

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ofloxacin Stulln 3 mg/ml oogdruppels, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing bevat 3 mg ofloxacin.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 0,025 mg benzalkoniumchloride.

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 druppelen in de conjunctivale zak van het/de aangedane oog/ogen, daarna vier maal daags.

Dit 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.

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 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 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 topicale behandeling van het oog met ofloxacin. Een causaal verband is echter niet vastgesteld.

Langdurig gebruik van andere fluoroquinolonen in hoge dosis bij proefdieren veroorzaakte lenstroebelingen. Dit effect is echter niet gemeld bij menselijke patiënten, en evenmin is het waargenomen na topicale 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 topicale 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 topicale fluoroquinolon 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.

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 bij het eerste teken van een peesontsteking (zie rubriek 4.8).

Ofloxacin Stulln bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride, dat oogirritatie kan veroorzaken en kan worden geabsorbeerd door zachte contactlenzen waardoor deze verkleuren. Het gebruik van contactlenzen wordt niet aanbevolen bij patiënten die behandeld worden voor een ooginfectie.

#### **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 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 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; oogoedeem; vreemd lichaamsgevoel in ogen; traanproductie verhoogd; droog oog; oogpijn; oculaire hyperemie; overgevoeligheid (inclusief oog pruritus en oogledenjeuk); periorbitaal oedeem (inclusief ooglid-oedeem).

### *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 corticosteroïden 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](http://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:

|                                 | <b>gevoelig</b> | <b>resistent</b> | <b>ECOFF</b> |
|---------------------------------|-----------------|------------------|--------------|
| <i>Staphylococcus spp.</i>      | ≤ 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 spp.</i>       | 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, 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.

Vooral 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.

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

<sup>§</sup> 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 topische 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**

Benzalkoniumchloride, 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 eerste opening niet langer dan 4 weken gebruiken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.  
De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

1 LDPE container met druppelpipet met PE tamper-proof schroefdop met 5 ml oogdruppels, oplossing.

3 x 1 LDPE container met druppelpipet met PE tamper-proof schroefdop met 5 ml oogdruppels, oplossing.

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 109913



**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: 29 augustus 2019