Moxifloxacin AbZ 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin AbZ 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Moxifloxacin (Base).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, längliche, bikonvexe Filmtablette. Die Filmtablette ist etwa 17 mm lang und etwa 7,5 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxifloxacin AbZ wird angewendet 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 einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer 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.
  Moxifloxacin AbZ wird nicht für eine Monotherapie von leicht bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern ist aufgrund steigender Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) zu geben, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Moxifloxacin AbZ kann auch zur abschließenden Behandlung bei Patienten angewendet werden, die unter der Initialtherapie mit intravenösem Moxifloxacin in den folgenden Anwendungsgebieten eine Besserung gezeigt haben:

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen

Moxifloxacin AbZ sollte nicht zur Initialtherapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen oder schwerer, ambulant erworbener Pneumonie angewendet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung (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 Jahren) 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 *Moxifloxacin AbZ* wird folgende Anwendungsdauer empfohlen:

Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich 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

Moxifloxacin Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu 14 Tage angewendet.

Sequenzielle (intravenöse gefolgt von oraler) Therapie
In klinischen Studien mit sequenzieller Therapie wurden die meisten Patienten innerhalb von 4 Tagen (ambulant erworbene Pneumonie) oder 6 Tagen (komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen) von einer intravenösen auf eine orale Behandlung umgestellt. Die empfohlene Gesamtdauer für die intravenöse und orale Behandlung beträgt 7-14 Tage für ambulant erworbene Pneumonien und 7-21 Tage für komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen.

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 den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten unter 18 Jahren
- 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 Auswurffraktion,
- 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 > 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).

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

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.

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 msec ± 26 msec, 1,4 % des Ausgangswertes. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einem verlängerten QTc-Ausgangswert neigen, reagieren sie möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. Ebenso können ältere Patienten empfindlicher für Arzneimittel-assoziierte Einflüsse auf das QT-Intervall sein.

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.

Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, 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 einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung und nach der Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen

- sowohl für Aortenaneurysmen und Dissektionen und Herzklappenregurgitation/- insuffizienz (z.B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behçet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu- Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren- Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.
Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.
Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Bei Patienten, die mit Moxifloxacin behandelt wurden, wurden Fälle des Kounis-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Kounis-Syndrom ist definiert als kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder hypersensitiven Reaktion, die mit einer Verengung der Herzkranzgefäße einhergeht und möglicherweise zu einem Myokardinfarkt führen kann.

Schwere Lebererkrankungen

Fälle von fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfällen), 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 hepatischer Enzephalopathie, entwickeln.

Die Leberfunktion sollte bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

Patienten, die zu Krampfanfällen neigen

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

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Moxifloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor 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 führten Depressionen oder psychotische Reaktionen bis hin zu Selbstmordgedanken und selbstgefährdendem Verhalten wie z. B. Suizidversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls diese Reaktionen beim Patienten auftreten, ist Moxifloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Moxifloxacin bei psychotischen Patienten oder Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden soll.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe einschließlich Kolitis

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) und Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) einschließlich pseudomembranöser Kolitis und *Clostridioides difficile*-assoziierter Diarrhoe sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, beschrieben worden 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.

Tendinitis und Sehnenruptur

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

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

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

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

Dysglykämie
Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckerspiegels, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

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

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

Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens
Für Patientinnen mit komplizierten entzündlichen Erkrankungen des Beckens (z. B. mit einem Tuboovarial- oder Beckenabszess), für die eine intravenöse Behandlung als notwendig erachtet wird, ist eine Behandlung mit *Moxifloxacin AbZ* 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, Fasziitis und Infektionen des diabetischen Fußes mit Osteomyelitis ist nicht erwiesen.

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

Patienten mit MRSA-Infektionen
Moxifloxacin wird nicht für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlen. Wenn vermutet oder nachgewiesen ist, dass eine Infektion durch MRSA verursacht wird, sollte die Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sonstiger Bestandteil
Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können

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, Laxantien und Darmspülungen [häufige Anwendungen], Kortikosteroide, Amphotericin B) oder eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können.

Chelatkomplexbildung

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.

Aktivkohle

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).

Digoxin

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.

Glibenclamid

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 Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien anzupassen.

Cytochrom P450

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-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 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 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Fertilität
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, die Fähigkeit des Patienten, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufgrund von ZNS-Reaktionen (z. B. Benommenheit; akut auftretender, vorübergehender Verlust des Sehvermögens, siehe Abschnitt 4.8) oder plötzlicher und kurzfristiger Bewusstlosigkeit (Synkope, siehe Abschnitt 4.8) beeinträchtigen. Die Patienten sollten ihre Reaktion auf Moxifloxacin beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden in klinischen Studien mit 400 mg Moxifloxacin (oral und Sequenztherapie) berichtet und aus Postmarketing-Berichten abgeleitet. 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 (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse (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 Lymphsytems		Anämie, Leukopenie Neutropenie, Thrombopenie, Thrombozythämie, Eosinophilie, Verlängerte Prothrombinzeit/ INR-Anstieg		Anstieg des Prothrombinspiegels/ INR-Abfall, Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen (s. Abschnitt 4.4)	Anaphylaxie inkl. lebensbedrohlichem		

			Schock (sehr selten, siehe Abschnitt 4.4) Allergisches Ödem/ Angioödem (inkl. Larynxödem, möglicherweise lebensbedrohlich, s. Abschnitt 4.4)		
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Hyperglykämie, Hyperurikämie	Hypoglykämie, Hypoglykämisches Koma	
Psychiatrische Erkrankungen*		Angstzustände, Psychomotorische Hyperaktivität/ Agitiertheit	Emotionale Labilität, Depression (in sehr seltenen Fällen möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, s. Abschnitt 4.4), Halluzination, Delirium	Depersonalisation Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zur Selbstgefährdung, wie z. B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Benommenheit	Par- und Dysästhesie, Geschmacksstörungen (inkl. Geschmacksverlust in sehr seltenen Fällen), Verwirrtheit und Desorientiertheit, Schlafstörungen (überwiegend Insomnie), Zittern, Schwindel, Schläfrigkeit	Hypästhesie, Geruchsstörungen (inkl. Geruchsverlust), Anormale Träume, Koordinationsstörungen (inkl. Gangunsicherheit, insb. durch Benommenheit oder Schwindel), Krämpfe inkl. Grandmal-Anfällen (s. Abschnitt 4.4), Gestörte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen, Amnesie, Periphere Neuropathie und Polyneuropathie	Hyperästhesie	
Augenerkrankungen*		Sehstörungen inkl. Diplopie und verschwommenem Sehen (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4)	Photophobie	Vorübergehender Verlust des Sehvermögens (insbesondere im Verlauf von ZNS-Reaktionen siehe Abschnitte (4.4 und 4.7), Uveitis und bilaterale akute Transillu-	

				mination der Iris (s. Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschl. Taubheit (üblicherweise reversibel)		
Herzerkrankungen**	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (s. Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris	Ventrikuläre Tachyarrhythmien Synkope (d. h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	Unspezifische Arrhythmien Torsade de pointes (s. Abschnitt 4.4) Herzstillstand (s. Abschnitt 4.4)	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen**		Vasodilatation	Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe (inkl. asthmatischer Zustände)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Gastrointestinale und abdominelle 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), Bilirubinanstieg, Gamma-GT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase	Ikterus, Hepatitis (überwiegend cholestatisch)	Fulminante Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen (inkl. Todesfälle, s. Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria Hauttrockenheit		Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbedrohlich, siehe Abschnitt 4.4)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittelexanthem, photosensitive Reaktionen (s. Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Tendinitis (siehe Abschnitt 4.4), Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Muskelschwäche	Sehnenruptur (s. Abschnitt 4.4), Arthritis, Gesteigerte Muskelspannung, Verschlimmerung	Rhabdomyolyse

				der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dehydration	Nierenfunktions-störung (inkl. Blut-harnstoff- und Kreatinin-Anstieg) Nierenversagen (s. Abschnitt 4.4)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Allgemeines Unwohl-sein (überwiegend Asthenie oder Mü-digkeit), Schmerzzu-stände (inkl. Schmer-zen in Rücken, Brust, Becken und Extremi-täten), Schwitzen	Ödeme		

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

**Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolone, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA14

Wirkmechanismus

Moxifloxacin besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und 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 *nor*A- oder *pmr*A-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 Chinolone resistent sind, dennoch gegenüber Moxifloxacin empfindlich sein.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Moxifloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Moxifloxacin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe am Ende dieser Fachinformation.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus** (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae (Gruppe B)
Streptococcus milleri-Gruppe* (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*)
*Streptococcus pneumoniae**
*Streptococcus pyogenes** (Gruppe A)
Streptococcus viridans-Gruppe (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumanii
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Legionella pneumophila
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis**
Anaerobe Mikroorganismen
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Andere Mikroorganismen
Chlamydia (*Chlamydophila*) *pneumoniae**
*Chlamydia trachomatis**
Coxiella burnetii

Mycoplasma genitalium *Mycoplasma hominis* *Mycoplasma pneumoniae**
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen *Enterococcus faecalis** *Enterococcus faecium** *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent)+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli**# *Klebsiella pneumoniae**# *Klebsiella oxytoca* *Neisseria gonorrhoeae**+ *Proteus mirabilis**
Anaerobe Mikroorganismen *Bacteroides fragilis** *Peptostreptococcus spp.**
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Pseudomonas aeruginosa*

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

ESBL-produzierende Stämme sind im Allgemeinen resistent gegenüber Fluorchinolonen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt; nach einer Gabe von 400 mg beträgt die AUC ca. 35 mg·h/l. Das Verteilungsvolumen im Steady state (Vss) 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 gesunden Probanden mit niedrigem Körpergewicht (wie Frauen) und bei älteren Probanden werden höhere Plasmakonzentrationen beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatinin-Clearance > 20 ml/min/1,73 m^2) ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nicht signifikant verändert. Die Konzentrationen des Metaboliten M2 (Glukuronid) steigen mit abnehmender Nierenfunktion auf das bis zu 2,5-fache an (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min/1,73 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 ≥ 90 mg/kg, die zu Plasmakonzentrationen ≥ 16 mg/l führten, wurden QT-Intervallverlängerungen, aber keine Arrhythmien, ausgelöst. Nur nach sehr hoher intravenöser Gabe von mehr als dem 50-fachen der humantherapeutischen Dosis (> 300 mg/kg), die zu Plasmakonzentrationen von ≥ 200 mg/l (mehr als das 40-fache des therapeutischen Spiegels) führten, wurden bei Hunden reversible, nicht-tödliche ventrikuläre Arrhythmien beobachtet.

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Schädigungen im Knorpel der großen Gelenke bei nicht ausgewachsenen Tieren verursachen. Die niedrigste orale Dosierung von Moxifloxacin, die bei Junghunden Gelenks-Toxizität hervorrief, war 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, verminderter Körpergewicht der Feten, erhöhter pränataler Verlust, eine leicht verlängerte Dauer der Tragzeit und eine erhöhte Spontanaktivität einiger männlicher und weiblicher Nachkommen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 4000
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen
Die Filmtabletten sind erhältlich in Packungen mit 5, 7, 10, 14, 25 (5 x 5), 50 (5 x 10), 70 (7 x 10), 80 (16 x 5), 100 (10 x 10) und 100 (Klinikpackung) 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

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

83895.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in der folgenden Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus[#]
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae**
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Klebsiella oxytoca
Legionella pneumophila°
*Moraxella catarrhalis**
Proteus vulgaris°
Anaerobe Mikroorganismen
Fusobacterium spp.°

Peptostreptococcus spp.°
Prevotella spp.°
Andere Mikroorganismen
*Chlamydia pneumoniae°**
*Mycoplasma pneumoniae°**
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) (1)+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter freundii
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis+
Serratia marcescens
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Pseudomonas aeruginosa

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥10 %.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

* Die klinische Wirksamkeit für empfindliche Isolate wurde in zulassungsrelevanten klinischen Anwendungsgebieten nachgewiesen.

(1) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten S. *aureus* ist im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

Moxifloxacin AbZ 400 mg Filmtabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Im Jahr 2009 wurde für *Moxifloxacin AbZ 400 Filmtabletten*, eine randomisierte, laborverblindete Überkreuz-Zweiwegestudie zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit im Nüchternzustand an 24 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Avalox® 400 mg Filmtabletten durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Moxifloxacin** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Moxifloxacin AbZ 400 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Moxifloxacin AbZ 400 mg (MW)	**Referenzpräparat Avalox® 400 mg** (MW)
C_{max} [ng/ml]	2014,0	2007,0
t_{max} [h]	1,52	1,50
AUC_{0-72} [h x ng/ml]	30675,8	30578,4

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-72} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

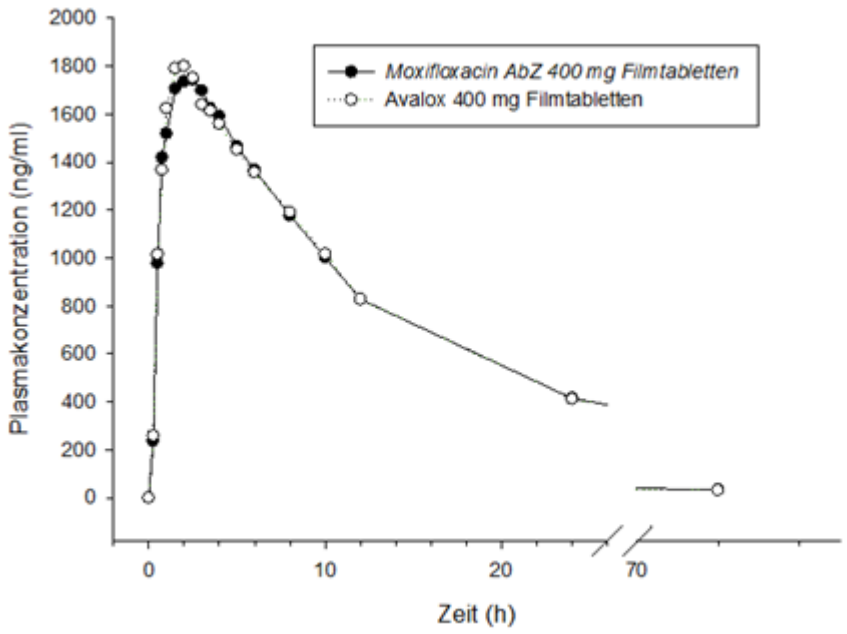


Abb: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Moxifloxacin nach Einmalgabe von einer Filmtablette *Moxifloxacin AbZ 400 mg* bzw. Avalox® 400 mg .

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Moxifloxacin AbZ 400 mg Filmabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 99,75 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.