

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 0,16 mg Gelborange S (E 110) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blass-orange gefärbte, kapselförmige, beidseits nach außen gewölbte Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten sind bei Patienten ab 18 Jahren angezeigt zur Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen, wenn sie durch bakterielle Krankheitserreger hervorgerufen werden, die gegen Moxifloxacin empfindlich sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

- akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert). Bei akuter bakterieller Sinusitis sollte Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis (entsprechend diagnostiziert). Bei akuter Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis sollte Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- ambulant erworbene Pneumonie, mit Ausnahme schwerer Fälle.
- leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens (d. h. Infektionen des oberen weiblichen Genitalkanaltrakts, einschließlich Salpingitis und Endometritis), ohne einen assoziierten Tuboovarial- oder Beckenabszess.

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten werden nicht für die 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 antibakteriellen Arzneimittel (z. B. einem Cephalosporin) zu geben, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (vgl. Abschnitte 4.4 und 5.1).

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten können auch bei folgenden Indikationen verwendet werden, um eine Behandlung bei Patienten abzuschließen, die während der Anfangsbehandlung mit intravenös verab-

reichtem Moxifloxacin eine Besserung gezeigt haben:

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Infektionen der Haut und Hautstrukturen

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten dürfen nicht verwendet werden, um eine Behandlung jeglicher Art von Infektionen der Haut- oder Hautstrukturen oder bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie zu beginnen.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung von antibakteriellen Mitteln sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung (Erwachsene)

Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette mit 400 mg einmal täglich.

Beeinträchtigte 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 (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 4.3).

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. Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten sollten für die folgende Behandlungsdauer verwendet werden:

- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis 5 – 10 Tage
- ambulant erworbene Pneumonie 10 Tage
- akute bakterielle Sinusitis 7 Tage
- leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankung des Beckens 14 Tage

In klinischen Studien betrug die Dauer der Behandlung mit Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten bis zu 14 Tage.

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 Weichgewebsinfektionen) 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 Weichgewebsinfektionen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone, Gelborange S (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten unter 18 Jahren.
- Patienten mit Sehenerkrankungen/-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-Intervallverlängerung beobachtet. Deshalb ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kontraindiziert bei Patienten mit:

- angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Intervallverlängerung,
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie,
- klinisch relevanter Bradykardie,
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurf-fraktion,
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, sollte nicht erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin auch kontraindiziert bei Patienten mit 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 fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Moxifloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Der Vorteil der Moxifloxacin-Therapie insbesondere bei Infektionen mit niedrigem Schweregrad muss gegen die im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ enthaltenen Informationen abgewogen werden.

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.

Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion 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. Bindegewebserkrankungen 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 Entwick-

lung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Verlängerung des QTc-Intervalls und möglicherweise durch eine Verlängerung des QTc-Intervalls bedingte Beschwerden

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfungsprogramms 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 Medikationen. Ebenso können ältere Patienten empfindlicher für Arzneimittel-assoziierte Einflüsse auf das QT-Intervall sein.

Begleitmedikationen, die den Kaliumspiegel vermindern 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 bei Frauen und älteren 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 mit zunehmender Konzentration des Arzneimittels ansteigen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden.

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

Überempfindlichkeit / allergische Reaktionen

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

Schwere Leberfunktionsstörungen

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 Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxisch-epidermaler

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

Für Krampfanfälle prädisponierte Patienten

Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder anderen Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen können. Bei Krampfanfällen ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Periphere Neuropathie

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

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen wurde beobachtet, dass sich eine Depression oder psychotische Reaktionen so sehr gesteigert haben, dass es zu Suizidgedanken und selbstgefährdendem Verhalten wie Suizidversuchen kam (siehe Abschnitt 4.8). Falls der Patient diese Reaktionen entwickelt, muss Moxifloxacin abgesetzt werden und es sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen. Beim Einsatz von Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese ist Vorsicht angeraten.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö einschl. Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC), einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziierter Diarrhö, ist im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, beschrieben und ihr Schweregrad kann von leichter Diarrhö bis zu Kolitis

mit tödlichem Ausgang reichen. Dies ist differentialdiagnostisch bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhö entwickeln. Bei vermuteter oder bestätigter AAD oder AAC ist die laufende Therapie mit antibakteriellen Mitteln, einschließlich Moxifloxacin, abzusetzen und geeignete therapeutische Maßnahmen sind sofort einzuleiten. Darüber hinaus ist eine angemessene Maßnahme zur Infektionskontrolle zu unternehmen, um das Risiko einer Übertragung zu vermindern. Bei Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, sind Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Sehnenentzündung und Sehnenruptur

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

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydratation zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.

Beeinträchtigungen des Sehvermögens

Bei einer Beeinträchtigung des Sehvermögens oder Sehorgans ist umgehend ein Augenarzt zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei allen Fluorchinolonen sind Störungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden. Dysglykämie trat vornehmlich bei älteren, mit Moxifloxacin behandelten Patienten auf, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Sulfonylharnstoff) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Über-

wachung der Blutglukosewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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 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.

Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens

Eine Behandlung mit Moxifloxacin Holsten 400 mg Filmtabletten wird nicht für Patienten mit komplizierten entzündlichen Erkrankungen des Beckens (z. B. mit assoziiertem Tuboovarial- oder Beckenabszess), für die eine intravenöse Behandlung als erforderlich angesehen wird, empfohlen.

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. 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 komplizierten Infektionen der Haut- und Hautstruktur

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

Beeinflussung biologischer Tests

Die Therapie mit Moxifloxacin kann bei Proben von Patienten, die aktuell Moxifloxacin erhalten, durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. führen.

Patienten mit MRSA-Infektionen

Moxifloxacin wird nicht empfohlen zur Behandlung von MRSA-Infektionen. Bei vermuteter oder bestätigter Infektion mit MRSA sollte die Behandlung mit einem geeigneten antibakteriellen Mittel eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund von knorpelschädigenden Wirkungen bei nicht ausgewachsenen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile

Moxifloxacin Filmtabletten enthalten den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, 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 Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können, auf die Verlängerung des QT-Intervalls kann nicht ausgeschlossen werden. Dies könnte zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes führen. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Moxifloxacin mit den 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)
- Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Mittel (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i. v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i. v., Bepridil, Diphemanil).

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei Patienten, die Arzneimittel nehmen, die die Kaliumspiegel vermindern können (z. B. Schleifen- und Thiaziddiuretika, Laxativa und Einläufe [hohe Dosen], Kortikosteroide, Amphotericin B), oder Arzneimittel nehmen, die mit klinisch signifikanter Bradykardie im Zusammenhang stehen, verwendet werden.

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

Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle mit einer oralen Dosis von 400 mg Moxifloxacin führte zu einer deutlichen Verringerung der Aufnahme des Wirkstoffs und einer um über 80 % verminderten systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs. Daher wird die gleichzeitige Gabe beider Arzneimittel nicht empfohlen (mit Ausnahme von Überdosierung, siehe auch Abschnitt 4.9).

Nach wiederholter Gabe erhöhte Moxifloxacin bei gesunden Freiwilligen den maximalen Plasmaspiegel von Digoxin um ca. 30 %; AUV und Talspiegel blieben jedoch unbeeinflusst. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Digoxin ist keine besondere Vorsichtsmaßnahme erforderlich.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralem Moxifloxacin mit Glibenclamid ist es in Studien bei Probanden mit Diabetes zu einer Erniedrigung der maximalen Plasmakonzen-

tration 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 eine gesteigerte Wirkung von Antikoagulanzen bei Patienten unter Antibiotikabehandlung berichtet, vor allem bei Behandlung mit Fluorchinolonen, Makroliden, Tetrazyklinen, Cotrimoxazol und einigen Cephalosporinen. Ansteckungs- und Entzündungsbedingungen scheinen neben Alter und Allgemeinzustand der 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 des INR. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen entsprechend anzupassen.

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

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom-P450-Enzymen stützten 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 zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Milch übergehen. Aufgrund fehlender Daten für den Menschen und des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren, ist das Stillen während der 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 zur Wirkung von Moxifloxacin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Fluorchinolone einschließlich Moxifloxacin die Fähigkeit des Patienten, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von ZNS-Reaktionen (z. B. Benommenheit, akuter, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, siehe Abschnitt 4.8) oder akuter und kurzzeitiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Reaktion auf Moxifloxacin zu beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien mit 400 mg Moxifloxacin (oral und Sequenztherapie) beobachtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet wurden, sind im Folgenden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen 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)

Siehe Tabelle

Systemorgan-klasse (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 Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichen Schocks in sehr seltenen Fällen (siehe Abschnitt 4.4) allergisches Ödem / Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inad- äquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämie hypoglykämisches Koma	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände psychomotorische Hyperaktivität / Agitiertheit	emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen mög- licherweise bis hin zu selbstgefährdendem Verhalten wie Suizid- gedanken oder Suizid- versuche; siehe Abschnitt 4.4) Halluzination Delirium	Depersonalisation Psychotische Reak- tionen (möglicherweise bis hin zu selbstgefähr- dendem Verhalten wie Suizidgedanken oder Suizidversuche; siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen Benommenheit	Par- und Dysästhesie Geschmacks- störungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientiertheit Schlafstörungen (über- wiegend Insomnie) Zittern Schwindel Schläfrigkeit	Hypästhesie Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust) anormale Träume Koordinations- störungen (inkl. Gang- störungen, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) Krämpfe inkl. Grand- mal-Anfälle (siehe Abschnitt 4.4) Gestörte Aufmerksam- keit Sprachstörungen Amnesie Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkrankun- gen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Seh- vermögens (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7) Uveitis und bilaterale akute Transillumination der Iris (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Beeinträchtigung des Hörvermögens inkl. Taubheit (üblicher- weise reversibel)		
Herzkrankun- gen**	QT-Intervall- verlängerung bei Patienten mit Hypo- kaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Intervall- verlängerung (siehe Abschnitt 4.4) Palpitationen Tachykardie Vorhofflimmern Angina pectoris	Ventrikuläre Tachyarrhythmien Synkope (d. h. akuter und kurzzeitiger Verlust des Bewusst- seins)	Unspezifische Arrhyth- mien Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)	
Gefäßkran- kungen**		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthma- tischer Zustände)			

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen gastrointestinale und abdominale Schmerzen Durchfall	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme Verstopfung Dyspepsie Blähungen Gastritis Amylaseanstieg	Dysphagie Stomatitis Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöser Kolitis, in sehr seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstieg	Leberfunktionsstörung (inkl. LDH-Anstieg) Billirubinanstieg Gammaglutamyltransferase-Anstieg Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Ikterus Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Rash 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 Arzneimittel-exanthem, photosensitiven Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen*		Arthralgie Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4) Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4) Arthritis Muskelspannung Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration	Nierenfunktionsstörung (inkl. Blut-Harnstoff-Stickstoff- und Kreatinin-Anstieg) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzustände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brust, Becken und Extremitäten) Schwitzen	Ödeme		

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bun-

desinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Überdosierung werden keine besonderen Gegenmaßnahmen emp-

fohlen. Eine allgemeine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Bei oraler Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin vermindert die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit des Arzneimittels um mehr als 80 %. Nach oraler Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Verhinderung einer überhöhten systemischen Belastung mit Moxifloxacin 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 Gram-negativen Krankheitserregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren 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 *nraA*- oder *pmrA*-Genen in Verbindung gebracht wird, die in bestimmten Gram-positiven Bakterien zu finden sind. Pharmakodynamische Untersuchungen haben gezeigt, dass Moxifloxacin die Erregerkonzentrationsabhängig 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 DNS-Gyrase und Topoisomerase IV. Moxifloxacin stellt ein schlechtes

Substrat für die aktiven Effluxmechanismen in Gram-positiven Organismen dar.

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

Breakpoints

Klinische EUCAST MHK- und Plättchendifusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2011):

Siehe Tabelle unten

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.

Siehe Tabelle auf Seite 8

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Gabe wird Moxifloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 91 %. Bei Einzeldosen zwischen 50–800 mg und bei 10-tägiger einmal täglicher Gabe von bis zu 600 mg ist die Pharmakokinetik linear. Spitzenkonzentrationen 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 schnell in den Extravascularraum verteilt; nach einer Dosis von 400 mg

wird eine Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 35 mg h/l beobachtet. 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:

Siehe Tabelle auf Seite 9

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal und biliär/über die Faeces unverändert und in Form einer Sulfo-Verbindung (M1) und eines Glukuronids (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 Gabe von 400 mg wurden im Urin (ca. 19 % unverändert, ca. 2,5 % M1 und ca. 14 % M2) und in den Faeces (ca. 25 % unverändert, ca. 36 % M1 und kein M2) insgesamt ca. 96 % wiedergefunden.

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

Spezies	sensibel	resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>S. pneumoniae</i>	0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>H. influenzae</i>	0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
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.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B) <i>Streptococcus milleri</i> Gruppe* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> und <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Gruppe A) <i>Streptococcus viridans</i> Gruppe (<i>S. viridans</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<u>„Andere“ Mikroorganismen</u> <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)*
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ** <i>Proteus mirabilis</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
Von Natur aus resistente Spezies
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
* In klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen wurde die Wirksamkeit bei empfindlichen Stämmen zufriedenstellend nachgewiesen. # ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen resistent gegenüber Fluorchinolonen + Resistenzrate > 50 % in einem oder mehreren Ländern

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 m²).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B) lassen keine ein-

deutigen 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 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 kumulativer intravenöser Gabe von mehr als dem 50fachen der humantherapeutischen Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von ≥ 200 mg/l (mehr als das 40fache des therapeutischen Spiegels) führten, wurden bei Hunden reversible, nicht-tödliche ventrikuläre Arrhythmien beobachtet.

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

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

Reproduktionsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen weisen darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p. o. und i. v.) und Affen (p. o.) zeigten keinen Anhaltspunkt für Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit nach Verabreichung von Moxifloxacin. Bei Kaninchenfeten wurden etwas häufiger Wirbel-

Gewebe	Konzentration	Verhältnis: Gewebe/Plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Speichel	3,6 mg/l	0,75 – 1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 ¹ mg/l	1,7 ¹
Bronchialschleimhaut	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Alveolarmakrophagen	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Epithelialer Flüssigkeitsfilm	20,7 mg/l	5 – 7
Kieferhöhle	7,5 mg/kg	2,0
Siebbeinhöhle	8,2 mg/kg	2,1
Nasenpolypen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitielle Flüssigkeit	1,0 ² mg/l	0,8 – 1,4 ^{2,3}
Weiblicher Genitaltrakt*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

* intravenöse Gabe einer Einzeldosis von 400 mg
¹ 10 Stunden nach Verabreichung
² freie Konzentration
³ von 3 Stunden bis 36 Stunden nach Verabreichung
⁴ nach Abschluss der Infusion

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. Nach oraler Gabe von Moxifloxacin in einer Dosierung von 500 mg/kg wurden bei männlichen Ratten leichte Wirkungen auf die Spermienmorphologie (Trennung Kopf-Schwanz) beobachtet; diese Wirkungen wurden bei niedrigeren Dosen von 100 mg/kg und 20 mg/kg nicht beobachtet. Dieses Erkenntnis ist wahrscheinlich klinisch nicht signifikant, da die empfohlene humantherapeutische Dosis viel niedriger ist als die Dosis, bei der die Beeinträchtigung der Spermienmorphologie festgestellt wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Opadry II 85F23452 bestehend aus:
 Macrogol 3350
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Gelborange S (E 110)
 Polyvinylalkohol
 Titandioxid (E 171)
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit PVC-PVdC/Aluminium-Blisterpackungen.

Die Filmtabletten sind in Packungen mit 5, 7, 10, 14, 30 und 120 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
 Hahnstraße 31 – 35
 60528 Frankfurt am Main
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

86563.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig