuropathie		
Augenerkrankungen*		Sehstörungen einschl. Diplopie und Verschwommen-sehen (insb. im Lauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Sehverlust (insb. im Lauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Beeinträchtigung des Hörvermögens einschl. Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankungen**	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Synkope (d. h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	Unspezifische Arrhythmien, Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßerkrankungen**		Vasodilatation	Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (einschl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Durchfall	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Anstieg der Amylase	Dysphagie, Stomatitis, Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Transaminasen	Leberfunktionsstörung (einschl. LDH-Anstieg), Bilirubin-Anstieg, Gamma-Glutamyl-Transferase-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase	Ikterus, Hepatitis (vorwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen (einschl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Trockene Haut		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4),

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
					fixes Arzneimittel-exanthem, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen *		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzuckungen, Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, Muskelsteifigkeit, Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydratation	Nierenfunktionsstörung (einschl. Bluthamstoff- und Kreatininanstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Unwohlsein (vorwiegend Asthenie oder Müdigkeit), Schmerzzustände (einschl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten), Schwitzen	Ödem		

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depressionen und Suizidgedanken), eingeschränktes Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen und 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).

Während der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurde in sehr seltenen Fällen über die folgenden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise auch unter Moxifloxacin auftreten können: 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

Es werden keine speziellen Gegenmaßnahmen nach einer versehentlichen Überdosierung empfohlen. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle reduziert die systemische Arzneimittelverfügbarkeit einer oralen Moxifloxacin-Dosis von 400 mg um mehr als 80 %. Im Fall einer oralen Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase eine übermäßige Zunahme der systemischen Verfügbarkeit verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin besitzt *in vitro* eine Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gram-negativen Erregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin beruht auf einer Hemmung der beiden für die bakterielle DNA-Replikation, -Transkription und -Reparatur erforderlichen Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV). Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von resistenten Mutanten bei Gram-positiven Bakterien zu führen.

Der sperrige Bicycloamin-Substituent in der C-7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit *norA*- oder *pmrA*-Genen in Verbindung gebracht wird, die bei bestimmten Gram-positiven Bakterien zu finden sind.

In pharmakodynamischen Studien hat sich gezeigt, dass Moxifloxacin die Erreger konzentrationsabhängig abtötet. Die minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) liegen im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK).

Wirkung auf die Darmflora beim Menschen

Nach oraler Gabe von Moxifloxacin wurden bei Probanden folgende Veränderungen der Darmflora beobachtet: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. sowie die Anaerobier *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. und *Peptostreptococcus* spp. waren vermindert. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Diese Veränderungen hatten sich innerhalb von 2 Wochen wieder normalisiert.

Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen, die Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Makrolide und Tetrazykline inaktivieren, bleiben ohne Einfluss auf die antibakterielle Aktivität von Moxifloxacin. Andere Resistenzmechanismen, etwa Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können auch die Empfindlichkeit gegenüber Moxifloxacin beeinflussen.

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

Es wurde eine Kreuzresistenz mit anderen Fluorchinolonen beobachtet. Da Moxifloxacin bei einigen Gram-positiven Bakterien die beiden Topoisomerasen II und IV mit ähnlicher Aktivität hemmt, können gegen andere Fluorchinolone resistente Bakterien dennoch gegenüber Moxifloxacin empfindlich sein.

Grenzwerte

Klinische EUCAST-MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (Tabelle V. 8.0 vom 01.01.2018):

Spezies	Empfindlich	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
<i>Koagulase-negative Staphylokokken</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	> 0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm

<i>Streptococcus</i> Gruppen A,B,C,G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	> 0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	> 0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ¹ ≥ 26 mm	> 0,25 mg/l < 26 mm
<i>Enterobacteriaceae</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 sind nur anwendbar auf Spezies, die keinen spezies-spezifischen Grenzwert oder andere Empfehlungen (einen Zusatz oder eine Notiz) in spezies-spezifischen Tabellen haben.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus-milleri</i> -Gruppe* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> und <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A) <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * # <i>Klebsiella pneumoniae</i> * # <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *

Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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 auch resistent gegenüber Fluorchinolonen.

+ Resistenzrate > 50 % in einem oder mehreren Ländern

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Pharmakokinetik verhält sich linear nach Einzeldosen von 50 – 800 mg und nach Gaben von bis zu 600 mg einmal täglich über 10 Tage. Nach oraler Gabe von 400 mg werden innerhalb von 0,5 bis 4 Stunden Spitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l erreicht. Im Steady-State (400 mg einmal täglich) betrug die maximale und minimale Plasmakonzentration 3,2 bzw. 0,6 mg/l. Im Steady-State liegt die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls rund 30 % höher als nach der erstmaligen Gabe.

Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in Extravasalräume verteilt; nach einer Dosis von 400 mg beträgt die AUC 35 mg h/l. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) beträgt ca. 2 l/kg. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Untersuchungen ergaben eine konzentrationsunabhängige Proteinbindung von ca. 40 – 42 %. Moxifloxacin wird hauptsächlich an Serumalbumin gebunden.

Die folgenden Spitzenkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) wurden nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin gemessen:

Gewebe	Konzentration	Gewebe/Plasma-Verhältnis
Plasma	3,1 mg/l	–
Speichel	3,6 mg/l	0,75–1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 mg/l ¹⁾	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 mg/l ²⁾	0,8–1,4 ^{2),3)}
Weiblicher Genitaltrakt *	10,2 mg/kg ⁴⁾	1,72 ⁴⁾

* intravenöse Gabe einer Einzeldosis von 400 mg

1) 10 h nach Gabe

2) ungebundene Konzentration

3) 3 h bis zu 36 h nach Gabe

4) am Ende der Infusion

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal und biliär/über die Fäzes unverändert sowie in Form einer Sulfo-Verbindung (M1) und eines Glucuronids (M2) ausgeschieden. M1 und M2 sind die einzigen beim Menschen relevanten Metaboliten und 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-P-450-Enzymen beobachtet. Es gibt keinen Hinweis auf einen oxidativen Metabolismus.

Elimination

Moxifloxacin wird mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von rund 12 h aus dem Plasma eliminiert. Die durchschnittliche scheinbare Gesamt-Körper-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 Reabsorption der Substanz 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 (etwa bei Frauen) sowie bei älteren Probanden waren höhere Plasmakonzentrationen zu beobachten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Moxifloxacin ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance > 20 ml/min/1,73 m²) nicht signifikant verändert. Mit abnehmender Nierenfunktion steigen die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Glucuronid) um einen Faktor von bis zu 2,5 an (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die bisherigen pharmakokinetischen Studien an Patienten mit Leberinsuffizienz (Child Pugh A, B) ermöglichen keine Schlussfolgerungen zu etwaigen Veränderungen gegenüber gesunden Probanden. Eingeschränkte Leberfunktion geht mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel des Metaboliten M1 einher, während die Spiegel des unveränderten Wirkstoffes vergleichbar mit denen bei gesunden Probanden bleiben. Es gibt keine ausreichende Erfahrung über die klinische Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Wie andere Chinolone hat sich auch Moxifloxacin *in vitro* in Bakterien- und Säugerzellen als genotoxisch erwiesen. Da diese Effekte durch die Interaktion mit der bakteriellen Gyrase und – in höheren Konzentrationen – auf die Interaktion mit der Topoisomerase II in Säugerzellen zu erklären sind, kann ein Schwellenwert für die Genotoxizität angenommen werden. In *In-vivo*-Tests ergaben sich trotz sehr hoher Moxifloxacin-Dosen keine Hinweise auf Genotoxizität. Somit ist bei therapeutischer Dosierung beim Menschen von einem ausreichenden Sicherheitsabstand auszugehen. In einer Initiations-Promotions-Studie an Ratten hat sich Moxifloxacin als nicht-kanzerogen erwiesen.

Viele Chinolone sind photoreaktiv und können phototoxische, photomutagene und photokanzerogene Effekte auslösen. Demgegenüber hat Moxifloxacin in einem umfassenden Programm von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien keine phototoxischen oder photogenotoxischen Eigenschaften gezeigt. Bei anderen Chinolonen traten unter den gleichen Bedingungen Effekte auf.

In hoher Konzentration hemmt Moxifloxacin die schnelle Komponente des „delayed-rectifier“-Kaliumstroms am Herzen und kann so eine Verlängerung des QT-Intervalls herbeiführen. In toxikologischen Studien an Hunden induzierten orale Dosen ≥ 90 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 16 mg/l führten, zwar eine Verlängerung des QT-Intervalls, aber keine Arrhythmien. Erst nach sehr hoher kumulativer intravenöser Applikation entsprechend dem mehr als 50fachen der für den Menschen bestimmten Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen ≥ 200 mg/l (mehr als das 40fache der therapeutischen Konzentration) führten, kam es bei Hunden zu reversiblen, nichttödlichen ventrikulären Arrhythmien.

Es ist bekannt, dass Chinolone bei nicht ausgewachsenen Tieren Schädigungen der Knorpel von großen diarthrodialen Gelenken verursachen.

Die niedrigste orale Dosis von Moxifloxacin, die bei juvenilen Hunden zu Gelenktoxizität führte, entsprach auf einer mg/kg-Basis dem 4fachen der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis von 400 mg (unter Annahme eines Körpergewichts von 50 kg); die Plasmakonzentration lag zwei- bis dreimal so hoch wie unter der therapeutischen Höchstdosis.

Toxizitätsuntersuchungen an Ratten und Affen (wiederholte Gabe bis zu 6 Monaten) ergaben keine Hinweise auf ein okulotoxisches Risiko. Bei Hunden induzierten hohe orale Dosen (> 60 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen ≥ 20 mg/l führten, Veränderungen im Elektroretinogramm sowie in Einzelfällen eine Atrophie der Retina.

Reproduktionsstudien an 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 Fertilität nach Verabreichung von Moxifloxacin.

Eine leicht erhöhte Inzidenz von Wirbel- und Rippenmissbildungen zeigte sich bei Kaninchenfeten, jedoch nur unter einer Dosis, die mit schwerer maternaler Toxizität assoziiert war (20 mg/kg i.v.). Unter humantherapeutischen Plasmakonzentrationen zeigte sich bei Affen und Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Aborten. Bei Ratten waren unter Dosierungen, die auf mg/kg-Basis 63-mal höher lagen als die empfohlene Höchstdosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, ein vermindertes Körpergewicht der Feten, ein verstärkter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Trageperiode sowie eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Jungtiere zu verzeichnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Macrogolstearat (Ph.Eur.) (Typ I)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Carminsäure (E 120)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Al-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 5, 7, 10 und 14 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

80999.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig