

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Otiflox Unit Dose 1,5 mg/0,5 ml oordruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat 1,5 mg ofloxacin.
1 ml oordruppels, oplossing bevat 3,0 mg ofloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oordruppels, oplossing
Heldere, enigszins groengele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische suppuratieve otitis media (CSOM) bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar met geperforeerde trommelvliezen.
Acute otitis media (AOM) bij pediatrische patiënten ouder dan een jaar met trommelvliesbuisjes.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elke ochtend dient de volledige inhoud van een verpakking voor éénmalig gebruik (d.w.z. circa 17 druppels) in de gehoorgang van het aangedane oor te worden gedruppeld. Deze toediening dient 's avonds te worden herhaald.

De duur van de behandeling is gewoonlijk 10 dagen voor acute otitis media en 14 dagen voor chronische suppuratieve otitis media.

Speciale populaties

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering voor kinderen en adolescenten is weergegeven in de onderstaande tabel.

Aandoening	Leeftijd	Dosering	Duur
CSOM	≥ 12 jaar	Tweemaal daags 17 druppels (0,5 ml, 1,5 mg ofloxacin) indruppelen in het aangedane oor	14 dagen
AOM	1 - 12 jaar of ouder	Tweemaal daags negen druppels (0,25 ml, 0,75 mg ofloxacin) indruppelen in het aangedane oor	10 dagen

Wijze van toediening

Auriculair gebruik.

Om in te druppelen in de gehoorgang van het aangedane oor.

Indien andere oordruppels gelijktijdig worden gebruikt, dient een interval van ongeveer 15 minuten tussen de toedieningen te worden aangehouden.

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

Toediening van lokale antibiotica kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor deze werkzame stoffen en algemene reacties kunnen mogelijk optreden.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van rash of enig ander teken van locale of algemene overgevoeligheid.

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

Indien de klachten na 10 dagen aanhouden moet de patiënt opnieuw worden onderzocht om de pathologie en de behandeling opnieuw te evalueren.

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

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

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 centrale zenuwstelsel toxiciteit (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 fluorchinolonen 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 oordruppels is naar verwachting laag. Otiflox 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 deze oordruppels kan worden verwacht dat de hoeveelheid ofloxacin in de moedermelk minimaal is. Indien geïndiceerd kan Otiflox Unit Dose met de nodige voorzichtigheid 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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ofloxacin oordruppels worden over het algemeen goed verdragen na lokale toediening. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn pruritus, bij ongeveer 4% van de patiënten, en dysgeusie, bij ongeveer 7% van de patiënten met niet-intacte trommelvlies. Paresthesie, vertigo, duizeligheid en rash werden gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten die ofloxacin oordruppels kregen. Deze bijwerkingen zijn echter meestal van voorbijgaande aard. Indien overgevoeligheidsreacties optreden (zelden, minder dan 1 geval per 1.000 patiënten), dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en voorkeurstermen.

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie Dysgeusie* Duizeligheid	Hypo-esthesie Dysesthesie Hoofdpijn Hyperkinesie Tremor Insomnia
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Oorpijn
Hartaandoeningen		Tachycardie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Faryngitis Sinusitis Rhinitis Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree Braken Nausea Abdominale pijn Dyspepsie Droge mond Slechtriëkende adem
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus Rash	Dermatitis Eczeem Urticaria Overmatig blozen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts Ontsteking Pijn Opvlieger

*gemeld bij patiënten met niet-intacte trommelvlieszen

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 optreden 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).

4.9 Overdosering

Er zijn tot nu toe geen gevallen van overdosering gemeld.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: otologica, middelen tegen infecties.

ATC-code: S02AA16.

Werkingsmechanisme

Ofloxacin is een synthetisch fluorochinolon (chinolonen) antibacterieel middel. Het heeft bactericide activiteit door remming van het bacteriële DNA gyrase, waardoor de synthese van bacterieel chromosomaal DNA wordt voorkomen.

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 chinolonen.

Breekpunten

In de onderstaande tabel zijn 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>Citrobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i>	NB	NB	≤ 4 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,125 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>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,5 mg/l
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NB	NB	≤ 2 mg/l
<i>Salmonella</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
<i>Shigella</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	NB
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 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.

Voor 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 in deze rubriek vermelde informatie kan alleen een indicatie geven voor de waarschijnlijkheid van de gevoeligheid van een bacteriestam voor ofloxacin.

Gewoonlijk gevoelige species
<u>Gram-positieve aëroben</u> <i>Methicilline-gevoelige Staphylococcus*</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> § <u>Gram-negatieve aëroben</u> <i>Citrobacter freundii</i> § <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> § <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * § <i>Salmonella</i> <i>Serratia</i> <i>Shigella</i>
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<u>Gram-positieve aëroben</u> <i>Methicilline-resistente Staphylococcus</i>
Resistente species
<u>Gram-positieve aëroben</u> <i>Enterococcus</i>

* Klinische werkzaamheid is aangetoond voor gevoelige stammen in de goedgekeurde klinische indicaties.

§ Intermediaire gevoeligheid voor ofloxacin

Atypische mycobacteriën: *in-vitro* activiteit van ofloxacin is matig tegen sommige soorten mycobacteriën: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, lager tegen *Mycobacterium kansasii*, en nog lager tegen *Mycobacterium avium*.

NB: dit spectrum van antibacteriële activiteit verwijst naar systemische toedieningsvormen van ofloxacin. Met lokale farmaceutische toedieningsvormen zijn de concentraties die *in situ* worden bereikt veel hoger dan de plasmaconcentraties. Er is nog enige onzekerheid over de kinetiek van *in-situ* concentraties, over de lokale fysisch-chemische omstandigheden die de activiteit van het antibacteriële middel kunnen wijzigen, en over de *in-situ* stabiliteit van het product.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij volwassenen bedragen ofloxacin concentraties in serum 30 minuten na een enkele indruppeling van 0,5 ml van een 0,3% oplossing (d.w.z. 1,5 mg ofloxacin) niet meer dan 0,002 microgram/ml en na herhaalde toedieningen (0,5 ml om de 12 uur gedurende 7 dagen) variëren deze van 0,002 microgram/ml tot 0,012 microgram/ml.

Bij kinderen bedragen ofloxacin concentraties in serum na een enkele indruppeling niet meer dan 0,013 microgram/ml.

De passage van ofloxacin van uit oordruppels (oplossing) naar de systemische circulatie is verwaarloosbaar, en een goede diffusie met hoge concentraties op de plaats van de infectie is waargenomen.

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.

Langetermijnstudies bij dieren met betrekking tot carcinogeniteit zijn niet uitgevoerd.

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 (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 (zak) niet langer dan 4 weken gebruiken.

Otiflox 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 éénmalig gebruik is bestemd om na het openen onmiddellijk te worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Otiflox 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 (zak). Deze omverpakking bestaat uit aluminium/LDPE.

Handelsverpakking met 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,5 ml oplossing.
Handelsverpakking met 20 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 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 en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113973

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2014
Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 9 december 2019