

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIGAMOX 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5,45 mg moxifloxacinehydrochloride, overeenkomend met 5 mg moxifloxacine. Elke druppel bevat 190 microgram moxifloxacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels (oplossing)

Heldere, geelgroene oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topische behandeling van purulente bacteriële conjunctivitis veroorzaakt door stammen die gevoelig zijn voor moxifloxacine (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. VIGAMOX 5mg/ml oogdruppels, oplossing 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. Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd voor gebruik van het geneesmiddel.

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 hulpstof(fen) 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 VIGAMOX 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 VIGAMOX zijn de plasmaconcentraties van moxifloxacin veel lager dan na een therapeutisch orale dosis van moxifloxacin (zie rubriek 4.5 en 5.4). Echter, voorzichtigheid is geboden en de behandeling met VIGAMOX moet worden stopgezet bij eerste tekenen van een peesontsteking (zie rubriek 4.8)

VIGAMOX dient niet gebruikt te worden voor de preventieve of empirische behandeling van conjunctivitis, inclusief ophthalmia neonatorum, veroorzaakt door gonococci, vanwege de prevalentie van fluorochinolone-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 VIGAMOX 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. 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 VIGAMOX 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 VIGAMOX 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 VIGAMOX op de vruchtbaarheid.

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

VIGAMOX 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 werd bij 2252 patiënten VIGAMOX 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 USA 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.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
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, hemorrhagie van de conjunctiva, oculaire hyperemie, oog pruritus, ooglidoedeem, 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, ooglidoedeem, 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 Zelden Niet bekend	Dysgeusie Braken Nausea
Lever- en galaandoeningen	Soms	alanine-aminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	erytheem, rash, pruritus, urticaria

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige en soms fatale overgevoeligheids (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 corticosteroiden innemen, vooral bij geriatrische patiënten en bij pezen onder hoge belasting, waaronder de Achillespees (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

In klinische studies heeft VIGAMOX aangetoond veilig te 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 de gegevens uit klinische studies waarbij kinderen, inclusief pasgeborenen, betrokken waren (zie rubriek 5.1): de aard en de ernst van bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar zijn aan 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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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, andere anti-infectiva, 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.

Gevoeligheidstest breekpunten

Er zijn geen farmacologische gegevens gecorreleerd met het klinische resultaat voor topisch toegediend moxifloxacin. Als gevolg hiervan stelt de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) onderstaande epidemiologische breekpunten (ECOFF mg/l) voor, afgeleid van de MIC distributiecurves om de gevoeligheid voor topisch toegediend moxifloxacin aan te geven.

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus</i> , coag-neg.	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> , <i>viridans</i> group	0,5 mg/l
<i>Enterobacter</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch variëren en in tijd. 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 die aard is dat het nut van moxifloxacin ten minste voor enkele infectiesoorten twijfelachtig is.

GEWOONLIJK GEVOELIGE SOORTEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen:

Corynebacterium species waaronder
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (meticilline gevoelig)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans groep

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen:

Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

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 VIGAMOX werd moxifloxacin geabsorbeerd en komt 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
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Weggoeien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesje van 5 ml met DROPTAINER®-doseersysteem dat bestaat uit een transparant lage dichtheidspolyethyleen flesje met druppelopzet en witte polypropyleensluiting. De verzegeling van het flesje bestaat uit een veiligheidssluiting rond de sluiting van het flesje.

Verpakkingsgrootte: een doosje met 1 flesje

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

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

RVG 102202

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2009

Datum van laatste verlenging: 31 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 september 2019