

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxifloxacin Stulln sine 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5,45 mg Moxifloxacinhydrochlorid (entsprechend 5 mg Moxifloxacin).
Ein Tropfen enthält 160 Mikrogramm Moxifloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, blassgelbe Lösung (pH 6,3 – 7,3, Osmolalität 270 - 320 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der eitrigen bakteriellen Konjunktivitis, die durch Moxifloxacin-empfindliche Keime verursacht ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Es sollten die offiziellen Richtlinien zum sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

3-mal täglich einen Tropfen in das betroffene Auge oder in die betroffenen Augen eintropfen. Nach 5 Tagen hat sich die Infektion normalerweise verbessert. Die Behandlung sollte danach weitere 2 bis 3 Tage fortgesetzt werden. Wenn sich in den 5 Tagen nach Therapiebeginn keine Besserung zeigt, sollten Diagnose und/oder Behandlung überprüft werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und nach dem klinischen und bakteriologischen Verlauf der Infektion.

Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge. Nicht zur Injektion. Moxifloxacin Stulln sine 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis sollten nicht subkonjunktival oder direkt in die Vorderkammer des Auges eingebracht werden.

Die Lösung jedes Einzeldosisbehältnisses muss sofort nach dem Öffnen am (an den) erkrankten Auge(n) angewendet werden. Um Kontaminationen zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen berührt werden.

Zur Vermeidung einer möglichen Aufnahme über die Nasenschleimhaut, insbesondere bei Neugeborenen und Kindern, sollten nach der Anwendung der Augentropfen 2 bis 3 Minuten lang die Tränenkanäle mit den Fingern zugeedrückt werden.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemisch angewendete Chinolone wurden mit ernsthaften und gelegentlich tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) in Zusammenhang gebracht, die bei einigen Patienten schon nach der ersten Anwendung auftraten. Manche Reaktionen waren begleitet von einem kardiovaskulären Kollaps, Bewusstseinsverlust, Angioödem (unter anderem Ödeme in Larynx, Pharynx und Gesicht), Obstruktion der Luftwege, Dyspnoe, Urtikaria und Juckreiz (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn allergische Reaktionen bei Anwendung von Moxifloxacin Stulln sine auftreten, ist die Behandlung mit dem Arzneimittel abubrechen. Ernsthafte akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf Moxifloxacin oder einen anderen Inhaltsstoff des Produktes erfordern sofortige Notfallmaßnahmen. Wenn klinisch erforderlich, sollten Sauerstoff verabreicht und die Luftwege freigehalten werden.

Wie bei anderen Antiinfektiva kann eine längere Anwendung ein erhöhtes Wachstum nichtempfindlicher Organismen einschließlich Pilzen zur Folge haben. Wenn eine Sekundärinfektion auftritt, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine alternative Therapie einzuleiten.

Unter systemischer Fluorochinolonthherapie, einschließlich Moxifloxacin, können Entzündungen und Rupturen der Sehnen auftreten, besonders bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Nach ophthalmischer Anwendung von Moxifloxacin Stulln sine sind die Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin viel geringer als nach der oralen Gabe einer therapeutischen Dosis (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Trotzdem sollte Moxifloxacin Stulln sine mit Vorsicht angewendet werden, und beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung sollte daher die Moxifloxacin Stulln sine-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Moxifloxacin Stulln sine sollte wegen der hohen Resistenzen von *Neisseria gonorrhoeae* gegenüber Fluorochinolonen nicht prophylaktisch oder therapeutisch bei Gonokokken-Konjunktivitis, einschließlich der durch Gonokokken verursachten Ophthalmia neonatorum, angewandt werden. Patienten mit Augeninfektionen, die durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht sind, sollten eine geeignete systemische Behandlung erhalten.

Patienten sollten angewiesen werden, keine Kontaktlinsen zu tragen, wenn Anzeichen und Symptome einer bakteriellen Infektion erkennbar sind.

Kinder und Jugendliche

Zu Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin Stulln sine bei der Behandlung von Konjunktividen bei Neugeborenen liegen nur sehr wenige Daten vor. Aus diesem Grund wird dieses Arzneimittel nicht für die Behandlung einer Neugeborenenkonjunktivitis empfohlen.

Neugeborene mit Ophthalmia neonatorum sollten eine geeignete Therapie erhalten, beispielsweise eine systemische Behandlung in Fällen, die durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* verursacht sind.

Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Behandlung von *Chlamydia trachomatis* bei Patienten unter 2 Jahren angewandt werden, da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen. Patienten über 2 Jahren mit Augeninfektionen, die durch *Chlamydia trachomatis* verursacht sind, sollten eine geeignete systemische Therapie erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Moxifloxacin Stulln sine nicht durchgeführt. Wechselwirkungen sind aufgrund der geringen systemischen Belastung durch dieses Arzneimittel nach topischer Anwendung unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten für die Verwendung von Moxifloxacin Stulln sine bei Schwangeren vor. Es werden jedoch keine Auswirkungen auf eine Schwangerschaft erwartet, da die systemische Belastung durch Moxifloxacin sehr gering ist. Dieses Arzneimittel kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Moxifloxacin und seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Beim Tier geht Moxifloxacin nach oraler Gabe in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Moxifloxacin Stulln sine werden jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling erwartet. Dieses Arzneimittel kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien vor, welche die Auswirkungen einer okulären Gabe von Moxifloxacin Stulln sine auf die Fertilität evaluieren.

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

Moxifloxacin Stulln sine hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es können jedoch, wie bei allen Augentropfen, vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit insgesamt 2.252 Patienten wurden Moxifloxacin Augentropfen bis zu 8-mal täglich getropft, davon bei über 1.900 Patienten 3-mal täglich. Die Sicherheit der Anwendung des Arzneimittels wurde bei insgesamt 1.389 Patienten aus den Vereinigten Staaten und Kanada, 586 Patienten aus Japan und 277 Patienten aus Indien bestimmt. In keiner der klinischen Studien zeigten sich ernsthafte ophthalmologische oder systemische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren Augenirritationen und Augenschmerzen mit einer Gesamtinzidenz von 1 bis 2%. Bei 96% der betroffenen Patienten waren diese Reaktionen schwach, nur ein Patient brach deshalb seine Therapie ab.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Hämoglobin vermindert
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz
	Selten	Parästhesie
	Nicht bekannt	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Häufig	Augenschmerzen, Augenreizung
	Gelegentlich	Keratitis punctata, Trockenes Auge, Bindehautblutung, okuläre Hyperämie, Augenjucken, Augenlidödem, okuläre Missempfindung
	Selten	Defekt des Hornhautepithels, Erkrankung der Kornea, Konjunktivitis, Blepharitis, Schwellung des Auges, Bindehautödem, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Asthenopie, Erythem des Augenlids
	Nicht bekannt	Endophthalmitis, ulzerative Keratitis, Hornhauterosion, Hornhautabschürfung, erhöhter intraokulärer Druck, Hornhauttrübung, Hornhautinfiltrate, Hornhautablagerungen, Augenallergie, Keratitis, Hornhautödem, Photophobie, Augenlidödem, verstärkte Tränensekretion, Augenausfluss, Fremdkörpergefühl im Auge
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Nasenbeschwerden, Pharyngolaryngealschmerzen, Fremdkörpergefühl (Kehle)
	Nicht bekannt	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Geschmacksstörung

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Erbrechen
	Nicht bekannt	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Alaninaminotransferase erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Erythem, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Patienten unter systemischer Fluorochinolontherapie wurden ernsthafte und in Einzelfällen tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (anaphylaktische Reaktionen), in manchen Fällen bereits nach der ersten Gabe. Einige Reaktionen traten zusammen auf mit HerzKreislaufversagen, Bewusstlosigkeit, Angioödem (einschließlich Kehlkopfödem, pharyngealem Ödem und Ödem im Gesicht), Atemwegsobstruktion, Dyspnoe, Urtikaria und Jucken (siehe Abschnitt 4.4).

Unter systemischer Fluorochinolonbehandlung können Rupturen an Schulter-, Hand-, Achilles- oder anderen Sehnen auftreten, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge haben. Studien sowie die Erfahrungen nach der Markteinführung systemischer Chinolone zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Rupturen bei Patienten besteht, die Kortikosteroide erhalten, vor allem bei geriatrischen Patienten und wenn Sehnen wie die Achillessehne hoher Belastung ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien belegen die Sicherheit der Anwendung von Moxifloxacin Augentropfen bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich der Neugeborenen. Bei Patienten unter 18 Jahren waren die beiden häufigsten Nebenwirkungen Augenreizung und Augenschmerzen mit jeweils einer Inzidenz von 0,9%.

Daten aus klinischen Studien, an denen auch Kinder und Neugeborene beteiligt waren (siehe Abschnitt 5.1) zeigen, dass Art und Intensität der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit den Nebenwirkungen bei Erwachsenen sind.

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel ist durch die begrenzte Aufnahmekapazität des Bindehautsacks für Augentropfen praktisch ausgeschlossen.

Die in einem Einzeldosisbehältnis enthaltene Gesamtmenge Moxifloxacin ist auch bei versehentlicher Einnahme zu gering für Nebenwirkungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika; Antiinfektiva, Fluorochinolone,
ATC-Code: S01AE07

Wirkmechanismus

Moxifloxacin, ein Fluorochinolon der vierten Generation, inhibiert die Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und die Topoisomerase IV, die für die bakterielle Replikation, Reparatur und Rekombination benötigt werden.

Resistenzen

Resistenzen auf Fluorochinolone einschließlich Moxifloxacin entstehen zumeist durch Chromosomenmutationen in Gyrase- und Topoisomerase-IV-kodierenden Genen. In Gram-negativen Bakterien kann die Moxifloxacin-Resistenz durch *mar*-Mutationen (multiple antibiotic resistance, multiple Antibiotikaresistenz) und durch Mutationen der *qnr* Gensysteme (quinolone resistance, Chinolonresistenz) entstehen. Resistenzen werden ebenso assoziiert mit der Expression bakterieller Efflux-Proteine und inaktivierender Enzyme. Wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen sind keine Kreuzresistenzen gegenüber β -Lactam-Antibiotika, Makroliden und Aminoglykosiden zu erwarten.

Grenzwerte

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK)-Grenzwerte (mg/l), die der Europäische Ausschuss für Arzneimittel Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) empfiehlt sind wie folgt:

<i>Corynebacterium</i> spp.	$S \leq 0,5$; $R > 0,5$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$S \leq 0,25$; $R > 0,25$
<i>Staphylococcus</i> , Koagulase-negativ	$S \leq 0,25$; $R > 0,25$
<i>Streptococcus</i> Gruppe A,B,C und G	$S \leq 0,5$; $R > 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,5$; $R > 0,5$
<i>Haemophilus influenza</i>	$S \leq 0,125$; $R > 0,125$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,25$; $R > 0,25$
<i>Enterobacterales</i>	$S \leq 0,25$; $R > 0,25$
Nicht Arten-verwandt	$S \leq 0,25$; $R > 0,25$

Die *in vitro* Grenzwerte waren nützlich, um die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei systemischer Verabreichung vorherzusagen. Diese Grenzwerte gelten möglicherweise nicht für die topische Anwendung des Arzneimittels am Auge, da höhere Konzentrationen im Auge erzielt werden und die lokalen physikalischen/chemischen Umstände die Aktivität des Arzneimittels an der Verabreichungsstelle beeinflussen können.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei den jeweiligen Arten geographisch und zeitabhängig variieren. Lokal gewonnene Informationen zur Resistenzlage sind wünschenswert, vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen. Es sollten Expertenmeinungen hinzugezogen werden, wenn die lokale Resistenzrate in einer Größenordnung liegt, die den Nutzen von Moxifloxacin bei bestimmten Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ARTEN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

Corynebacterium Arten einschließlich
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (Methicillin empfindlich)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans Gruppe

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Anaerobe Mikroorganismen:

Propionibacterium acnes

Sonstige Mikroorganismen:

Chlamydia trachomatis

ARTEN, BEI DENEN DIE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM DARSTELLEN KANN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Koagulase-negative *Staphylococcus* Arten (Methicillin-resistent)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

Neisseria gonorrhoeae

Sonstige Mikroorganismen:

Keine

NATÜRLICHERWEISE RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

Pseudomonas aeruginosa

Sonstige Mikroorganismen:

Keine

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer okulärer Applikation von Moxifloxacin Augentropfen wurde Moxifloxacin systemisch absorbiert. Die Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin wurden in 21 männlichen und weiblichen Personen bestimmt, die das Arzneimittel topisch an beiden Augen 3-mal täglich während 4 Tagen erhielten. C_{max} und AUC betrugen im "Steady State" durchschnittlich 2,7 ng/ml bzw. 41,9 ng·h/ml. Diese Werte liegen ungefähr 1.600 bis 1.200-mal tiefer als die Mittelwerte von C_{max} und AUC nach oralen therapeutischen Dosen von 400 mg Moxifloxacin. Die Plasmahalbwertszeit von Moxifloxacin wurde auf 13 Stunden geschätzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien wurden Wirkungen nur bei Konzentrationen festgestellt, die weit über den maximalen Belastungen der okulären Anwendung beim Menschen liegen und damit nur eine geringe Relevanz für den klinischen Gebrauch haben.

Wie andere Chinolone auch, war Moxifloxacin *in vitro* genotoxisch für Bakterien und Säugerzellen. Da dies auf eine Wechselwirkung mit der bakteriellen Gyrase und, bei beträchtlich höheren Konzentrationen, auch auf die Wechselwirkung mit der Topoisomerase II in Säugerzellen zurückgeführt werden kann, wird für die Genotoxizität eine Schwellenkonzentration vermutet. In

in-vivo-Tests fanden sich auch bei hohen Moxifloxacin-Konzentrationen keine Hinweise auf Genotoxizität. Die therapeutischen Dosen für den Gebrauch beim Menschen besitzen damit einen ausreichend hohen Sicherheitsabstand. Es wurden keine Hinweise für eine karzinogene Wirkung in einem Initiations-Promotions-Modell der Ratte gefunden.

Im Gegensatz zu anderen Chinolonen erwies sich Moxifloxacin in einem umfassenden Programm von *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen als frei von phototoxischen und photogenotoxischen Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Borsäure
Natriumhydroxid und ggf. Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach erstem Öffnen des Aluminiumbeutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Einzeldosisbehältnisse im Aluminiumbeutel und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses ist nach dem Öffnen zur sofortigen Verwendung bestimmt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Moxifloxacin Stulln sine ist in Einzeldosisbehältnisse aus transparentem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) abgefüllt. Zwei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen sind in einen laminierten Aluminiumbeutel verpackt.

Es sind Packungsgrößen mit 10 oder 30 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,4 ml Lösung erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.