

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Moxifloxacin Stulln 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5,45 mg moxifloxacinhydrochloride, overeenkomend met 5 mg moxifloxacin. Elke druppel bevat 210 microgram moxifloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, lichtgele oplossing (pH 6,3 – 7,3, osmolaliteit 270-320 mOsm/kg).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Topische behandeling van purulente bacteriële conjunctivitis veroorzaakt door stammen die gevoelig zijn voor moxifloxacin (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Gebruik bij volwassenen, inclusief ouderen (>65 jaar)

De dosis is 3 keer per dag één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

De infectie zou gewoonlijk binnen 5 dagen moeten verbeteren. De behandeling moet daarna nog gedurende 2-3 dagen worden voortgezet. Wanneer binnen 5 dagen na aanvang van de therapie geen verbetering wordt waargenomen, moet de diagnose en/of behandeling worden heroverwogen. De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de aandoening en het klinische en bacteriologische verloop van de infectie.

##### Pediatrische patiënten

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

##### Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

##### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oculair gebruik. Niet voor injectie. Moxifloxacin Stulln mag niet subconjunctivaal geïnjecteerd worden of rechtstreeks worden ingebracht in de voorste oogkamer.

Om besmetting van de druppelopzet en de oplossing te voorkomen, moet er op gelet worden dat de druppelopzet van het flesje niet in contact komt met de oogleden, de omringende gedeelten of andere oppervlakken.

Om te voorkomen dat de oogdruppels worden geabsorbeerd via het neusslijmvlies, vooral bij pasgeborenen en kinderen, moet de traanbuis gedurende 2 tot 3 minuten na het toedienen van de druppels met de vingers worden dichtgedrukt.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven dienen als laatste gebruikt te worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere chinolonen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten die systemisch chinolonen krijgen toegediend, werden ernstige en soms fatale overgevoeligheds (anafylactische) reacties waargenomen, soms al na de eerste dosis. Een aantal reacties ging gepaard met cardiovasculaire collaps, verlies van bewustzijn, angioedeem (inclusief larynx-, farynx- of gelaatsoedeem), obstructie van de luchtwegen, dyspneu, urticaria en jeuk (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van het geneesmiddel moet worden stopgezet wanneer een allergische reactie op Moxifloxacin Stulln optreedt. Ernstige acute overgevoelighedsreacties op moxifloxacin of een ander bestanddeel van het geneesmiddel kunnen een onmiddellijke spoedbehandeling vereisen. Indien klinisch geïndiceerd, moeten zuurstoftoediening en behandeling van de luchtwegen toegepast worden.

Net zoals bij andere anti-infectiva kan langdurig gebruik leiden tot een woekering van niet-gevoelige organismen, inclusief fungi. In geval van een superinfectie, moet het gebruik worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden gestart.

Peesontsteking en -ruptuur kunnen voorkomen bij systemische behandeling met fluorochinolonen waaronder moxifloxacin. Deze reacties werden vooral waargenomen bij ouderen en patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden behandeld worden. Na oftalmische toediening van Moxifloxacin Stulln zijn de plasmaconcentraties van moxifloxacin veel lager dan na een therapeutische orale dosis van moxifloxacin (zie rubriek 4.5 en 5.2). Echter, voorzichtigheid is geboden en de behandeling met Moxifloxacin Stulln moet worden stopgezet bij eerste tekenen van een peesontsteking (zie rubriek 4.8)

Moxifloxacin Stulln dient niet gebruikt te worden voor de preventieve of empirische behandeling van conjunctivitis, inclusief ophthalmia neonatorum, veroorzaakt door gonococci, vanwege de prevalentie van fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae*. Patiënten met een ooginfectie veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* dienen een geschikte systemische behandeling te krijgen.

Patiënten moeten het advies krijgen hun contactlenzen niet te dragen als ze tekenen en symptomen van een bacteriële ooginfectie vertonen.

#### Pediatrie patiënten

Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid en veiligheid van Moxifloxacin Stulln vast te stellen bij de behandeling van conjunctivitis bij pasgeborenen. Om die reden wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen bij pasgeborenen.

Pasgeborenen met ophthalmia neonatorum dienen een voor hun toestand geschikte behandeling te krijgen, bijvoorbeeld een systemische behandeling in gevallen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae*.

Het geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van *Chlamydia trachomatis* bij patiënten die jonger zijn dan 2 jaar, aangezien het bij deze patiënten niet geëvalueerd werd. Patiënten met een ooginfectie veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* en die ouder zijn dan 2 jaar, dienen een geschikte systemische behandeling te krijgen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Moxifloxacin Stulln. Gezien de lage systemische concentratie van moxifloxacin na topische oculaire toediening van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2) zijn interacties met andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van Moxifloxacin Stulln bij zwangere vrouwen. Er worden echter geen effecten op de zwangerschap verwacht aangezien de systemische blootstelling aan moxifloxacin verwaarloosbaar is. Het geneesmiddel kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of moxifloxacin/metabolieten in de humane melk worden uitgescheiden. Dierstudies hebben aangetoond dat kleine hoeveelheden in de moedermelk worden uitgescheiden na orale toediening van moxifloxacin. Bij therapeutische dosering van Moxifloxacin Stulln worden echter geen effecten verwacht op de zuigeling. Het geneesmiddel kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

##### Vruchtbaarheid

Er werden geen studies uitgevoerd naar het effect van oculaire toediening van Moxifloxacin Stulln op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Moxifloxacin Stulln heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, zoals bij alle oogdruppels kunnen tijdelijk wazig zicht of andere visuele stoornissen een invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wanneer wazig zicht optreedt bij indruppeling, moet de patiënt wachten tot hij/zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies werden bij 2252 patiënten moxifloxacin oogdruppels tot 8 keer per dag toegediend, waarbij meer dan 1900 van deze patiënten drie keer per dag behandeld werden. Van de patiëntenpopulatie die het geneesmiddel toegediend kreeg, waren 1389 patiënten afkomstig uit de VS en Canada, 586 uit Japan en 277 uit India. In geen enkele klinische studie werden ernstige oftalmische of systemische bijwerkingen gemeld die in verband konden worden gebracht met het geneesmiddel. De meest frequent gerapporteerde, behandelingsgerelateerde bijwerkingen met het geneesmiddel waren oogirritatie en oogpijn, met een incidentie van 1 tot 2 %. Bij 96% van de patiënten die deze bijwerkingen ondervonden, deden ze zich voor in een lichte vorm. Bij slechts 1 patiënt werd de behandeling als gevolg hiervan stopgezet.

##### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                               | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerkingen</b>   |
|---|-------------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Zelden            | hemoglobine verlaagd  |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Niet bekend       | overgevoeligheid  |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Soms              | hoofdpijn   |
|   | Zelden            | paresthesie   |
|   | Niet bekend       | duizeligheid  |
| Oogaandoeningen   | Vaak              | oogpijn, oogirritatie   |
|   | Soms              | keratitis punctata, droog oog, hemorragie van de conjunctiva, oculaire hyperemie, oog pruritus, ooglidooedeem, oculair ongemak  |
|   | Zelden            | cornea-epitheel defect, cornea-aandoening, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog, conjunctivaal oedeem, wazig zien, verminderde gezichtsscherpte, asthenopie, erytheem van het ooglid  |
|   | Niet bekend       | endoftalmitis, ulceratieve keratitis, cornea-erosie, afslijting van de cornea, intraoculaire druk verhoogd, cornea-opaciteit, cornea-infiltraten, afzettingen op de cornea, oogallergie, keratitis, cornea-oedeem, fotofobie, ooglidooedeem, traanproductie verhoogd, oogafscheiding, gevoel van vreemd lichaam in ogen |
| Hartaandoeningen  | Niet bekend       | hartkloppingen  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zelden            | nasaal ongemak, pharyngolaryngeale pijn, gevoel van vreemd lichaam (keel)   |
|   | Niet bekend       | dyspneu   |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Soms              | dysgeusie   |
|   | Zelden            | braken  |
|   | Niet bekend       | nausea  |

|                                |             |  |
|--------------------------------|-------------|--|
| Lever- en galaandoeningen      | Zelden      | alanine-aminotransferase verhoogd,<br>gamma-glutamyltransferase verhoogd |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Niet bekend | erytheem, rash, pruritus, urticaria                                      |

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige en soms fatale overgevoeligheds (anafylactische) reacties, soms al na de eerste dosis, werden gemeld bij patiënten die systemische behandeling met chinolonen kregen. Een aantal reacties ging gepaard met cardiovasculair collaps, verlies van bewustzijn, angioedeem (inclusief larynx-, farynx- of gelaatsoedeem), obstructie van de luchtwegen, dyspneu, urticaria en jeuk (zie rubriek 4.4).

Rupturen van de schouder, hand, achilles- of andere pezen die een chirurgische ingreep vereisten of resulteerden in een langdurige invaliditeit werden gemeld bij patiënten die systemische fluoroquinolonen toegediend kregen. Studies en postmarketing ervaringen met systemische chinolonen tonen aan dat de kans op deze rupturen kan toenemen bij patiënten die corticosteroïden innemen, vooral bij geriatrische patiënten en bij pezen onder hoge belasting, waaronder de achillespees (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

In klinische studies is aangetoond dat moxifloxacin oogdruppels veilig zijn bij pediatrische patiënten, inclusief pasgeborenen. Bij patiënten jonger dan 18 jaar, zijn de twee meest voorkomende bijwerkingen oogirritatie en oogpijn, beide komen voor met een incidentie van 0,9%.

Gebaseerd op gegevens uit klinische studies waarbij kinderen, inclusief pasgeborenen, betrokken waren (zie rubriek 5.1) zijn de aard en de ernst van bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Gezien de beperkte inhoud van de conjunctivale holte voor oftalmische producten is een overdosering met het geneesmiddel zo goed als uitgesloten.

De totale hoeveelheid moxifloxacin in één flesje is te klein om na accidenteel inslikken te kunnen leiden tot bijwerkingen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica, anti-infectiva, fluoroquinolonen  
ATC-code: S01AE07

#### Werkingsmechanisme

Moxifloxacin, een fluorochinolon van de vierde generatie, remt DNA-gyrase en topoisomerase IV die nodig zijn voor DNA-replicatie, -herstel en -recombinatie.

### Resistentie

Resistentie tegen fluorochinolonen, inclusief moxifloxacin, vindt normaal gesproken plaats door chromosomale mutaties in genen die voor DNA-gyrase en topoisomerase IV coderen. Bij Gram-negatieve bacteriën kan resistentie tegen moxifloxacin veroorzaakt worden door gen-mutaties in de systemen van het mar (multiple antibiotic resistance) en het qnr (quinolone resistance). Resistentie is ook geassocieerd met de expressie van bacteriële efflux eiwitten en inactiverende enzymen. Kruisresistentie met beta-lactam antibiotica, macroliden en aminoglycosiden is niet waarschijnlijk vanwege de verschillen in werkingsmechanisme.

### Breekpunten

De minimale remmende concentratie (MIC) breekpunten (mg/l) vastgesteld door de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zijn als volgt:

|   |                      |
|---|----------------------|
| <i>Corynebacterium</i> spp.               | S ≤ 0,5, R > 0,5     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | S ≤ 0,25, R > 0,25   |
| <i>Staphylococcus, coagulase-negative</i> | S ≤ 0,25, R > 0,25   |
| <i>Streptococcus</i> groups A,B,C en G    | S ≤ 0,5, R > 0,5     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>           | S ≤ 0,5, R > 0,5     |
| <i>Haemophilus influenza</i>              | S ≤ 0,125, R > 0,125 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>              | S ≤ 0,25, R > 0,25   |
| <i>Enterobacterales</i>                   | S ≤ 0,25, R > 0,25   |
| Niet species-gerelateerd                  | S ≤ 0,25, R > 0,25   |

De *in vitro* breekpunten zijn nuttig geweest bij het voorspellen van de klinische werkzaamheid van moxifloxacin bij systemische toediening. Deze breekpunten zijn mogelijk niet van toepassing bij topisch oculair gebruik van het geneesmiddel, aangezien in het oog hogere concentraties worden verkregen en de lokale fysische/chemische omstandigheden van invloed kunnen zijn op de activiteit van het product op de plaats van toediening.

### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig, moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van moxifloxacin ten minste voor enkele infectiesoorten twijfelachtig is.

|   |
|---|
| <b>GEWOONLIJK GEVOELIGE SOORTEN</b>                 |
| <b>Aërobe Gram-positieve micro-organismen:</b>      |
| <i>Corynebacterium</i> species waaronder            |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline gevoelig) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                       |
| <i>Streptococcus viridans</i> groep                 |
| <b>Aërobe Gram-negatieve micro-organismen:</b>      |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                         |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                       |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                        |
| <i>Serratia marcescens</i>                          |

**Anaërobe micro-organismen:***Propionibacterium acnes***Andere micro-organismen:***Chlamydia trachomatis***SOORTEN WAARVOOR DE VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN****Aërobe Gram-positieve micro-organismen:***Staphylococcus aureus* (meticilline resistent)*Staphylococcus*, coagulase-negatieve species (meticilline resistent)**Aërobe Gram-negatieve micro-organismen:***Neisseria gonorrhoeae***Andere micro-organismen:**

Geen

**INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN****Aërobe Gram-negatieve micro-organismen:***Pseudomonas aeruginosa***Andere micro-organismen:**

Geen

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na topische oculaire toediening van moxifloxacin oogdruppels werd moxifloxacin geabsorbeerd en kwam het terecht in de systemische circulatie. De plasmaconcentraties van moxifloxacin werden gemeten bij 21 mannelijke en vrouwelijke personen die 3 keer per dag gedurende 4 dagen in beide ogen het geneesmiddel toegediend kregen. De gemiddelde steady-state  $C_{max}$  en AUC bedroegen respectievelijk 2,7 ng/ml en 41,9 ng-hr/ml. Deze blootstellingswaarden liggen ongeveer 1600 en 1200 keer lager dan de gerapporteerde gemiddelde  $C_{max}$  en AUC na therapeutische orale doses van moxifloxacin (400 mg). De plasmahalfwaardetijd van moxifloxacin werd geschat op 13 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na toediening in het oog, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Zoals ook bij andere chinolonen het geval is, bleek moxifloxacin in vitro genotoxisch te zijn voor bacteriën en zoogdiercellen. Aangezien deze effecten toegeschreven kunnen worden aan de interactie met bacterieel gyrase en bij aanzienlijk hogere concentraties aan de interactie met topoisomerase II in zoogdiercellen, wordt aangenomen dat er een drempelwaarde bestaat voor genotoxiciteit. In *in vivo* testen werd geen bewijs gevonden voor genotoxiciteit, ondanks hoge doses moxifloxacin. De therapeutische doses voor humaan gebruik bieden daarom een voldoende grote veiligheidsmarge. In een initiatie-promotie model bij ratten werd geen indicatie voor een carcinogeen effect waargenomen.

Uit grootschalige *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken bleek moxifloxacin, in tegenstelling tot andere chinolonen, geen fototoxische of fotogenotoxische eigenschappen te hebben.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Boorzuur

Natriumhydroxide en, indien van toepassing, zoutzuur (voor pH- aanpassing)

Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na opening niet langer dan 4 weken gebruiken.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Moxifloxacin Stulln wordt geleverd in een transparant LDPE flesje met een transparante LDPE druppelaar en een witte HDPE schroefdop. Elk flesje bevat 3 ml of 5 ml oogdruppel oplossing.

Verpakkingsgrootte: een doosje met 1 of 3 flesjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharma Stulln GmbH  
Werksstrasse 3  
92551 Stulln  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 126651

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**