

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind dunkelpinke, bikonvexe Filmtabletten mit den Abmessungen Länge 15,9 – 16,6 mm und Dicke 5,8 – 7,0 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin TAD 400 mg Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen bei Patienten ab 18 Jahren soweit sie durch Moxifloxacinempfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

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

- Akute, bakterielle Sinusitis
- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis

In den folgenden Anwendungsgebieten sollte Moxifloxacin TAD nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden oder wenn diese versagt haben:

- Ambulant erworbene Pneumonie, aufgenommen schwere Formen
- Leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens (d. h. Infektionen des oberen weiblichen Genitalktrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis), ohne einen assoziierten Tuboovarial- oder Beckenabszess. Moxifloxacin TAD 400 mg Filmtabletten werden nicht für eine Monotherapie von leicht bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern sind aufgrund steigender Moxifloxacin- Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) zu geben, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria*

gonorrhoeae können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichgeweefektionen

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

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 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 oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich (für weitere Details siehe Abschnitt 5.2).

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

Ältere Patienten und andere besondere Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) kontraindiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit 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 TAD wird folgende Anwendungsdauer empfohlen:

- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer 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 TAD 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu einer 14- täglichen Behandlungsdauer untersucht.

Sequentielle (intravenöse gefolgt von einer oralen) Therapie

In klinischen Studien mit einer sequentiellen Therapie wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (ambulant erworbene Pneumonie) oder 6 Tagen (komplizierte Haut- und Weichgeweefektionen) von einer intravenösen auf eine orale Therapie 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 Weichgeweefektionen.

Die empfohlene Dosis (1 x täglich 400 mg) und die für die jeweilige Indikation angegebene Behandlungsdauer sollte 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 Jahre
- Patienten mit Sehnerkrankungen/-schäden infolge einer Chinolontherapie in der Anamnese

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

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

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

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

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin auch kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasen-Anstieg > 5-fach 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 fluorchinolohaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Moxifloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Vor allem bei leichten Infektionen ist der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung gegen die möglichen Risiken, die im Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, abzuwägen.

Verlängerung des QTc-Intervalls und möglicher Weise 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 msec ± 26 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, sollen bei Patienten unter Moxifloxacin-Behandlung mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Moxifloxacin soll 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, ist die Behandlung abzubrechen und ein EKG abzuleiten.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen

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

Schwere Lebererkrankungen

Fälle von fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum Lebersversagen (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. Die Leberfunktion soll bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft 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, die zu Krampfanfällen neigen

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

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Moxifloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten, die mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, behandelt wurden, berichtet. Mit Moxifloxacin behandelten Patienten sollten angewiesen werden, vor Fortsetzung der Behandlung ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer 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

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschließlich Kolitis

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

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Tendinitis und Sehnenruptur

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

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

Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappeninsuffizienz/-regurgitation

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, sowie für eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal kompliziert durch Ruptur (auch tödlich), und von 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 einer angeborenen Herzklappenerkrankung oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder -dissektion oder Herzklappenerkrankung oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- für Aortenaneurysma und Aortendissektion oder Herzklappeninsuffizienz/-regurgitation (z. B. bei Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet Hypertonie, oder bekannter Atherosklerose)
- bei Aortenaneurysma und Dissektion (z. B. bei Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis oder Sjögren's Syndrom)
- bei Regurgitation/Insuffizienz der Herzklappen (z.B. infektiöser Endokarditis)

angewendet werden.

Das Risiko eines Aortenaneurysmas und einer Aortendissektion sowie deren Ruptur kann bei Patienten, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, ebenfalls erhöht sein.

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

Patienten sollte geraten werden, bei akuter Dyspnoe, erneutem Auftreten von Herzklopfen oder der Entwicklung eines Ödems des Abdomens oder der unteren Extremitäten sofort ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht eingesetzt werden, da Dehydration das Risiko von Nierenversagen erhöhen kann.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte

unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hyperglykämie und Hypoglykämie, 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 Blutglukosewerte empfohlen.

Vermeidung von Photosensitivitätsreaktionen

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

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

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

Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens

Für Patientinnen mit komplizierten entzündlichen Erkrankungen des Beckens (z. B. mit einem Tuboovarial- oder Beckenabszess), für die eine intravenöse Behandlung als notwendig erachtet wird, ist eine Behandlung mit Moxifloxacin TAD 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

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

schweren Verbrennungen, Faszitis und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.

Beeinträchtigung biologischer 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. Wenn vermutet oder nachgewiesen ist, dass eine Infektion durch MRSA verursacht wird, sollte die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel 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 QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln auf die QT-Intervall-Verlängerung 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 (Squinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil)

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

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

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

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

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

INR-Veränderungen

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

Umständen ist es schwierig, abzuschätzen, ob die INR-Störungen (International Normalised Ratio) durch die Infektionskrankheit oder durch ihre Behandlung hervorgerufen werden. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsparameter. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen anzupassen.

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

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

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Moxifloxacin zeigt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, auch nicht mit Milchprodukten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Moxifloxacin in der Schwangerschaft liegen keine Erkenntnisse vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, die Fähigkeit des Patienten, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von ZNS-Reaktionen (z. B. Benommenheit; akut auftretender, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, siehe Abschnitt 4.8) oder

plötzlicher und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt festgelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis, < 1/10)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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, Neutropenie, Thrombopenie, Thrombozythämie, Eosinophilie, verlängerte Prothrombinzeit /INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/ INR-Abfall, Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4), allergisches Ödem/Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		
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	Depersonalisation, psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

			4.4), Halluzination, Delirium		
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Benommenheit	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (inkl. Ageusie in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (überwiegend Insomnie), Tremor, Vertigo, Somnolenz	Hypästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Anosmie), anormale Träume, Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit insb. durch Benommenheit oder Vertigo), Krämpfe inkl. Grand-mal-Anfällen (siehe Abschnitt 4.4), gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Amnesie, periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insbesondere im Verlauf von ZNS Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) Uveitis und bilaterale akute Iris-Transillumination (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich 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 (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Diarrhoe	Appetitlosigkeit, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Amylaseanstieg	Dysphagie, Stomatitis, Antibiotikaassoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstieg	Leberfunktionsstörung (inkl. LDH Anstieg), Bilirubinanstieg,	Ikterus, Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen	

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

		Gamma-GT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase		Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Hauttrockenheit		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), fixes Arzneimittelexanthem, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, gesteigerte Muskelspannung, Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration	Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort*		Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit), Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brustraum, 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, neuropsychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angst, Panikanfällen, Depression und Suizidgedanken), 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 kompliziert durch Ruptur (auch tödlich verlaufende), und von 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 intrakranialer 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. Bei oraler Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin vermindert die

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 %. Nach oraler Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Verhinderung überhöhter Plasmaspiegel sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin besitzt in-vitro-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gramnegativen Krankheitserregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNA benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von

resistenten Mutanten bei 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 in bestimmten Gram-positiven Bakterien zu finden sind.

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

Wirkung auf die Darmflora des Menschen

Bei Probanden wurden nach oraler Gabe von Moxifloxacin 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 in der Anzahl vermindert. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Innerhalb von 2 Wochen wurden wieder Normalwerte erreicht.

Resistenzmechanismus

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

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

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

Grenzwerte

EUCAST klinische MHK- und Disk-Diffusionstest – Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2014):

Organismus	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l ≤ 22 mm
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	≥ 0,5 mg/l ≤ 25 mm
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies. Sie sind nur anwendbar auf Spezies, die keine Spezies-spezifischen Grenzwerte haben und sind nicht anwendbar auf Spezies, bei denen die Interpretationskriterien noch zu bestimmen sind.		

Mikrobiologische Empfindlichkeit

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

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (Methicillin-empfindlich)

Streptococcus agalactiae (Gruppe B)

Streptococcus milleri Gruppe* (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (Gruppe A)

Streptococcus-viridans-Gruppe (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter baumannii

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

Legionella pneumophila

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis**

Anaerobe Mikroorganismen

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Andere Mikroorganismen

*Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)⁺

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

*Klebsiella pneumoniae**#

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**⁺

*Proteus mirabilis**

Anaerobe Mikroorganismen

*Bacteroides fragilis**

*Peptostreptococcus spp.**

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Pseudomonas aeruginosa

* In klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen wurde die Wirksamkeit bei empfindlichen Stämmen zufriedenstellend nachgewiesen.

ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen resistent gegenüber Fluorchinolonen

+ Resistenzrate > 50 % in einem oder mehreren EU-Ländern

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

Verteilung

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

Folgende Maximalkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) wurden nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin gemessen:

Gewebe	Konzentration	Verhältnis: Gewebe/Plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Speichel	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchialschleimhaut	5,4 mg/kg	1,7-2,1

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

Alveolarmakrophagen	56,7 mg/kg	18,6-70,0
Epithelialer Flüssigkeitsfilm	20,7 mg/l	5-7
Kieferhöhlen	7,5 mg/kg	2,0
Siebbeinzellen	8,2 mg/kg	2,1
Nasenpolypen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitielle Flüssigkeit	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Weiblicher Genitaltrakt*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravenöse Verabreichung einer 400 mg Einzeldosis

¹ 10 Stunden nach Verabreichung

² freie Konzentration

³ von 3 Stunden bis 36 Stunden nach Verabreichung

⁴ am Ende der Infusion

Biotransformation

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

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

Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von ca. 12 Stunden eliminiert. Die durchschnittliche scheinbare Gesamt-Körper-Clearance nach Gabe von 400 mg liegt im Bereich von 179 bis 246 ml/min. 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 Fäzes (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 niedrigerem Körpergewicht

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

Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance > 20 ml/min/1,73 m²) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2

(Glukuronid) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5-fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 m²).

Leberinsuffizienz

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child- Pugh A, B) lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen über Veränderungen gegenüber Lebergesunden zu. Eingeschränkte Leberfunktion geht mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel des Metaboliten M1 einher. Die Spiegel des unveränderten Wirkstoffes bleiben vergleichbar mit denen bei gesunden Freiwilligen. Es gibt keine ausreichende Erfahrung über die klinische Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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. 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 viertel höher als die empfohlene therapeutische Dosis von 400 mg (bei einem angenommenen Körpergewicht von 50 kg) auf einer mg/kg Basis mit zwei- bis dreifach höheren Plasmakonzentrationen als jene bei der höchsten therapeutischen Dosis.

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

Moxifloxacin TAD® 400 mg Filmtabletten

Reproduktionsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen weisen darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p.o. und i.v.) und Affen (p.o.) zeigten keinen Anhaltspunkt für Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei Kaninchenfeten wurden etwas häufiger Wirbel- und Rippenmissbildungen beobachtet, allerdings nur bei deutlich maternal toxischer Dosis (20 mg/kg i.v.). Bei Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich gab es bei Affen und Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Aborten. Bei Ratten wurden bei Dosierungen, die auf einer mg/kg Basis 63-mal höher waren als die höchste empfohlene Dosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, vermindertes Körpergewicht der Feten, erhöhter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Dauer der Tragzeit und eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Nachkommen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Hypromellose 6mPa·s
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Al/PVC-Al Folie)
Packungsgrößen: 5, 7, 10, 14, 25, 28, 30, 50, 70, 80, 100 oder 120 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

90661.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig