

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),  
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),  
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN  
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
AT - Österreich	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira 400 mg - Filmtabletten	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
BE - Belgien	Bayer AG 51368 Leverkusen Deutschland	ACTIRA 400 MG	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
DE - Deutschland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira 400 mg Filmtabletten	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
DK - Dänemark	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
EL - Griechenland	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Vereinigtes Königreich	Proflox	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
ES - Spanien	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Spanien	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
FI - Finnland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

IT - Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 00144 Roma Italien	ACTIRA	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
LU - Luxemburg	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
PT - Portugal	Bayer AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
SE - Schweden	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Deutschland	Actira	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### Einleitung

Actira Filmtabletten enthalten 400 mg Moxifloxacin als Hydrochlorid. Sie sind zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen zugelassen, sofern diese von Moxifloxacin-empfindlichen Bakterien verursacht werden:

- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, ausgenommen schwere Fälle
- Akute bakterielle Sinusitis (angemessen diagnostiziert)

Die Tabletten sind je nach Indikation einmal täglich über bis zu zehn Tage einzunehmen. In klinischen Prüfungen wurden die Tabletten bis zu einer Behandlungsdauer von 14 Tagen untersucht. Actira wurde erstmals im Juni 1999 zugelassen.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Befassung nach einem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) in Bezug auf den oben genannten Änderungsantrag, der Deutschland als Referenzmitgliedstaat (RMS) und den betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) AT, BE, DK, EL, ES, FI, IT, LU, PT und SE am 5. Dezember 2006 für Actira Filmtabletten vorgelegt wurde. Das Änderungsverfahren im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung wurde am 7. Dezember 2006 eingeleitet.

Der MRP-Änderungsantrag DE/H/158/01/II/32 betraf eine Ausweitung der Indikation auf die Behandlung leichter bis mittelgradiger ascendierender Adnexitis (PID), d. h. Infektionen des oberen Genitaltrakts wie Salpingitis und Endometritis.

Im Verlauf des Änderungsverfahrens im Rahmen der gegenseitigen Anerkennung wurden Einwände gegen und Bedenken in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Actira bei der vorgeschlagenen Indikation vorgebracht. Angesichts dieser Bedenken vertrat Belgien während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung die Ansicht, dass ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis nicht habe nachgewiesen werden können und aussagekräftigere Belege vorgelegt werden müssten, um die Genehmigung für die beantragte Indikation zu erteilen.

Da diese Bedenken im Verlauf des Änderungsverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten, meldete Belgien am 19. Oktober 2007 gegenüber dem CHMP ein offizielles Befassungsverfahren im Hinblick auf ein Schiedsverfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission an.

Die wichtigsten ungeklärten Bedenken Belgiens betrafen die Wirksamkeit, das Auftreten Moxifloxacin-resistenter Stämme von *N. gonorrhoeae* sowie die Durchführbarkeit der Behandlung bei der vorgeschlagenen Indikation in der klinischen Praxis. In Bezug auf die Sicherheit stellten die längere Behandlungsdauer, das Risiko von Wirkungen auf das Knorpelgewebe bei jungen Patienten und das Risiko einer QT-Streckenverlängerung Probleme dar.

Das Befassungsverfahren wurde am 15. November 2007 mit der Annahme einer Liste von Fragen an die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durch den CHMP eingeleitet.

### Wirksamkeit

Im Verlauf des Änderungsverfahrens im Vorfeld dieser Befassung wurde offensichtlich, dass auf eine empirische Therapie der PID mit Moxifloxacin aufgrund des hohen Anteils von gegen Moxifloxacin und andere Chinolone resistenten *N. gonorrhoeae* verzichtet werden sollte. Allerdings wurde die Aussage angezweifelt, dass eine solche Therapie mit der klinischen Praxis unvereinbar sei.

Die Prüfung der verfügbaren Leitlinien und Daten zur klinischen Wirksamkeit ergaben, dass Moxifloxacin zur Behandlung der PID im Sinne einer Monotherapie nur dann angewendet werden

kann, wenn die Ergebnisse mikrobiologischer Tests vorliegen. In der klinischen Praxis beschränkt sich dies gewöhnlich auf Fälle, in denen eine Kombination mit einem zugelassenen Wirkstoff gegen Fluorchinolon-resistente *N. gonorrhoeae* nicht möglich ist oder bei denen eine andere Arzneimitteltherapie versagt hat.

Der CHMP war der Ansicht, dass Moxifloxacin in Anbetracht des Auftretens Fluorchinolon-resistenter Stämme von *N. gonorrhoeae* nicht im Rahmen einer empirischen Monotherapie bei leichter bis mittelgradiger PID angewendet werden sollte, sofern eine Resistenz gegen Moxifloxacin nicht ausgeschlossen werden kann. In der klinischen Praxis würde dies bedeuten, dass Moxifloxacin in Kombination mit einem zugelassenen Wirkstoff gegen Fluorchinolon-resistente *N. gonorrhoeae* (z. B. Cephalosporine) zur empirischen Behandlung bei PID angewendet werden sollte, sofern Moxifloxacin-resistente *N. gonorrhoeae* nicht ausgeschlossen werden können.

Um alle Erreger der PID abzudecken, sollte eine Kombinationsbehandlung mit einer anderen Antibiotikaklasse wie Cephalosporinen (z. B. Ceftriaxon 250 mg intramuskulär (IM) als Einzelgabe) empirisch verabreicht werden, was anderen empfohlenen Kombinationsbehandlungen entspricht.

Auch wenn allgemein bekannt ist, dass eine Monotherapie die Compliance (Therapietreue) erhöht, würde die Kombinationstherapie in diesem Fall zu keiner Verringerung der Compliance führen, da das vorgeschlagene Cephalosporin nur einmal während der ärztlichen Visite verabreicht werden müsste und lediglich Moxifloxacin weiterhin einzunehmen wäre. Auch wenn anerkannt ist, dass etwa 95 % der Frauen mit PID mit dieser Kombinationstherapie unter Umständen „überbehandelt“ sind, wird dieser Umstand durch das potenzielle Risiko einer Nichtbehandlung von ca. 5 % eines hauptsächlich sehr jungen Patientenkollektivs, bei dem schwere Langzeitfolgen auftreten könnten, aufgewogen.

## **Sicherheit**

In diesem Befassungsverfahren standen für den CHMP das Risiko einer häufigeren QT-Streckenverlängerung bei Frauen durch die längere Behandlungsdauer bei PID (14 Tage im Gegensatz zu 5 bis 10 Tagen), das Risiko einer gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Substanzen mit Wirkungen auf die QT-Strecke und mögliche unerwünschte Wirkungen auf das Knorpelgewebe bei der Patientenpopulation im Mittelpunkt.

Die Verlängerung der QT-Strecke ist eine bekannte unerwünschte Wirkung von Moxifloxacin. Die vorliegenden Daten ergaben – insbesondere bei einem Kollektiv jüngerer Patientinnen – keinerlei Hinweise auf eine erhöhte kardiologische Morbidität im Zusammenhang mit einer oralen Moxifloxacintherapie im Vergleich mit einer vergleichbaren Antibiotikatherapie, obwohl in anderen Studien eine QT-Streckenverlängerung und *Torsades de pointes* häufiger bei Frauen als bei Männern beobachtet wurden. Bei Patientinnen mit PID handelt es sich in der Regel um jüngere Frauen, die selten Grunderkrankungen aufweisen und Begleitmedikationen erhalten. Die Auswertung der Inzidenz unerwünschter kardiologischer Ereignisse ergab keine besonderen Untergruppen von Patientinnen bzw. Patienten mit PID, für die Moxifloxacin ein größeres Risiko als vergleichbare Behandlungen darstellt.

Der CHMP war der Ansicht, dass im Allgemeinen bei Frauen, die bis zu 14 Tage lang gegen PID behandelt werden, verglichen mit der kürzeren Behandlungsdauer bei den anderen Indikationen das Risiko unerwünschter kardiologischer Ereignisse nicht erhöht ist.

In Bezug auf unerwünschte kardiologische Ereignisse insgesamt wurden keinerlei Unterschiede zwischen einer kurzzeitigen (maximal 5 Tage) und einer längeren (maximal 15 Tage) Behandlung mit Moxifloxacin beobachtet. Ferner wird das Risiko einer QT-Streckenverlängerung bereits ausreichend in der Produktinformation behandelt und durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen der Anwendungsbeobachtung entsprechend weiter überwacht.

Der CHMP vertrat die Meinung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dessen ungeachtet in den künftigen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) ausführlich auf

eine QT-Streckenverlängerung bei PID eingehen sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtete sich, dieses unerwünschte Ereignis im Rahmen der nächsten regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte zu beobachten und einen aktualisierten Risikomanagementplan vorzulegen, in dem leichte bis mittelgradige PID als neue Indikation berücksichtigt wird.

Aufgrund des potenziellen Risikos unerwünschter Wirkungen auf das Knorpelgewebe bei Patienten unter 18 Jahren und der Tatsache, dass PID in den meisten Fällen bei jungen Frauen auftritt, wurde der bestehende Wortlaut der Gegenanzeige bei Kindern und Jugendlichen weiter dahingehend spezifiziert, dass das Arzneimittel bei Patienten im Alter unter 18 Jahren kontraindiziert ist.

Insgesamt stimmte der CHMP zu, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Moxifloxacin bei der Indikation PID über eine Behandlungsdauer von 14 Tagen positiv ist. Informationen und Empfehlungen im Hinblick auf Maßnahmen vor der Verschreibung von Moxifloxacin werden in den Abschnitten „Gegenanzeigen“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel und der Packungsbeilage behandelt.

## **BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE**

- Der Ausschuss zog das Befassungsverfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Actira und damit verbundene Bezeichnungen in Betracht (siehe Anhang I).
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass aussagekräftige Daten vorliegen, die die Wirksamkeit von Actira für die Indikation „*Behandlung einer leichten bis mittelgradigen aufsteigenden Adnexitis (PID), d. h. von Infektionen des oberen Genitaltrakts wie Salpingitis und Endometritis*“ belegen. Aufgrund des Auftretens einer Resistenz von *N. gonorrhoeae* sollte Moxifloxacin jedoch nicht im Rahmen einer empirischen Monotherapie angewendet werden, sofern Moxifloxacin-resistente *N. gonorrhoeae* nicht ausgeschlossen werden können.
- Der Ausschuss kam zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu den bereits zugelassenen Indikationen für die beantragte Indikation keine zusätzlichen Sicherheitsprobleme zu erwarten sind.
- Angesichts der vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit war der Ausschuss der Ansicht, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Actira und damit verbundene Bezeichnungen bei der „*Behandlung einer leichten bis mittelgradigen aufsteigenden Adnexitis (PID), d. h. von Infektionen des oberen Genitaltrakts wie Salpingitis und Endometritis*“ mit den Einschränkungen in Bezug auf eine empirische Monotherapie günstig ist.
- Der CHMP empfahl als Folge hieraus für Actira und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) die Änderung der Abschnitte 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie der relevanten Abschnitte der Packungsbeilage gemäß Anhang III.

**ANHANG III**

**ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS  
UND PACKUNGSBEILAGE  
(NUR RELEVANTE ABSCHNITTE)**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

[Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen:

- Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie, ausgenommen schwere Formen
- Akute, bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- 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.

[Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten werden nicht für eine Monotherapie von leicht bis mäßig schweren entzündlichen Erkrankungen des Beckens empfohlen, sondern sind aufgrund steigender Moxifloxacin-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) zu geben, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung der oben genannten Infektionen soweit sie durch Moxifloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung (Erwachsene)

Eine 400 mg Filmtablette einmal täglich.

#### Beeinträchtigte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Hämodialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich (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 geringem Körpergewicht ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Moxifloxacin ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) kontraindiziert. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten wird folgende Anwendungsdauer empfohlen:

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

[Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten wurden in klinischen Studien bis zu 14 Tagen angewandt.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten unter 18 Jahre.
- Sehnenerkrankungen/-schäden infolge einer Chinolontherapie in der Anamnese.

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

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

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen wurden teilweise schon nach Erstanwendung für Fluorchinolone, einschließlich Moxifloxacin, berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können sich bis zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln, auch bereits nach der Erstanwendung. In diesen Fällen ist Moxifloxacin abzusetzen und eine geeignete Behandlung (z. B. Schocktherapie) einzuleiten.
- Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfprogramms aufgezeichneten EKGs zeigte unter Moxifloxacin eine QTc-Verlängerung von  $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$ , 1,4 % des Ausgangswertes. Begleitmedikation, die den Kaliumspiegel vermindern kann, sollte bei Patienten unter Moxifloxacin-Behandlung mit Vorsicht eingesetzt werden. Moxifloxacin sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Prädisposition zu Arrhythmien 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. Vor allem bei weniger schweren Infektionen ist der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung gegenüber den möglichen Risiken (Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) abzuwägen. Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen kardialer Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG abgeleitet werden.

- Fälle von fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum lebensbedrohlichen Leberversagen, sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer fulminanten Lebererkrankung wie schnell entwickelnde Asthenie begleitet von Ikterus, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie entwickeln. Die Leberfunktion sollte bei Anzeichen einer Funktionsstörung überprüft werden.
- Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder bei denen die Krampfschwelle herabgesetzt ist.
- Antibiotika-assoziierte Kolitis (inkl. pseudomembranöse Kolitis) ist im Zusammenhang mit der Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, einschließlich Moxifloxacin, beschrieben. Dies ist differentialdiagnostisch bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Moxifloxacin eine schwere Diarrhoe entwickeln. In dieser Situation sollten unverzüglich angemessene Therapiemaßnahmen ergriffen werden. In diesem Fall sind Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, kontraindiziert.
- Sehnenentzündungen und Rupturen können unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten, insbesondere bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung sollten die Patienten daher die Einnahme von Moxifloxacin abbrechen und die betroffenen Gliedmaßen ruhigstellen.
- Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und die nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydration zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.
- Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren.
- Chinolone können Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen. Moxifloxacin zeigte jedoch in Studien ein geringeres Risiko zur Auslösung von Photosensitivität. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin UV-Bestrahlung zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen.
- Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel in der Familienanamnese oder vorliegendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln. Daher sollte Moxifloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- 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 [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten nicht angezeigt.
- Entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufen werden. Daher ist in solchen Fällen die empirische Moxifloxacin-Therapie um ein weiteres geeignetes Antibiotikum (z. B. ein Cephalosporin) zu ergänzen, es sei denn Moxifloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Falls nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wird, sollte die Therapie überdacht werden.
- Aufgrund von negativen Effekten von Moxifloxacin auf den Knorpel von juvenilen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) ist die Anwendung von Moxifloxacin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkungsmechanismus

Moxifloxacin besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Gram-positiven und Gram-negativen Krankheitserregern. Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus einer Hemmung der beiden Typ II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden. Der C8-Methoxy-Substituent scheint im Vergleich zum C8-H-Substituenten zu einer gesteigerten Aktivität und einer geringeren Selektion von resistenten Mutanten bei Gram-positiven Bakterien zu führen. Der sperrige Bicycloamin-Substituent in der C-7-Position verhindert den aktiven Efflux, der mit *norA*- oder *pmrA*-Genen in Verbindung gebracht wird, die in bestimmten Gram-positiven Bakterien zu finden sind. Pharmakodynamische Untersuchungen haben gezeigt, dass Moxifloxacin die Erreger konzentrationsabhängig abtötet. Die minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) liegen im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK).

#### Wechselwirkung mit kulturellen Nachweismethoden

Eine Behandlung mit Moxifloxacin kann durch Hemmung des Wachstums von Mykobakterien zu falsch negativen Kulturergebnissen für *Mycobacterium* spp. führen.

#### Wirkung auf die Darmflora des Menschen

Bei Probanden wurden nach oraler Gabe von Moxifloxacin folgende Veränderungen der Darmflora beobachtet: *Escherichia coli*, *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. sowie die Anaerobier *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. und *Peptostreptococcus* spp. waren in der Anzahl vermindert. Bei *Bacteroides fragilis* zeigte sich ein Anstieg. Innerhalb von 2 Wochen wurden wieder Normalwerte erreicht.

#### Resistenzmechanismus

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

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

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

### In-vitro-Empfindlichkeitsdaten

EUCAST klinische MHK-Grenzwerte für Moxifloxacin (31.01.2006):

<b>Spezies</b>	<b>sensibel</b>	<b>resistent</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>H. influenzae</i> und <i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\*Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies. Sie sind nur anwendbar auf Spezies, die keine Spezies-spezifischen Grenzwerte haben und sind nicht anwendbar auf Spezies, bei denen die Interpretationskriterien noch zu bestimmen sind (Gram-negative Anaerobier).

Die Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institutes™ (CLSI, ehemals NCCLS) sind in der unten stehenden Tabelle für die MHK-Bestimmung (mg/l) oder den Diffusionstest (Hemmhofdurchmesser [mm]) unter Verwendung eines 5 µg Moxifloxacin-Testplättchens aufgeführt.

Clinical and Laboratory Standards Institute™ (CLSI) MHK- und Diffusionstest-Grenzwerte für *Staphylococcus* spp. und anspruchsvolle Erreger (M100 - S17, 2007) sowie MHK-Grenzwerte für Anaerobier (M11-A7, 2007):

<b>Spezies</b>	<b>sensibel</b>	<b>intermediär</b>	<b>resistent</b>
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15 - 17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21 - 23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaerobier	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

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.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption und Bioverfügbarkeit

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

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

### Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt; nach einer Gabe von 400 mg beträgt die AUC ca. 35 mg·h/l. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V<sub>ss</sub>) 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 <sup>1</sup> mg/l	1,7 <sup>1</sup>
Bronchialschleimhaut	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Alveolarmakrophagen	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Epithealer 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 <sup>2</sup> mg/l	0,8 - 1,4 <sup>2,3</sup>
Weiblicher Genitaltrakt*	10,2 <sup>4</sup> mg/kg	1,72 <sup>4</sup>

\* intravenöse Verabreichung einer 400 mg Einzeldosis  
<sup>1</sup> 10 Stunden nach Verabreichung  
<sup>2</sup> freie Konzentration  
<sup>3</sup> von 3 Stunden bis 36 Stunden nach Verabreichung  
<sup>4</sup> am Ende der Infusion

### Metabolismus

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 P-450-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.

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

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

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.

## **PACKUNGSBEILAGE**

## 1. WAS IST [PHANTASIEBEZEICHNUNG] 400 MG FILMTABLETTEN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

[Phantasiebezeichnung] ist ein Antibiotikum aus der Chinolonfamilie und enthält den Wirkstoff Moxifloxacin, der zu der Gruppe der Fluorchinolone gehört. Bakterielle Krankheitserreger werden durch [Phantasiebezeichnung] abgetötet, sofern sie gegen den Wirkstoff Moxifloxacin empfindlich sind.

[Phantasiebezeichnung] wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von folgenden bakteriellen Infektionen:

- Akute Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis)
- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Lungenentzündung (Pneumonie), ausgenommen schwere Formen
- Akute Entzündung der Nasennebenhöhlen (akute bakterielle Sinusitis)
- Leichte bis mäßig schwere Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts (entzündliche Erkrankungen des Beckens), einschließlich Infektionen der Eileiter und Infektionen der Gebärmutter Schleimhaut.

[Phantasiebezeichnung] Tabletten sind für die alleinige Behandlung dieser Art von Infektionen nicht ausreichend, daher sollte Ihr Arzt für die Behandlung von Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts zusätzlich zu [Phantasiebezeichnung] Tabletten ein weiteres Antibiotikum verordnen (siehe Abschnitt 2. *WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME ...*, *Besondere Vorsicht bei der Einnahme ...*, *Bevor Sie [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten einnehmen*).

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON [PHANTASIEBEZEICHNUNG] 400 MG FILMTABLETTEN BEACHTEN?

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie unsicher sind, ob Sie zu einer der unten aufgeführten Patientengruppen gehören.

**[Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Moxifloxacin, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6. *Weitere Informationen*) von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten sind,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen,
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind,
- wenn bei Ihnen bereits früher im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Chinolonen Sehnerkrankungen/ -schäden aufgetreten sind (siehe auch Abschnitte *Besondere Vorsicht ...* und 4. *WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?*),
- wenn bei Ihnen bestimmte angeborene oder dokumentierte erworbene Abweichungen im Elektrokardiogramm (EKG, elektrische Aufzeichnung der Herzaktivität) bekannt sind, Ihr Salzhaushalt gestört ist, insbesondere wenn der Kaliumspiegel im Blut erniedrigt ist (Hypokaliämie) und derzeit durch eine Behandlung nicht korrigiert ist, Ihr Herzschlag verlangsamt ist (Bradykardie), bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz), Sie in der Vergangenheit bereits einmal eine Herzrhythmusstörung hatten (Arrhythmien), oder Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu bestimmten Abweichungen im EKG führen (siehe auch Abschnitt *Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln*), da [Phantasiebezeichnung] solche Abweichungen (Verlängerung des QT-Intervalls, d.h. verzögerte Übermittlung von elektrischen Signalen) im EKG verursachen kann,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden oder bei Ihnen ein Leberenzymanstieg (Transaminasen) von mehr als dem 5fachen des oberen Normwertes vorliegt.

## **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten ist erforderlich**

### **Bevor Sie [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten einnehmen**

- [Phantasiebezeichnung] kann eine bestimmte Veränderung des EKGs verursachen. Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die Ihren Kaliumspiegel im Blut erniedrigen können, sprechen Sie bitte vor der Einnahme von [Phantasiebezeichnung] mit Ihrem Arzt. Falls Sie während der Behandlungsdauer Herzklopfen oder Herzrhythmusstörungen bemerken, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf. Dieser wird gegebenenfalls ein EKG durchführen, um Ihren Herzrhythmus zu bestimmen.
- Wenn Sie an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sprechen Sie bitte vor der Einnahme von [Phantasiebezeichnung] mit Ihrem Arzt.
- Wenn in Ihrer Familie oder bei Ihnen ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (eine seltene angeborene oder erworbene Stoffwechselstörung) festgestellt wurde, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, der entscheiden wird, ob [Phantasiebezeichnung] für Sie geeignet ist.
- Wenn Sie eine komplizierte Infektion des oberen weiblichen Genitaltrakts haben (z. B. assoziiert mit einem Abszess der Eileiter, Eierstöcke oder des Beckens), für die Ihr Arzt eine intravenöse Behandlung als notwendig erachtet, ist eine Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] Tabletten nicht angebracht.
- Für die Behandlung von leichten bis mäßig schweren Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts sollte Ihr Arzt zusätzlich zu [Phantasiebezeichnung] ein weiteres Antibiotikum verordnen. Falls nach 3-tägiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, suchen Sie bitte Ihren Arzt auf.

### **Wenn Sie [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten bereits einnehmen**

- Da mit der Erhöhung der Dosis die Möglichkeit des Auftretens von Herzrhythmusstörungen zunehmen kann, sollten Sie die empfohlene Dosis einnehmen.
- In seltenen Fällen kann schon bei der ersten Anwendung eine schwere, plötzliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion/Schock) auftreten. Wenn Sie ein Gefühl der Enge in der Brust entwickeln, sich schwindlig, unwohl oder schwach fühlen, können dies Anzeichen für eine solche Überempfindlichkeitsreaktion sein. In diesem Fall dürfen Sie [Phantasiebezeichnung] nicht mehr einnehmen und müssen sich sofort in ärztliche Behandlung begeben.
- [Phantasiebezeichnung] kann eine sehr schnell verlaufende und schwere Leberentzündung bis hin zum lebensbedrohlichem Leberversagen verursachen (siehe Abschnitt 4. *WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?*). Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Behandlung fortsetzen, wenn Sie Anzeichen wie z. B. sehr schnell auftretendes Unwohlsein und/oder Übelkeit zusammen mit Gelbfärbung Ihrer Augen, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz, erhöhte Blutungsneigung oder eine durch die Leber verursachte nichtentzündliche Erkrankung des Gehirns bemerken (Symptome für eine eingeschränkte Leberfunktion oder eine schnell verlaufende und schwere Leberentzündung).
- Während oder nach der Anwendung von Antibiotika, einschließlich [Phantasiebezeichnung], können Durchfälle auftreten. Bei schweren oder anhaltenden Durchfällen, oder wenn Sie Blut oder Schleim im Stuhl bemerken, müssen Sie [Phantasiebezeichnung] sofort absetzen und Ihren Arzt aufsuchen. Ist dies der Fall, dürfen Sie Arzneimittel, die die Darmbewegung verlangsamen oder hemmen, nicht einnehmen.
- [Phantasiebezeichnung] kann gelegentlich Schmerzen und Entzündungen der Sehnen verursachen, insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Kortikosteroide enthalten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung müssen Sie die Einnahme von [Phantasiebezeichnung] abbrechen, die betroffenen Gliedmaßen ruhig stellen und unverzüglich mit Ihrem Arzt über die weitere Behandlung sprechen.
- Ältere Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden, sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, da eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr zu Austrocknung und damit zu einem erhöhten Risiko von Nierenversagen führen kann.
- Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder der Augen während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Augenarzt.

- Chinolone können bewirken, dass Ihre Haut empfindlicher gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung reagiert. Daher sollten Sie während der Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] UV-Strahlung (Höhensonne, Solarium) meiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht aussetzen.

### **Bei Einnahme von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie neben [Phantasiebezeichnung] noch andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Vor der Einnahme von [Phantasiebezeichnung] beachten Sie bitte Folgendes:

- Wenn Sie [Phantasiebezeichnung] gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die auf Ihr Herz wirken, einnehmen, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass sich Ihr Herzschlag verändert. Daher dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht gleichzeitig mit [Phantasiebezeichnung] einnehmen: Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antiinfektiva (Sparfloxacin, intravenös verabreichtes Erythromycin, Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) und andere Arzneimittel (Cisaprid, intravenös gegebenes Vincamin, Bepidil, Diphemanil).
- Magnesium oder Aluminium enthaltende Arzneimittel wie Arzneimittel gegen Übersäuerung des Magens (z. B. Antazida), Eisen oder Zink enthaltende Arzneimittel, Arzneimittel mit dem Wirkstoff Didanosin oder Magen-Darm-Mittel mit dem Wirkstoff Sucralfat können die Wirkung von [Phantasiebezeichnung] Tabletten vermindern. Nehmen Sie daher [Phantasiebezeichnung] Tabletten 6 Stunden vor oder nach der Anwendung dieser Arzneimittel ein.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von [Phantasiebezeichnung] Tabletten und Aktivkohle wird die Wirkung von [Phantasiebezeichnung] vermindert. Daher wird die gleichzeitige Gabe beider Arzneimittel nicht empfohlen.
- Wenn Sie gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Warfarin) einnehmen, könnte es für Ihren Arzt notwendig sein, Ihre Blutgerinnungswerte zu kontrollieren.

### **Bei Einnahme von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Wirkung von [Phantasiebezeichnung] wird durch Nahrungsmittel einschließlich Milchprodukte nicht beeinflusst.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen [Phantasiebezeichnung] nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Falls Sie sich nach der Einnahme von [Phantasiebezeichnung] benommen fühlen, nehmen Sie bitte nicht aktiv am Straßenverkehr teil oder bedienen Maschinen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten**

[Phantasiebezeichnung] Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie [Phantasiebezeichnung] daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Milchzuckerunverträglichkeit leiden.

### 3. WIE IST [PHANTASIEBEZEICHNUNG] 400 MG FILMTABLETTEN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie [Phantasiebezeichnung] immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, wie [Phantasiebezeichnung] einzunehmen ist.

Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1 Filmtablette [Phantasiebezeichnung] 400 mg 1 mal täglich.

[Phantasiebezeichnung] Tabletten sind zum Einnehmen. Schlucken Sie die Filmtablette unzerkaut (um den bitteren Geschmack zu überdecken) mit ausreichend Flüssigkeit. Sie können [Phantasiebezeichnung] unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Es wird empfohlen, die Tabletten jeweils etwa zur gleichen Tageszeit einzunehmen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit geringem Körpergewicht und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Art der Erkrankung. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, beträgt die übliche Behandlungsdauer:

- Akute Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis): 5 bis 10 Tage
- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Lungenentzündung (Pneumonie): 10 Tage
- Akute Entzündung der Nasennebenhöhlen (akute bakterielle Sinusitis): 7 Tage
- Leichte bis mäßig schwere Infektionen des oberen weiblichen Genitaltrakts (entzündliche Erkrankungen des Beckens), einschließlich Infektionen der Eileiter und Infektionen der Gebärmutter Schleimhaut 14 Tage

Bitte beenden Sie die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] nicht vorzeitig, auch wenn Sie beginnen, sich besser zu fühlen. Wenn Sie zu früh mit der Behandlung aufhören, ist die Infektion womöglich noch nicht vollständig ausgeheilt, so dass die Infektion wieder aufflammen oder sich Ihr Zustand verschlechtern kann. Außerdem können Sie so die Entwicklung einer bakteriellen Resistenz gegen das Arzneimittel fördern.

Die empfohlene Dosierung und Behandlungsdauer sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 2. *WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME ...* und *Besondere Vorsicht bei der Einnahme ...*).

#### **Wenn Sie eine größere Menge von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr als eine Tablette an einem Tag eingenommen haben, nehmen Sie bitte Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf und nehmen Sie, falls möglich, die restlichen Tabletten, Verpackung oder diese Gebrauchsinformation mit, um sie Ihrem Arzt oder Apotheker zu zeigen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben Ihre Tablette einzunehmen, sollten Sie, sobald Sie am selben Tag daran denken, diese einnehmen. Wenn Sie einmal an einem Tag Ihre Tablette nicht eingenommen haben, nehmen Sie Ihre normale Dosis (1 Tablette) am nächsten Tag. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Einnahme auszugleichen.

Wenn Sie unsicher sind, wie Sie sich verhalten sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von [Phantasiebezeichnung] 400 mg Filmtabletten vorzeitig beenden**

Wenn Sie die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] abbrechen, ist die Infektion womöglich noch nicht vollständig ausgeheilt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit [Phantasiebezeichnung] vorzeitig beenden wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.