

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin 1A Pharma 400 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „400“ auf einer Seite
Abmessung: circa 17,6 mm x 7,6 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin 1A Pharma 400 mg – Filmtabletten werden zur Behandlung der folgenden durch Moxifloxacin-empfindliche Erreger verursachten bakteriellen Infektionen bei Patienten ab 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Moxifloxacin sollte nur dann angewendet werden, wenn der Einsatz anderer Antibiotika, die üblicherweise für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen sind, nicht geeignet ist oder wenn diese keine Wirkung gezeigt haben:

- akute bakterielle Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert)
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (fachgerecht diagnostiziert)
- ambulant erworbene Pneumonie mit Ausnahme von schweren Fällen
- leichte bis mittelschwere entzündliche Erkrankungen des Beckens (d.h. Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts einschließlich Salpingitis und Endometritis) ohne einen damit verbundenen Tuboovarial- oder Beckenabszess.
Moxifloxacin 1A Pharma 400 mg – Filmtabletten werden nicht für eine Monotherapie von leichten bis mittelschweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern sollten aufgrund der zunehmenden Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) angewendet werden, es sei denn, Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Moxifloxacin 1A Pharma 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 Weichgewebeeinfektionen

Moxifloxacin 1A Pharma 400 mg – Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden, um eine Behandlung jeglicher Art von Haut- und Weichgewebeeinfektionen 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 beträgt eine Filmtablette zu 400 mg einmal täglich.

Patienten mit beeinträchtigter Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei Patienten unter chronischer Dialyse, d.h. Hämodialyse und kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Dosisanpassung nötig (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die Datenlage zur Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist unzureichend (siehe Abschnitt 4.3).

Andere spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) angewendet werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen als Ganzes mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden; die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Moxifloxacin sollte über folgende Zeiträume erfolgen:

Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis	5-10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	10 Tage
Akute bakterielle Sinusitis	7 Tage
Leichte bis mittelschwere entzündliche Beckenerkrankung	14 Tage

Moxifloxacin Filmtabletten wurden im Rahmen von klinischen Studien über eine Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen untersucht.

Sequenzielle (intravenöse gefolgt von oraler) Therapie

In klinischen Studien mit sequenzieller Therapie wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (ambulant erworbene Pneumonie) oder 6 Tagen (komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektion) 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 (400 mg einmal täglich) sowie die indikationsspezifische Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenerkrankungen/-schäden in Verbindung mit einer Chinolontherapie

Sowohl in präklinischen Studien als auch beim Menschen wurden nach Exposition gegenüber Moxifloxacin Veränderungen der kardialen Elektrophysiologie in Form einer Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit darf Moxifloxacin daher nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Elektrolytstörungen, insbesondere im Fall einer unkorrigierten Hypokaliämie
- klinisch relevanter Bradykardie
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
- symptomatischen Arrhythmien in der Vorgeschichte

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

Angesichts begrenzter klinischer Daten darf Moxifloxacin auch bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (Child Pugh C) sowie bei Patienten mit Transaminasen-Anstiegen $>5 \times$ ULN nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung sollte insbesondere bei weniger schweren Infektionen gegen die Informationen im Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen abgewogen werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls und potentiell mit einer QTc-Verlängerung verbundene klinische Erkrankungen

Es hat sich gezeigt, dass Moxifloxacin bei einigen Patienten eine Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm herbeiführte. In der Analyse der im Rahmen des klinischen Studienprogramms aufgezeichneten Elektrokardiogramme zeigte sich unter Moxifloxacin eine QTc-Verlängerung von $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, d.h. um 1,4% gegenüber dem Ausgangswert. Da Frauen im Vergleich zu Männern tendenziell ein längeres QTc-Ausgangsintervall aufweisen, besteht die Möglichkeit, dass sie empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel reagieren. Auch ältere Patienten könnten empfindlicher für arzneimittelbedingte Wirkungen auf das QT-Intervall sein.

Arzneimittel, die die Kaliumspiegel vermindern können, sollten bei Patienten unter Behandlung mit Moxifloxacin vorsichtig angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Erkrankungen (v.a. bei Frauen und älteren Patienten), zum Beispiel akuter Myokardischämie oder QT-Verlängerung, mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko von ventrikulären Arrhythmien (einschl.

Torsade de pointes) und Herzstillstand erhöht sein könnte (siehe auch Abschnitt 4.3). Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit zunehmender Arzneimittelkonzentration ansteigen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden.

Sollten unter der Behandlung mit Moxifloxacin Zeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, ist die Behandlung abzubrechen und ein EKG abzuleiten.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen

Unter Behandlung mit Fluorchinolonen einschließlich Moxifloxacin wurde über Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen nach der ersten Anwendung berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich zu einem lebensbedrohlichen Schock fortentwickeln, bereits nach der Erstanwendung. In Fällen klinischer Manifestationen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten (z.B. Schockbehandlung).

Schwere Lebererkrankungen

Unter Behandlung mit Moxifloxacin wurden Fälle einer fulminanten Hepatitis beobachtet, die potentiell zu Leberversagen (auch mit tödlichem Ausgang) führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Weiterführung der Behandlung ihren Arzt zu konsultieren, wenn Zeichen und Symptome einer fulminanten Hepatitis auftreten, etwa eine sich rasch entwickelnde Asthenie in Verbindung mit Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie.

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

Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen

Während der Behandlung mit Moxifloxacin wurden Fälle von bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich und vor der Weiterführung der Behandlung ihren Arzt zu konsultieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

Patienten mit Prädisposition für Konvulsionen

Es ist bekannt, dass Chinolone Konvulsionen auslösen können. Die Anwendung sollte daher bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die für Konvulsionen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen können, vorsichtig erfolgen. Bei Auftreten von Konvulsionen sollte die Behandlung mit Moxifloxacin abgesetzt werden. Geeignete Maßnahmen sind einzuleiten.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten unter Behandlung mit Chinolonen einschließlich Moxifloxacin wurde über Fälle einer sensorischen oder sensorisch-motorischen Polyneuropathie berichtet, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten. Patienten unter Moxifloxacin sind anzuweisen, vor der Weiterführung der Behandlung ihren Arzt zu konsultieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie zum Beispiel Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen

Unter Behandlung mit Chinolonen einschließlich Moxifloxacin können psychiatrische Reaktionen auftreten, auch nach der Erstanwendung. In sehr seltenen Fällen haben Depressionen oder psychotische Reaktionen zu Suizidgedanken und selbstschädigendem Verhalten wie zum Beispiel Suizidversuchen geführt (siehe Abschnitt 4.8). Falls sich bei einem Patienten derartige Reaktionen entwickeln, sollte Moxifloxacin abgesetzt werden. Es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Moxifloxacin sollte bei psychotischen Patienten oder

bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Erkrankungen vorsichtig angewendet werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschließlich Kolitis

In Verbindung mit der Gabe von Breitspektrumantibiotika wurde über Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridium-difficile*-assoziierter Diarrhoe berichtet, so auch unter Moxifloxacin, und ihr Schweregrad kann von leichter Diarrhoe bis hin zu tödlicher Kolitis reichen. Eine solche Diagnose ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen sich während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhoe entwickelt. Falls eine AAD oder AAC vermutet oder bestätigt wird, sollte die laufende Behandlung mit Antibiotika einschließlich Moxifloxacin beendet werden. Es sind unverzüglich geeignete therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Darüber hinaus sind angemessene Maßnahmen zur Kontrolle der Infektion zu ergreifen, um das Übertragungsrisiko zu vermindern. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind bei Patienten mit schwerer Diarrhoe kontraindiziert.

Patienten mit Myasthenia gravis

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis vorsichtig eingesetzt werden, da es zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen könnte.

Sehnenentzündung, Sehnenruptur

Sehnenentzündungen und Rupturen (insbesondere der Achillessehne), 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 Zeichen von Schmerzen oder Entzündung sollten die Patienten die Behandlung mit Moxifloxacin abbrechen, die betroffene(n) Extremität(en) ruhigstellen und sofort ihren Arzt zu Rate ziehen, damit eine geeignete Behandlung (d.h. Immobilisierung) der betroffenen Sehne eingeleitet werden kann (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Sehstörungen

Falls es zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens oder zu Wirkungen auf die Augen kommt, sollte sofort ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Dysglykämie

Wie bei allen 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).

Vorbeugung von Photosensitivitätsreaktionen

Es hat sich gezeigt, dass Chinolone bei Patienten Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen können. Moxifloxacin zeigte jedoch in Studien ein geringeres Risiko der Induktion von Photosensitivität. Dennoch sollten die Patienten angehalten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin eine Exposition gegenüber UV-Strahlung bzw. übermäßigem oder starkem Sonnenlicht zu vermeiden.

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit einem bestehenden Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel bzw. einer entsprechenden familiären Vorgeschichte sind während der Behandlung mit Chinolonen anfälliger für hämolytische Reaktionen. Daher ist Moxifloxacin bei solchen Patienten vorsichtig anzuwenden.

Patienten mit entzündlicher Beckenerkrankung

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

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

Patienten mit bestimmten cSSSI

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

Auswirkungen auf biologische Untersuchungen

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

Patienten mit MRSA-Infektionen

Moxifloxacin wird nicht für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlen. Im Fall einer mutmaßlichen oder bestätigten MRSA-Infektion sollte eine Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

In Anbetracht von unerwünschten Wirkungen auf den Knorpel bei juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) darf Moxifloxacin nicht bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, daher ist es nahezu „natrium-frei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Ein additiver Effekt auf die Verlängerung des QT-Intervalls durch Moxifloxacin und andere Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, ist nicht auszuschließen. Dies kann zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Moxifloxacin mit einem der folgenden Arzneimittel 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. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Antimalaria-Mittel, v.a. Halofantrin)

- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- weitere Arzneimittel (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil)

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

Zwischen der Anwendung von Arzneimitteln, die bivalente oder trivalente Kationen enthalten (z.B. Antazida, die Magnesium oder Aluminium enthalten, Didanosin-Tabletten, Sucralfat sowie eisen- oder zinkhaltige Mittel) und der Gabe von Moxifloxacin sollte ein zeitlicher Abstand von etwa 6 Stunden eingehalten werden.

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

Nach Mehrfachanwendung bei gesunden Freiwilligen induzierte Moxifloxacin einen Anstieg der C_{max} von Digoxin um rund 30%, jedoch ohne Auswirkungen auf die AUC oder Talspiegel. Im Fall einer simultanen Gabe mit Digoxin sind keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

In Studien mit diabetischen Freiwilligen führte die gleichzeitige Gabe von oralem Moxifloxacin und Glibenclamid zu einer Verminderung der Spitzenkonzentrationen von Glibenclamid im Plasma um ungefähr 21%. Die Kombination von Glibenclamid und Moxifloxacin könnte theoretisch eine leichte und temporäre Hyperglykämie verursachen. Allerdings gingen die beobachteten pharmakokinetischen Veränderungen von Glibenclamid nicht mit Veränderungen der pharmakodynamischen Parameter einher (Blutzucker, Insulin). Damit wurden keine klinisch relevanten Interaktionen zwischen Moxifloxacin und Glibenclamid verzeichnet.

Veränderungen der INR

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

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

In-vitro-Studien mit humanen Cytochrom-P450-Enzymen unterstützen diese Daten. In Anbetracht dieser Ergebnisse ist eine metabolische Interaktion über Cytochrom-P450-Enzyme unwahrscheinlich.

Wechselwirkungen mit Nahrung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Muttermilch 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 von Moxifloxacin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Fluorchinolone einschließlich Moxifloxacin könnten jedoch aufgrund von ZNS-Effekten (z.B. Schwindel; akuter vorübergehender Sehverlust, siehe Abschnitt 4.8) oder einer akuten und kurzzeitigen Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihre Reaktion auf Moxifloxacin zu beobachten, bevor sie ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Moxifloxacin auf Grundlage aller klinischen Studien und Postmarketing-Berichten, die mit Moxifloxacin 400 mg durchgeführt wurden, sind unten nach Häufigkeit angeführt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Nebenwirkungen abnehmend nach ihrem Schweregrad definiert als:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Durch resistente Bakterien oder Pilze verursachte Superinfektionen n z.B. orale und vaginale Candidose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Leukopenie(n), Neutropenie, Thrombozytopenie, Thrombozytämie, Eosinophilie, verlängerte Prothrombinzeit/ NR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/ INR-Abfall, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. sehr selten lebensbedrohlichem Schock (siehe Abschnitt 4.4), allergisches Ödem/Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie, Hyperurikämie	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, psychomotorische Hyperaktivität/ Agitation	Emotionale Labilität, Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z.B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4), Halluzination	Personalitätsverlust , psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z.B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit/ Schwindel	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen	Hypästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust), anormale Träume, Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insbesondere	Hyperästhesie

		(überwiegend Insomnie), Zittern, Schwindel (Vertigo), Schläfrigkeit	durch Benommenheit oder Schwindel), Krämpfe inkl. Grand-Mal-anfällen (siehe Abschnitt 4.4), gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Amnesie, periphere Neuropathie und Polyneuropathie	
Augenerkrankungen		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommene m Sehen (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschließlich Taubheit (üblicherweise reversibel)	
Herzerkrankungen	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Synkope (d.h. kurze und plötzliche Bewusstlosigkeit)	Unspezifische Arrhythmien, Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4), Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation	Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. Asthmatischer Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Durchfall	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Obstipation, 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),	Ikterus, Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis

		Bilirubinanstieg, gamma-GT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase		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 toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Muskelschwäche	Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4), Arthritis, Muskelsteifheit, Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Dehydration	Nierenfunktionsstörung (inkl. Blutharnstoff- und Kreatinin-Anstieg), Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Allgemeines Unwohlsein (überwiegend Asthenie oder Müdigkeit), Schmerzzustände (inkl. Schmerzen im Rücken, Brustkorb, Becken und Extremitäten, Schwitzen)	Ödeme	

Während der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurde in sehr seltenen Fällen über die folgenden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise auch unter Moxifloxacin auftreten könnten: Hypernatriämie, Hypercalcämie, hämolytische Anämie, Rhabdomyolyse, Photosensitivitätsreaktionen (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

Es werden keine speziellen Gegenmaßnahmen nach einer versehentlichen Überdosierung empfohlen. Im Fall einer Überdosierung sollte eine allgemeine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Angesichts der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls wird zu einer EKG-Überwachung geraten. Die gleichzeitige Gabe von Aktivkohle mit einer oralen Moxifloxacin-Dosis von 400 mg reduziert die systemische Arzneimittelverfügbarkeit um mehr als 80%. Im Fall einer oralen Überdosierung könnte eine früh während der Resorption stattfindende Gabe von Aktivkohle eine übermäßige Zunahme der systemischen Exposition verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Moxifloxacin besitzt *in vitro* eine Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern.

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin beruht auf einer Hemmung der beiden für die bakterielle DNA-Replikation, -Transkription und -Reparatur erforderlichen Typ-II-Topoisomerasen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV). Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von resistenten Mutanten bei grampositiven Bakterien zu führen. Das Vorliegen des sperrigen Bicycloamin-Substituenten an der C-7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit *norA*- oder *pmrA*-Genen in Verbindung gebracht wird, die bei bestimmten grampositiven Bakterien zu finden sind.

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

Wirkung auf die Darmflora beim Menschen

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

Resistenzmechanismus

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

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

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

Breakpoints

Klinische EUCAST MHK- und Plättchendiffusions-Grenzwerte für Moxifloxacin (Tabelle v. 8.0, gültig ab 2018-01-01):

Spezies	Empfindlich	Resistent
<i>S. aureus</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 25 mm	> 0,25 mg/l < 25 mm
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 28 mm	>0,25 mg/l < 28 mm
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	>0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 19 mm	>0,5 mg/l < 19 mm
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,125 mg/l ≥ 28 mm	>0,125 mg/l < 28 mm
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l ≥ 26 mm	>0,25 mg/l < 26 mm
Enterobacteriaceae	≤ 0,25 mg/l ≥ 22 mm	>0,25 mg/l < 22 mm
Keiner Spezies zugeordnete Grenzwerte*	≤ 0,25 mg/l	>0,25 mg/l

Diese Grenzwerte werden nur dann angewendet, wenn keine anderen Grenzwerte einer zugeordneten Spezies oder andere Empfehlungen vorliegen.

Mikrobiologische Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzsituation sind wünschenswert, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz den Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionstypen in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus-milleri-Gruppe* (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes** (Gruppe A)
Streptococcus viridans-Gruppe (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mittis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> *
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
„Andere“ Mikroorganismen
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte</u>
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *# <i>Klebsiella pneumoniae</i> *# <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * + <i>Proteus mirabilis</i> *
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteriodes fragilis</i> * <i>Peptostreptococcus</i> spp.*
<u>Inhärent resistente Organismen</u>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Die Aktivität bei empfindlichen Stämmen wurde in klinischen Studien auf den zugelassenen klinischen Anwendungsgebieten zufriedenstellend belegt.

ESBL-produzierende Stämme sind häufig resistent gegenüber Fluorchinolonen.

+ Resistenzrate >50% in einem oder mehreren Ländern

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Anwendung wird Moxifloxacin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 91%.

Die Pharmakokinetik verhält sich in einem Bereich von 50-800 mg als Einzeldosis und von bis zu 600 mg einmal täglich über 10 Tage linear. Nach oraler Gabe von 400 mg werden innerhalb von 0,5 bis 4 Stunden Spitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l erreicht. Im Steady-State (400 mg einmal täglich) betrug die maximale und minimale Plasmakonzentration 3,2

bzw. 0,6 mg/l. Im Steady-State liegt die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls rund 30% höher als nach der erstmaligen Gabe.

Verteilung

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

Die folgenden Spitzenkonzentrationen (geometrischer Mittelwert) wurden nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Moxifloxacin gemessen:

Gewebe	Konzentration	Gewebe/Plasma-Verhältnis
Plasma	3,1 mg/l	-
Speichel	3,6 mg/l	0,75-1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 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 Gabe einer Einzeldosis von 400 mg

¹ 10 h nach Gabe

² ungebundene Konzentration

³ 3 h bis zu 36 h nach Gabe

⁴ am Ende der Infusion

Biotransformation

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal und biliär/über die Fäzes unverändert sowie in Form einer Sulfo-Verbindung (M1) und eines Glucuronids (M2) ausgeschieden. M1 und M2 sind die einzigen beim Menschen relevanten Metaboliten und mikrobiologisch inaktiv.

In klinischen Phase I- und *In-vitro*-Studien wurden keine metabolischen pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen beobachtet, die eine Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen durchlaufen. Es liegen keine Hinweise auf einen oxidativen Metabolismus vor.

Elimination

Moxifloxacin wird mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von rund 12 h aus dem Plasma eliminiert. Nach Gabe von 400 mg bewegte sich die mittlere scheinbare Gesamt-Körper-Clearance im Bereich von 179 bis 246 ml/ min. Die renale Clearance belief sich auf ungefähr 24-53 ml/min und lässt auf eine partielle tubuläre Rückresorption des Wirkstoffs in der Niere schließen.

Nach einer Dosis von 400 mg werden insgesamt etwa 96% im Urin (rund 19% unverändert, rund 2,5% als M1 und rund 14% als M2) und in den Fäzes (rund 25% unverändert und rund 36% als M1, keine Ausscheidung von M2) wiedergefunden.

Die gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid blieb ohne Einfluss auf die renale Clearance der Muttersubstanz.

Ältere Patienten und Patienten mit einem geringen Körpergewicht

Bei gesunden Freiwilligen mit niedrigem Körpergewicht (etwa bei Frauen) sowie bei älteren Probanden waren höhere Plasmakonzentrationen zu beobachten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die bisherigen pharmakokinetischen Studien an Patienten mit Leberinsuffizienz (Child Pugh A, B) ermöglichen keine Schlussfolgerungen zu etwaigen Veränderungen gegenüber gesunden Freiwilligen. Eine eingeschränkte Leberfunktion ging mit einer höheren Exposition gegenüber M1 im Plasma einher, während die Exposition gegenüber der Muttersubstanz ähnlich ausfiel wie bei gesunden Freiwilligen. Die Erfahrungen mit der klinischen Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sind bislang unzureichend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Affen wurden Effekte auf das hämatopoetische System (leichte Verminderung der Erythrozyten- und Thrombozytenzahl) verzeichnet. Wie auch unter anderen Chinolonen waren bei Ratten, Affen und Hunden hepatotoxische Wirkungen (erhöhte Leberenzyme und vakuoläre Degeneration) zu beobachten. Bei Affen ist es zu ZNS-Toxizität (Konvulsionen) gekommen. Diese Effekte traten nur nach Applikation hoher Dosen von Moxifloxacin oder nach einer längeren Behandlung auf.

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

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

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

Es ist bekannt, dass Chinolone bei nicht ausgewachsenen Tieren Schädigungen der Knorpel von großen diarthrodialen Gelenken verursachen. Die niedrigste orale Dosis von Moxifloxacin, die bei juvenilen Hunden zu Gelenktoxizität führte, entsprach auf einer mg/kg-Basis dem 4-Fachen der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis von 400 mg (unter Annahme eines Körpergewichts von 50 kg); die Plasmakonzentration lag zwei- bis dreimal so hoch wie unter der therapeutischen Höchstdosis.

Toxizitätsstudien an Ratten und Affen (Mehrfachapplikation über bis zu 6 Monate) ergaben keine Hinweise auf ein okulotoxisches Risiko. Bei Hunden induzierten hohe orale Dosen (>60 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen ≥ 20 mg/l führten, Veränderungen im Elektretinogramm sowie in Einzelfällen eine Retinaatrophie.

Reproduktionsstudien an Ratten, Kaninchen und Affen deuten darauf hin, dass Moxifloxacin plazentagängig ist. Studien an Ratten (p.o. und i.v.) und Affen (p.o.) erbrachten nach Verabreichung von Moxifloxacin keine Hinweise auf Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität. Eine leicht erhöhte Inzidenz von Wirbel- und Rippenmissbildungen zeigte sich bei Kaninchenfeten, jedoch nur unter einer Dosis, die mit schwerer maternaler Toxizität assoziiert war (20 mg/kg i.v.). Unter humantherapeutischen Plasmakonzentrationen zeigte sich bei Affen und Kaninchen eine erhöhte Inzidenz von Aborten. Bei Ratten waren unter Dosierungen, die auf mg/kg-Basis um den Faktor 63 höher lagen als die empfohlene Höchstdosis und zu Plasmakonzentrationen im humantherapeutischen Bereich führten, ein vermindertes Körpergewicht der Feten, ein verstärkter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Trageperiode sowie eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Jungtiere zu verzeichnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Macrogolstearat (Typ I)
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid rot (E 172)
Karminsäure (E 120)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE-Flaschen nach dem ersten Öffnen

1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- PP-Al-Blistertpackungen
- PVC/PVDC-Al-Blistertpackungen
- HDPE-Behältnis mit HDPE-Schraubdeckel

Blistert mit 5, 7, 10 und 14 Filmtabletten.

Plastikflaschen mit Schraubdeckel mit 5, 7, 10 und 14 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30406

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.05.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten