

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin Stulln Unit Dose 3 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppels, oplossing bevat 3,0 mg ofloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, enigszins groengele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topicale behandeling van externe ooginfecties zoals bacteriële conjunctivitis en keratitis bij volwassenen en kinderen welke worden veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn voor ofloxacin. De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gedurende de eerste twee dagen elke twee tot vier uur een druppel Ofloxacin Stulln Unit Dose druppelen in de conjunctivale zak van het/de aangedane oog/ogen, daarna vier maal daags. Het product mag niet langer dan 14 dagen worden gebruikt.

Speciale populaties

Ouderen

Voor oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De dosering voor kinderen is hetzelfde als die voor volwassenen. Ervaring bij kinderen is echter beperkt. Er zijn geen dose-finding onderzoeken beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor gebruik in het oog.

Om in de conjunctivale zak van het aangedane oog te druppelen.

Indien andere oogdruppels/oogzalven gelijktijdig worden gebruikt, dient een interval van ongeveer 15 minuten tussen de toedieningen te worden aangehouden, en een oogzalf dient altijd als laatste te worden toegediend.

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

Ofloxacin Stulln Unit Dose is niet bestemd voor injectie.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan een jaar zijn niet vastgesteld.

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische/anafylactoïde), enkele na de eerste dosis, zijn gemeld bij patiënten die systemisch chinolonen kregen, waaronder ofloxacin. Enkele reacties gingen gepaard met cardiovasculaire collaps, bewustzijnsverlies, angio-oedeem (inclusief larynx-, farynx- of faciaal oedeem), obstructie van de luchtwegen, dyspneu, urticaria en jeuk.

Bij gebruik van ofloxacin oogdruppels moet rekening worden gehouden met het risico van rhinopharyngeale passage die kan bijdragen aan het ontstaan en de verspreiding van bacteriële resistentie. Net als bij andere middelen tegen infecties, kan langdurig gebruik leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen.

Als verslechtering van de infectie optreedt, of als er geen klinische verbetering wordt waargenomen binnen een redelijke termijn, moet het gebruik worden gestaakt en een alternatieve therapie worden ingesteld.

Als een allergische reactie op ofloxacin oogdruppels optreedt, moet het gebruik worden gestaakt. Ofloxacin Stulln Unit Dose moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die in het verleden overgevoelig waren voor andere chinolon antibacteriële middelen.

Tijdens de behandeling met ofloxacin oogdruppels dient een overmatige blootstelling aan zonlicht of ultraviolet licht (bv hoogtezon, solarium, enz.) te worden vermeden (potentiële fotosensitiviteit).

Cornea precipitaten zijn gemeld tijdens topische behandeling van het oog met ofloxacin. Een causaal verband is echter niet vastgesteld.

Langdurig gebruik van andere fluorochinolonen in hoge dosis bij proefdieren veroorzaakte lenstroebelings. Dit effect is echter niet gemeld bij menselijke patiënten, en evenmin is het waargenomen na topische oogheelkundige behandeling met ofloxacin gedurende maximaal zes maanden in dierstudies, waaronder studies bij apen.

Gegevens om de werkzaamheid en veiligheid van ofloxacin oogdruppels 0,3% bij de behandeling van conjunctivitis bij pasgeborenen aan te tonen zijn zeer beperkt. Het gebruik van ofloxacin oogdruppels bij neonaten met ophthalmia neonatorum veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* of *Chlamydia trachomatis* wordt niet aanbevolen omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten. Pasgeborenen met ophthalmia neonatorum dienen een passende behandeling te krijgen voor hun aandoening, bijvoorbeeld systemische behandeling in gevallen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae*.

Gebruik bij ouderen: er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar met topische toediening bij ouderen in vergelijking met andere leeftijdsgroepen, maar gezien de minimale systemische absorptie kan dezelfde dosering worden toegepast.

In klinische en niet-klinische publicaties is melding gemaakt van het optreden van corneale perforatie bij patiënten met een reeds bestaand cornea-epitheel defect of corneale ulceratie, wanneer ze behandeld worden met topische fluorochinolon antibiotica. Wel zijn er aanzienlijke gelijktijdig voorkomende factoren betrokken bij vele van deze meldingen, met inbegrip van gevorderde leeftijd, aanwezigheid van grote zweren, gelijktijdige oculaire aandoeningen (bijv. ernstige droge ogen), systemische inflammatoire ziekten (bv. reumatoïde artritis), en gelijktijdig gebruik van oculaire steroïden of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Niettemin wordt voorzichtigheid geadviseerd met betrekking tot het risico van corneale perforatie bij gebruik van het product om patiënten met cornea-epitheel defect of corneale ulceratie te behandelen.

Het gebruik van contactlenzen wordt niet aanbevolen bij patiënten die behandeld worden voor een ooginfectie.

Peesontsteking en -scheuring kan optreden bij een systemische behandeling met fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, met name bij oudere patiënten en zij die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Wees daarom voorzichtig en stop de behandeling met Ofloxacin Stulln Unit Dose bij het eerste teken van een peesontsteking (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is aangetoond dat de systemische toediening van bepaalde chinolonen de metabole klaring van cafeïne en theofylline remt. Interactiestudies uitgevoerd met systemisch ofloxacin hebben aangetoond dat de metabole klaring van cafeïne en theofylline niet significant wordt beïnvloed door ofloxacin.

Hoewel er meldingen zijn geweest van een verhoogde prevalentie van CZS toxiciteit met systemische toediening van fluorochinolonen bij gelijktijdig gebruik met systemische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), is dit niet gemeld bij gelijktijdig systemisch gebruik van NSAID's en ofloxacin.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over het systemisch gebruik van fluorochinolonen tijdens de zwangerschap duidt erop dat deze niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch zijn. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ofloxacin tijdens de zwangerschap. Dierstudies hebben schade aan het gewrichtskraakbeen aangetoond in het juveniele organisme na systemische toediening, maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Systemische blootstelling na het gebruik van oogdruppels is naar verwachting laag. Ofloxacin Stulln Unit Dose kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap, indien dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Ofloxacin wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Na het gebruik van oogdruppels kan worden verwacht dat de hoeveelheid ofloxacin in melk minimaal is. Indien geïndiceerd kan Ofloxacin Stulln Unit Dose worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Ofloxacin had geen invloed op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Voorbijgaand wazig zien kan optreden het indruppelen van oogdruppels. Rijden of het bedienen van gevaarlijke machines wordt afgeraden, tenzij het zicht helder is.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Ernstige bijwerkingen na gebruik van systemisch ofloxacin zijn zeldzaam en de meeste symptomen zijn reversibel. Aangezien na topicale toediening een kleine hoeveelheid ofloxacin systemisch wordt geabsorbeerd, zouden bijwerkingen kunnen optreden die zijn gemeld bij systemisch gebruik.

De volgende categorieën zijn gebruikt voor de indeling van de frequentie van bijwerkingen:

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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: overgevoeligheid (inclusief angio-oedeem, dyspneu, anafylactische reactie/shock, oropharynxzwellings, en gezwollen tong)

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: duizeligheid

Oogaandoeningen

Vaak: oogirritatie; ongemak in het oog

Niet bekend: keratitis; conjunctivitis; gezichtsvermogen wazig; fotofobie; oogoeedeem; vreemd lichaamsgevoel in ogen; traanproductie verhoogd; droog oog; oogpijn; oculaire hyperemie; overgevoeligheid (inclusief oog pruritus en oogledenjeuk); periorbitaal oedeem (inclusief ooglidoeedeem).

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: syndroom van Stevens-Johnson; toxische epidermale necrolyse; faciaal oedeem.

Er is melding gemaakt van scheuring van de schouder-, hand-, achilles-, of andere pezen bij patiënten die systemische fluorochinolonen ontvingen. Dit vereiste chirurgisch ingrijpen of resulteerde in langdurige invaliditeit. Onderzoeken en postmarketingervaring met systemische chinolonen geven aan dat een risico op deze scheuringen kan oplopen bij patiënten die corticosteroiden ontvangen, met name geriatrische patiënten en bij pezen die veel gebruikt worden, waaronder de achillespees (zie rubriek 4.4).

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

Er zijn tot nu toe geen gevallen van overdosering gemeld. In geval van een topicale overdosering dient het oog met water te worden gespoeld.

Als systemische bijwerkingen optreden na incorrect gebruik of een toevallige overdosis of inname, moeten deze systemisch worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica, middelen tegen infecties

ATC-code: S01AE01

Werkingsmechanisme

Het chinolonzuurderivaat ofloxacin is een gyrase-remmer uit de fluorochinolon-subgroep met bactericide werking.

Resistentiemechanisme

Ontwikkeling van resistentie tegen fluorochinolonen door gevoelige bacteriën geschiedt meestal door mutatie van het *gyrA* gen dat codeert voor de A-subeenheid van DNA gyrase. Daarnaast is actieve efflux verantwoordelijk voor laag-niveau resistentie die kan optreden als een eerste stap in resistentieselectie. Resistentie kan optreden via een meerstaps proces met verdere mutaties waardoor een steeds hoger niveau van resistentie op een stapsgewijze manier ontstaat. Soorten met een borderline gevoeligheid kunnen resistent worden in een enkele mutatiestap.

Plasmide-gemedieerde resistentie is gevonden in *E. coli* en *Klebsiella* organismen.

Bacteriën die resistent zijn tegen een fluorochinolon laten kruisresistentie zien tegen andere leden van de groep van chinolon.

Breekpunten

In de resistentiestudie werden de hieronder genoemde bacteriële isolaten geclassificeerd als gevoelig of resistent in overeenstemming met de aanbevelingen van het European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Voor zover vastgesteld door EUCAST werden epidemiologische cut-off waarden (ECOFF) gebruikt, in andere gevallen werden EUCAST klinische breekpunten voor systemisch toegediende antibiotica toegepast:

	gevoelig	resistent	ECOFF
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l	≤ 0.064 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.5 mg/l	> 0.5 mg/l	≤ 0.25 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0.25 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	NB	NB	≤ 1 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NB	NB	≤ 2 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i>	NB	NB	≤ 4 mg/l

NB: niet bepaald

Antibacterieel spectrum

Het werkingsspectrum van ofloxacin omvat specifieke-voeding-eisende anaëroben, facultatieve anaëroben en aëroben en andere ziektekiemen, zoals bijvoorbeeld chlamydia. Absorptie van ofloxacin na lokale toediening moet worden verondersteld, maar leidt niet tot enige klinische of pathologische veranderingen.

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk, dient het advies van een expert ingewonnen te worden wanneer het voorkomen van resistentie ter plaatse dusdanig is, dat de toepassing van deze stof bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Vooraf in het geval van ernstige infecties of therapiefalen moet een microbiologische diagnose met het bewijs van de ziekteverwekker en de gevoeligheid daarvan voor ofloxacin worden nagestreefd.

De onderstaande informatie is afkomstig van een huidige resistentiebepalingsstudie met 1231 isolaten van oculaire oorsprong (voornamelijk externe uitstrijkjes) uit 31 Duitse centra. Vandaar vormen de genoemde aëroben een representatief beeld van de kiemen die in overweging moeten worden genomen bij ooginfecties in Duitsland. Aangenomen moet worden dat de frequentieverdeling van oogheelkundig relevante bacteriën in andere landen niet identiek is maar wel vergelijkbaar zal zijn, zodat de onderstaande kiemen daar ook de belangrijkste oorzaak van bacteriële infecties van het externe oog zal zijn.

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aëroben</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<u>Gram-negatieve aëroben</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> [§] , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Proteus mirabilis</i>) <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aëroben</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) coagulase-negatieve <i>staphylococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp.
<u>Gram-negatieve aëroben</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[§] Intermediair gevoelig voor ofloxacin

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers waren gemiddelde traanfilmconcentraties van ofloxacin die vier uur na lokale toediening werden gemeten (9,2 µg/g) hoger dan de minimale ofloxacin concentratie van 2 µg/ml die nodig is om 90% van de meeste oculaire bacteriestammen *in vitro* te remmen (MIC90).

Na tien dagen topicale toediening waren maximum serumconcentraties van ofloxacin 1000 keer lager dan die gemeld na standaarddoses oraal ofloxacin en er werden geen systemische bijwerkingen waargenomen die konden worden toegeschreven aan topicaal ofloxacin.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na lokale toepassing van ofloxacin in klinisch relevante doseringen werden geen toxicologische effecten waargenomen.

Verscheidene *in vitro* en *in vivo* onderzoeken naar inductie van gen- en chromosoommutaties waren negatief.

Langetermijn dierstudies naar carcinogene werking zijn niet uitgevoerd. Er zijn geen aanwijzingen voor een cataractogeen of co-cataractogeen effect.

Ofloxacin heeft geen invloed op de vruchtbaarheid en de peri- en postnatale ontwikkeling, en is niet teratogeen.

Na systemische toediening van ofloxacin aan proefdieren, zijn degeneratieve veranderingen aan het gewrichtskraakbeen waargenomen. De beschadigingen aan het gewrichtskraakbeen die zich voordeden waren dosisafhankelijk en leeftijdgerelateerd (hoe jonger het dier, hoe meer uitgesproken de beschadigingen waren). Bij systemisch gebruik bezit ofloxacin neurotoxisch potentieel en induceert het in hoge doseringen reversibele afwijkingen in de testes. Net als een aantal andere chinolonen is ofloxacin bij dieren fototoxisch bij blootstelling aan het therapeutische bereik bij de mens bij systemisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur en natriumhydroxide oplossing (voor pH-aanpassing), water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening van de aluminium omverpakking niet langer dan 4 weken gebruiken.

Ofloxacin Stulln Unit Dose bevat geen conserveermiddel. Verpakkingen voor éénmalig gebruik die zijn geopend mogen niet worden bewaard. De oplossing die na toediening nog in de verpakking voor éénmalig gebruik overblijft moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De inhoud van de verpakking voor eenmalig gebruik is bestemd om na het openen onmiddellijk te worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ofloxacin Stulln Unit Dose is afgevuld in transparante 0,5 ml verpakkingen voor éénmalig gebruik van lage-dichtheid polyethyleen (LDPE). 2 strips van 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik zijn samen verpakt in een aluminium omverpakking. Deze omverpakking bestaat uit aluminium/LDPE.

Handelsverpakking met 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,5 ml oplossing.

Handelsverpakking met 30 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,5 ml oplossing.

Handelsverpakking met 60 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,5 ml oplossing.

Handelsverpakking met 120 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,5 ml oplossing (ziekenhuisverpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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 109912

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2012

Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 augustus 2019