

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin-POS 3 mg/ml, oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing oogdruppels bevat 3 mg ofloxacin.

1 druppel bevat ca. 0,10 mg ofloxacin.

Andere stof: Benzalkoniumchloride 0,025 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, bleke tot lichtgeelgroene oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Topische behandeling van externe oculaire infecties zoals bacteriële conjunctivitis en keratitis in volwassenen en kinderen veroorzaakt door organismen die gevoelig voor ofloxacin zijn. U dient acht te slaan op de officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Breng de eerste twee dagen iedere twee tot vier uur één druppel Ofloxacin-POS in de conjunctivaalzak van het oog in kwestie, gevolgd door vier keer dagelijks.

De behandeling zou niet langer dan 14 dagen in beslag moeten nemen.

Als nog een topisch middel gebruik wordt, moet tussen de toepassing van Ofloxacin-POS en het andere middel ten minste 15 minuten worden gewacht. Oogzalven moeten altijd het laatst worden aangebracht.

##### *Pediatrische patiënten*

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

##### *Oudere patiënten*

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ofloxacin of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere chinolonen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ofloxacin is niet voor injectie bestemd.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen jonger dan één jaar zijn niet vastgesteld.

Stop met het geneesmiddel als er een allergische reactie tegen ofloxacin optreedt.

Tijdens de behandeling met oogdruppels die ofloxacin bevatten moet blootstelling aan zonlicht en ultravioletlicht (bv. zonnelamp, solarium etc.) worden vermeden (mogelijke fotogevoeligheid).

Er is melding gemaakt van corneale neerslag tijdens behandeling met topisch oftalmisch ofloxacin. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Wanneer u Ofloxacin-POS oogdruppels gebruikt, moet rekening worden gehouden met het risico op neuspassage, wat kan bijdragen aan de aanwezigheid en verspreiding van bacteriële weerstand. Zoals met andere anti-infectiemiddelen kan langdurig gebruik in overgroei van niet-gevoelige organismen resulteren.

Als de infectie erger wordt of als er binnen een redelijke periode geen klinische verbetering opgemerkt wordt, moet u het gebruik staken en met een alternatieve therapie beginnen.

Gebruik Ofloxacin-POS voorzichtig bij patiënten die gevoeligheid hebben getoond voor andere chinolone antibacteriële middelen.

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische/anafylactoïde reacties) werden reeds na een eerste dosis gemeld bij sommige patiënten, die systemische chinolonen, waaronder ofloxacin, toegediend kregen. Enkele reacties gingen gepaard met cardiovasculaire collaps, bewustzijnsverlies, angio-oedeem (inclusief oedeem van het strottenhoofd, de keelholte of het gezicht), obstructie van de luchtwegen, ademnood, urticaria en jeuk.

#### **Hartproblemen**

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van fluorchinolone antibiotica (fluorchinolonen), waaronder Ofloxacin-POS als er sprake is van bekende risicofactoren van een verlengd QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- Aangeboren verlengd QT syndroom
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- Niet-gecorrigeerde elektrolytenbalans (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- Hartziekte (bv. hartfalen, verleden van een hartaanval, vertraagd hartritme)

Ouderen patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn aan QT-verlengende geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden bij deze populaties wanneer fluorchinolone antibiotica ingenomen worden, waaronder Ofloxacin-POS.

(Zie rubriek 4.2. Ouderen, sectie 4.5, sectie 4.8, sectie 4.9).

Er zijn erg weinig gegevens om de werkzaamheid en veiligheid van ofloxacine oogdruppels 0,3% vast te stellen in de behandeling van bindvliesontsteking in pasgeborenen.

Het gebruik van ofloxacine oogdruppels in pasgeborenen met ophthalmia neonatorum veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* of *Chlamydia trachomatis* wordt niet aanbevolen, omdat het in dergelijke patiënten niet is geëvalueerd.

Gebruik in oudere en pediatrie patiënten: er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar met topische dosering in oudere of in pediatrie patiënten ten opzichte van andere leeftijdsgroepen, maar gezien de minimale systemische absorptie kan dezelfde dosering worden toegepast.

Klinische en niet-klinische publicaties vermelden het optreden van corneale perforatie in patiënten met reeds bestaande corneaal epitheeldefect of corneale ulceratie, wanneer ze met topische fluorochinolone antibiotica worden behandeld. In veel van deze rapporten was echter sprake van aanzienlijke beïnvloedende factoren, inclusief hoge leeftijd, aanwezigheid van grote zweren, bijkomende oculaire condities (bv. zeer droog oog), systemische ontstekingen (bv. reumatoïde artritis) en gelijktijdig gebruik van oculaire steroïden of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen. Toch is het nodig voorzichtigheid te betrachten met betrekking tot het risico op corneale perforatie wanneer het product gebruikt wordt om patiënten te behandelen met corneale epitheeldefecten of corneale ulceratie.

Ofloxacine-POS bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride. Dit kan oogirritatie veroorzaken en door zachte contactlenzen worden opgenomen en ontkleuring ervan veroorzaken. Het gebruik van contactlenzen wordt niet aanbevolen in patiënten die voor een ooginfectie worden behandeld.

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

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

Het is bekend dat de systemische toediening van bepaalde chinolonen de metabolische klaring van cafeïne en theofylline remt. Studies naar interacties tussen geneesmiddelen die werden uitgevoerd met systemische ofloxacine hebben aangetoond dat metabolische klaring van cafeïne en theofylline niet significant door ofloxacine wordt beïnvloed.

Hoewel er rapporten zijn over toegenomen prevalentie van vergiftiging van het centrale zenuwstelsel met systemische dosering van fluorochinolonen wanneer ze tegelijkertijd met systemische niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) gebruikt worden, is dit niet gerapporteerd bij gelijktijdig systemisch gebruik van NSAID's en ofloxacine.

#### **Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen**

Ofloxacine-POS, zoals andere fluorochinolone antibiotica, moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er is geen toereikend of goed gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Aangezien van het systemisch gebruik van chinolonen is aangetoond dat het artropathie veroorzaakt bij onvolwassen dieren, wordt het aanbevolen dat ofloxacin niet wordt gebruikt bij zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Aangezien systemisch gebruikt ofloxacin en andere chinolonen in de moedermelk worden uitgescheiden en er mogelijke schade kan ontstaan voor zuigelingen, moet er worden besloten of borstvoeding tijdelijk moet worden gestaakt of dat het geneesmiddel niet wordt toegediend, waarbij het belang van het geneesmiddel voor de moeder in aanmerking wordt genomen.

### Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd over de effecten op het vermogen te rijden en machines te gebruiken. Tijdelijke vertroebeling van het zicht kan voorkomen bij het inbrengen van de oogdruppels. Rijd geen auto en bedien geen gevaarlijke machines als uw zicht niet helder is.

## 4.8 Bijwerkingen

### *Algemeen*

Ernstige reacties na gebruik van systemische ofloxacin komen zelden voor en de meeste symptomen zijn omkeerbaar. Aangezien een kleine hoeveelheid ofloxacin na topische toediening systemisch wordt opgenomen, kunnen bijwerkingen die bij systemisch gebruik zijn gemeld zich voordoen.

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

|             |   |
|-------------|---|
| Zeer vaak   | ( $\geq 1/10$ )                                       |
| Vaak        | ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )                         |
| Soms        | ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )                      |
| Zelden      | ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )                   |
| Zeer zelden | ( $\geq 1/10.000$ )                                   |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

### *Hartproblemen*

Niet bekend: ventriculaire aritmie en Torsades de Pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), ECG QT verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

### *Oogaandoeningen*

Vaak: oogirritatie, oculaire hinder

Niet bekend: keratitis, conjunctivitis, vertroebeld zicht, fotofobie, oogedeem, gevoel dat er iets in het oog zit, toegenomen traanvorming, droge ogen, oogpijn, oculaire hyperemie; overgevoeligheid (inclusief oogpruritus en ooglidpruritus), periorbitaal oedeem (inclusief ooglidoedeem)

*Maagdarmsstelselaandoeningen*

Niet bekend: misselijkheid

*Immuunsysteemaandoeningen*

Zeer zelden: Overgevoeligheid (inclusief angio-oedeem, dyspneu, anafylactische reactie/shock, orofaryngeale zwelling en gezwollen tong)

*Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen*

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).

*Zenuwstelselaandoeningen*

Niet bekend: duizeligheid

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Niet bekend: Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, gezichtsoedeem

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 nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

In het geval van een topische overdosering, moet u het oog met water spoelen.

Als systemische bijwerkingen zich voordoen na incorrect gebruik of een toevallige overdosering dan moeten deze symptomatisch worden behandeld.

In geval van overdosering moet een symptomatische behandeling worden toegepast. ECG-monitoring moet worden uitgevoerd vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval.

## **5. FARMALOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antimicrobiële middelen, Fluorochinolonen, ATC-code: S01AE01

Werkingsmechanisme

Ofloxacin is een afgeleide van chinolonenzuur en onderdrukt bacteriële DNA-gyrase met bactericide-effect.

Weerstandmechanismes

Ontwikkeling van resistentie tegen fluorchinolonen door de gevoelige bacteriën gebeurt gewoonlijk door mutatie van het *gyrA*-gen die de code van de A subunit van DNA-gyrase bepaalt. Daarnaast is actieve efflux verantwoordelijk voor een lage weerstand die als een eerste stap in resistentieselectie zou kunnen acteren. Resistentie kan optreden via een meerfasenproces met latere mutaties die op stapsgewijze manier een progressief hoger niveau van resistentie produceren. Soorten die voor grensgevallen gevoelig zijn, kunnen in één enkele mutatiestap resistent worden.

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

Bacteriën die resistent zijn tegen één fluorchinolon tonen kruisresistentie tegen andere leden van de chinolongroep.

Breepunten

In onderstaande resistentiestudie werden bacteriële isolaten ingedeeld als gevoelig of resistent in overeenstemming met de aanbevelingen van de European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Waar vastgesteld door de EUCAST werd van epidemiologische cut-offwaarden (ECOFF) gebruik gemaakt. In alle andere gevallen werden de klinische breepunten van EUCAST voor systemisch toegediende antibacteriële middelen toegepast:

|                                 | <b>gevoelig</b> | <b>resistent</b> | <b>ECOFF</b> |
|---------------------------------|-----------------|------------------|--------------|
| <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.       | ND              | ND               | ≤ 1 mg/l     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | ND              | ND               | ≤ 2 mg/l     |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | ND              | ND               | ≤ 4 mg/l     |
| <i>Escherichia coli</i>         | ≤ 0,5 mg/l      | > 1 mg/l         | ≤ 0,25 mg/l  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | ≤ 0,5 mg/l      | > 1 mg/l         | ≤ 0,25 mg/l  |
| <i>Klebsiella</i> spp.          | ≤ 0,5 mg/l      | > 1 mg/l         | ≤ 0,25 mg/l  |
| <i>Serratia</i> spp.            | ≤ 0,5 mg/l      | > 1 mg/l         | ≤ 1 mg/l     |

Spectrum van antibacteriële werking

Het antibacteriële spectrum van ofloxacin omvat verplichte anaërobe ziektekiemen, facultatieve anaërobe ziektekiemen, aërobe en andere ziektekiemen zoals chlamydia. Er moet worden verondersteld dat ofloxacin na plaatselijke toepassing wordt opgenomen, maar zonder klinische of pathologische veranderingen te veroorzaken.

Prevalentie van verworven resistentie kan plaatselijk en in de loop van de tijd variëren. Daarom is plaatselijke informatie gewenst over de resistentiesituatie, met name voor de adequate behandeling van ernstige infecties. In geval van twijfel over de plaatselijke prevalentie van ofloxacinresistentie moet een expert worden geraadpleegd.

In het bijzonder bij ernstige infecties of gebrek aan doeltreffendheid moet een microbiologische diagnose met detectie van de pathologische ziektekiem en diens gevoeligheid voor ofloxacin worden gesteld.

De gegevens over gevoeligheid in de tabel betreffen een studie naar bacteriële resistentie met 1391 isolaten van oculaire origine (hoofdzakelijk uitstrijkjes) van 31 Duitse centra. De genoemde aërobe ziektekiemen geven een representatieve indruk van de bacteriën die ooginfecties in Duitsland veroorzaken. Er moet in overweging worden genomen dat de frequentieverdeling van oftalmologisch relevante ziektekiemen in andere landen niet identiek maar wel vergelijkbaar is. Daarom zullen de hieronder genoemde ziektekiemen ook in andere landen de meest voorkomende oorzaken van bacteriële infecties zijn.

|  |
|--|
| <b>Gewoonlijk gevoelige soorten<br/>(resistentiepercentage ≤10%)</b>   |
| <b><i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i></b>   |
| <i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>  |
| <b><i>Aërobe Gram-negatieve micro-organismen</i></b>   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>  |
| <i>Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae en Klebsiella pneumonia)</i> |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>   |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>   |
| <b>Soorten waarin verworven<br/>resistentie problemen kan veroorzaken voor de<br/>behandeling<br/>(resistentiepercentage &gt;10%)</b>                  |
| <b><i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i></b>   |
| <i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |
| <i>Coagulase-negatieve staphylococci</i>   |
| <i>Enterococcus</i>  |
| <b><i>Aërobe Gram-negatieve micro-organismen</i></b>   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een studie met gezonde vrijwilligers, waren de gemiddelde concentraties ofloxacin in de traanlaag, gemeten vier uur na topische dosering (9,2 µg/g) hoger dan de minimumconcentratie ofloxacin van 2 µg/ml die nodig is om 90% van de meeste oculaire bacteriestammen (MIC90) in vitro te onderdrukken.

Maximale serumconcentraties van ofloxacin waren na tien dagen topische dosering ca. 1000 keer lager dan de concentraties van standaard orale doseringen ofloxacin en er werden geen systemische bijwerkingen waargenomen die aan topische ofloxacin zijn toe te schrijven.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er bestaan bij dit product in mensen geen toxicologische veiligheidsproblemen door topisch oculaire toepassing bij klinisch relevante doseringen. Meerdere *invitro* en *invivo* tests op de inductie van mutaties van genen en chromosomen waren negatief. Er is geen lange-termijn-onderzoek gedaan in dieren op kankerverwekkendheid. Er zijn geen tekenen voor een cataractogeen of co-cataractogeen effect.

Ofloxacin is niet van invloed op vruchtbaarheid, op de peri- en postnatale ontwikkeling en is niet teratogeen. Bij systemische toepassing van ofloxacin in dieren zijn degeneratieve veranderingen in het kraakbeen van gewrichten waargenomen. De beschadiging van het kraakbeen in gewrichten was afhankelijk van leeftijd en dosering (des te jonger het dier, des te groter het effect). Bij systemisch gebruik bevat ofloxacin neurotoxisch potentieel en induceert het omkeerbare abnormaliteiten in teelballen bij hoge doseringen. Net als sommige andere chinolonen is ofloxacin fototoxisch in dieren bij blootstellingen zoals in het menselijke therapeutisch bereik wanneer het systemisch wordt gebruikt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride

Natriumchloride

Zoutzuur en natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Nadat het flesje Ofloxacin-POS geopend is, moet het niet langer dan 4 weken worden gebruikt.

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

Bewaren beneden 25°C.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

In geval van groengele verkleuring van de oplossing moet het product worden weggegooid.

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

Ofloxacin-POS wordt geleverd in polyethyleen flesjes met druppelteller van lage dichtheid (LDPE) met een schroefdop (HDPE).

Elke flesje met druppelteller bevat 5 ml Ofloxacin-POS.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.



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

URSAPHARM Benelux B. V., Steenovenweg 5, 5708 HN Helmond, Nederland

Tel: +31-(0)492 472 473

Fax: +31-(0)492 472 673

e-mail: info@ursapharm.nl

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

RVG 110894

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2012

Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 september 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 24 juni 2020