

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actira 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 400 mg Moxifloxacin (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Die Filmtablette enthält 68 mg Lactose-Monohydrat (entspricht 66,56 mg Lactose) (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blass rötliche Filmtabletten mit einer länglichen, nach außengewölbten Form mit Facettenschliff, einer Abmessung von 17 x 7 mm und der Markierung „M400“ auf der einen Seite und „BAYER“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Actira 400 mg Filmtabletten können auch angewendet werden, um bei folgenden Indikationen eine Therapie bei Patienten abzuschließen, bei denen während der initialen Behandlung mit intravenösem Moxifloxacin in den folgenden Anwendungsgebieten eine Besserung erzielt wurde:

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen

Actira 400 mg Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden, um eine Behandlung jeglicher Art von Haut- und Weichgewebeeinfektion oder schwerer, ambulant erworbener Pneumonie zu beginnen.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung (Erwachsene)

Die empfohlene Dosis ist eine 400 mg Filmtablette einmal täglich.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei 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).

Besondere Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 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 ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Für Actira 400 mg Filmtabletten wird folgende Anwendungsdauer empfohlen:

- | | |
|--|---------------|
| - Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis: | 5 bis 10 Tage |
| - Ambulant erworbene Pneumonie: | 10 Tage |
| - Akute bakterielle Sinusitis: | 7 Tage |
| - Leichte bis mäßig schwere entzündliche Erkrankungen des Beckens: | 14 Tage |

Actira 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu 14 Tagen angewandt.

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 Weichgewebeeinfektionen) 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 Weichgewebeeinfektionen.

Die empfohlene Dosis (1 x täglich 400 mg) und die für die jeweilige Indikation angegebene Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahre
- Sehnenerkrankungen/-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 sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfprogramms aufgezeichneten EKGs zeigte unter Moxifloxacin eine QTc-Verlängerung von $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4 % des Ausgangswertes. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einem verlängerten QTc-Ausgangswert neigen, reagieren sie möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. Ebenso können ältere Patienten empfindlicher für Arzneimittel-assoziierte Einflüsse auf das QT-Intervall sein.

Medikamente, die den Kaliumspiegel erniedrigen können, sollten bei Patienten unter Moxifloxacin-Behandlung mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5). Moxifloxacin sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Prädisposition zu Arrhythmien (insbesondere Frauen und ältere Patienten) wie z. B. mit akuter Myokardischämie oder QT-Verlängerung, da diese zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen können (siehe auch Abschnitt 4.3). Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann dosisabhängig ansteigen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden.

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

Überempfindlichkeit / allergische Reaktionen

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

Schwere Lebererkrankungen

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

Die Leberfunktion sollte bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft werden.

Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen

Für Moxifloxacin wurden Fälle von bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

Patienten, die zu Krampfanfällen neigen

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

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 sollte angeraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten (siehe Abschnitt 4.8), bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

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 Suizidgedanken und selbstgefährdendem Verhalten wie z.B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls der Patient diese Reaktionen entwickelt, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschl. Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium difficile*-assoziiierter 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, sollte die derzeitige Behandlung mit Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, abgebrochen werden und angemessene Therapiemaßnahmen unverzüglich ergriffen werden. Außerdem sollten geeignete Maßnahmen zur Infektionskontrolle durchgeführt werden, um das Übertragungsrisiko zu mindern. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhoe entwickeln, kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

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

Sehnenentzündungen, Sehnenrupturen

Sehnenentzündungen und Rupturen (insbesondere der Achilles-Sehne), manchmal beidseitig, können bereits innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. Darüber wurde noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden erhöht. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung sollten die Patienten daher die Einnahme von Moxifloxacin abbrechen, die betroffenen Gliedmaßen ruhigstellen und sofort ihren Arzt hinzuziehen, um eine geeignete Behandlung (z.B. Immobilisierung) für die betroffene Sehne einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei allen Fluorchinolonen sind Störungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, im Zusammenhang mit 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. Bei Diabetikern wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglukosewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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 Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens

Für Patienten 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 Actira 400 mg Filmtabletten nicht angezeigt.

Entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufen werden. Daher ist in solchen Fällen die empirische Moxifloxacin-Therapie um ein weiteres geeignetes Antibiotikum (z.B. ein Cephalosporin) zu ergänzen, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Falls nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wird, sollte die Therapie überdacht werden.

Patienten mit bestimmten cSSSI

Die klinische Wirksamkeit von intravenösem Moxifloxacin bei der Behandlung von schweren 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 von negativen Effekten von Moxifloxacin auf den Knorpel von juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ein additiver Effekt von Moxifloxacin und anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln auf die QT-Intervallverlängerung kann nicht ausgeschlossen werden. Dies könnte zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Moxifloxacin mit folgenden Arzneimitteln kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Antipsychotika (z.B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil).

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wenn diese mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern (z.B. Schleifen- und Thiazid-Diuretika, Laxanzien und Darmspülungen [häufige Anwendungen], 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 Zink-haltige Arzneimittel), und der Gabe von Moxifloxacin sollten etwa 6 Stunden verstreichen.

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

Nach wiederholter Gabe induzierte Moxifloxacin eine ca. 30 %ige Erhöhung der 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 (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 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 wurden. Eine Vorsichtsmaßnahme wäre eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsparameter. Falls erforderlich, ist die Dosierung oraler Antikoagulanzen anzupassen.

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

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Cytochrom P-450-Enzymen stützten diese Ergebnisse. Unter Berücksichtigung dieser Befunde sind keine metabolischen Interaktionen durch Cytochrom P-450-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.

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

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/Schwindel, 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 unerwünschten Wirkungen basieren auf allen klinischen Studien mit 400 mg Moxifloxacin (oral und Sequenztherapie) berichtet. Die unerwünschten Wirkungen werden gemäß ihrer Häufigkeit aufgeführt.

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

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

- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
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 Thrombo- zythämie Eosinophilie verlängerte Prothrombinzeit/ INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombin- spiegels/INR-Abfall Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedroh- lichem Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem/ Angioödem	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
			(inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie Hyperurikämie	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände Psycho- motorische Hyperaktivität/ Agitiertheit	Emotionale Labilität Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z.B. Suizid- gedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4) Halluzination	Depersonalisation Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizid- gedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Benommenheit/ Schwindel	Par- und Dysästhesie Geschmacksstö- rungen (inkl. Geschmacks- verlust in sehr seltenen Fällen) Verwirrtheit und Desorientiertheit Schlafstörungen (überwiegend Insomnie) Zittern Schwindel (Vertigo) Schläfrigkeit	Hypästhesie Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust) Anormale Träume Koordinationsstö- rungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel) Krämpfe inkl. Grand-mal- Anfällen (siehe Abschnitt 4.4) Gestörte Aufmerksamkeit Sprach- störungen Amnesie Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie
Augenerkran- kungen		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommene m Sehen (insb. im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insb. im Verlauf von ZNS- Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)
Erkrankungen			Tinnitus	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
des Ohrs und des Labyrinths			Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)	
Herzer- krankungen	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)
Gefäßerkrankun- gen		Vasodilatation	Hypertonie Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	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 Gallenerkran- kungen	Transaminasen-anstieg	Leberfunktions-störung (inkl. LDH-Anstieg) Bilirubinanstieg Gamma-GT-Anstieg Anstieg der alkalischen Phosphatase	Ikterus Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus Rash Urtikaria Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
				4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		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)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration	Nierenfunktions- störung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg) Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort		Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit) Schmerzzu- stände (inkl. Schmerzen in Rücken, Brustkorb, Becken und Extremitäten) Schwitzen	Ödeme	

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: Hyponatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, Rhabdomyolyse, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach versehentlicher Überdosierung werden keine besonderen Gegenmaßnahmen empfohlen. Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Bei oraler Verabreichung von 400 mg Moxifloxacin vermindert die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle die systemische Verfügbarkeit von Moxifloxacin um mehr als 80 %. Nach oraler Überdosierung kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle während der Resorptionsphase zur Verhinderung überhöhter Plasmaspiegel sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotika, Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gram-negativen Krankheitserregern. Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren 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 DNS-Gyrase und Topoisomerase IV. Moxifloxacin stellt ein schlechtes Substrat für die aktiven Effluxmechanismen in Gram-positiven Organismen dar.

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

Grenzwerte (Breakppoints)

Klinische EUCAST MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (01.01.2012):

Spezies	sensibel	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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.		

Mikrobiologische Empfindlichkeit

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * (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>Chlamydia (Chlamydophila) 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 bei der Anwendung 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 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 10tägiger Gabe von bis zu 600 mg einmal täglich ist die Pharmakokinetik linear. Plasmaspitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l werden 0,5 bis 4 Stunden nach Einnahme von 400 mg erreicht. Im Steady-State (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
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 Faeces (ca. 25 % unverändert und ca. 36 % als M1, keine Ausscheidung von M2) insgesamt etwa 96 % wiedergefunden.

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

Ältere Patienten und Patienten mit niedrigem Körpergewicht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Acylglukuronid des Moxifloxacins) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die bisherigen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh A, B) lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen über Veränderungen gegenüber Lebergesunden zu. Eingeschränkte Leberfunktion geht mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel des Metaboliten M1 einher. Die Spiegel des unveränderten Wirkstoffes bleiben vergleichbar mit denen bei gesunden Freiwilligen. Es gibt keine 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 $\geq 90 \text{ mg/kg}$, die zu Plasmakonzentrationen $\geq 16 \text{ mg/l}$ führten, wurden QT-Intervallverlängerungen aber keine Arrhythmien ausgelöst. Nur nach sehr hoher intravenöser Gabe von mehr als dem 50fachen der humantherapeutischen Dosis ($> 300 \text{ mg/kg}$), die zu Plasmakonzentrationen von $\geq 200 \text{ mg/l}$ (mehr als das 40fache des therapeutischen Spiegels) führten, wurden bei Hunden reversible, nicht-tödliche ventrikuläre Arrhythmien beobachtet.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 4000
Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterpackungen aus Polypropylen (farblos oder weiß-opak)/Aluminium:

Die Filmtabletten sind erhältlich in Packungen mit 5, 7 bzw. 10 Filmtabletten, in Klinikpackungen mit 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10) Filmtabletten oder in Mehrstück-Klinikpackungen mit 80 (5 Packungen mit 16) oder 100 (10 Packungen mit 10) Filmtabletten.

Faltschachteln mit Blisterpackungen aus Aluminium/Aluminium sind erhältlich in Packungen mit 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland
Vertrieb in Österreich: Bayer Austria Ges.m.b.H., 1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-23496

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.November 2008

10. STAND DER INFORMATION

05/2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.