

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin Devatis 3 mg/ml, oogdruppels, oplossing, verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 3 mg ofloxacin in een conserveermiddelvrije formulering.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppel oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik voor toediening door inbrenging in de conjunctivale zak.

Heldere, vloeibare oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ofloxacin Devatis is geïndiceerd voor de topische behandeling van externe ooginfecties (zoals 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

Oculair gebruik

Dosering

De eerste twee dagen elke twee tot vier uur een druppel Ofloxacin Devatis druppelen in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen), daarna viermaal daags.

De behandelingsduur mag niet langer zijn dan 14 dagen.

Pediatrische patiënten

Geen dosisaanpassing is nodig.

Ouderen

Geen dosisaanpassing is nodig (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om contact tussen de punt van de verpakking voor **éénmalig gebruik** en de ogen of gebieden rond de ogen te vermijden.

De oplossing van één individuele verpakking voor éénmalig gebruik van Ofloxacin Devatis moet onmiddellijk na opening worden gebruikt, aangezien steriliteit niet kan worden behouden nadat de individuele verpakking voor éénmalig gebruik is geopend.

Indien een ander lokaal middel wordt gebruikt, dienen Ofloxacin Devatis en het andere middel ten minste 15 minuten na elkaar worden toegediend. Oogzalven dienen altijd als laatste te worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere chinolonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ernstige en soms fatale (anafylactische/anafylactoïde) overgevoeligheidsreacties, 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.

Als een allergische reactie optreedt, moet de behandeling worden gestaakt. Gebruik ofloxacin bevattende oogdruppels met voorzichtigheid bij patiënten die gevoelig zijn gebleken voor andere antibacteriële middelen met chinolonen.

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

Bij gebruik van ofloxacin bevattende oogdruppels moet rekening worden gehouden met het risico van rhinofaryngeale 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.

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 pasgeborenen met ophthalmia neonatorum veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae* of *Chlamydia trachomatis* wordt niet aanbevolen omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

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 versturende 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 steroiden of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen. Niettemin is het noodzakelijk om voorzichtig te zijn met betrekking tot het risico van corneale perforatie bij gebruik van het product om patiënten met cornea-epitheel defecten of corneale ulceraties te behandelen.

Cornea precipitaten zijn gemeld tijdens behandeling met topicaal oftalmologisch ofloxacin. Een causaal verband is echter niet vastgesteld.

Zon- of UV-blootstelling moet worden vermeden tijdens het gebruik van ofloxacin vanwege de kans op fotosensitiviteit.

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. Onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen 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 fluoroquinolonen 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

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Aangezien het aangetoond is dat systemische chinolonen artropathie veroorzaken bij onvolwassen dieren, wordt geadviseerd ofloxacin niet te gebruiken bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Omdat ofloxacin en andere chinolonen die systemisch worden ingenomen, worden uitgescheiden in de moedermelk en er mogelijk schade voor zuigelingen is, moet worden besloten of de borstvoeding tijdelijk moet worden gestopt of dat het geneesmiddel niet moet worden toegediend, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

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 bij het inbrengen van oogdruppels. Rijd niet en bedien geen gevaarlijke machines, 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, orofaryngeale zwelling en gezwollen tong)

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Duizeligheid

Oogaandoeningen

Vaak: Oogirritatie; ongemak in het oog
Niet bekend: Keratitis, conjunctivitis, wazig gezichtsvermogen, fotofobie, oogoedeem, periorbitaal oedeem (inclusief ooglidoedeem), gevoel dat er iets in het oog zit, traanproductie verhoogd, droog oog, oogpijn, oculaire hyperemie, overgevoeligheid (inclusief oog pruritus en oogledenjeuk)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Faciaal oedeem, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Bijkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij het systemisch gebruik van fluorochinolonen en die mogelijk ook kunnen optreden bij Ofloxacin Devatis:

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 het geval van een topische overdosering, spoel het oog met water.

Als systemische bijwerkingen optreden na onjuist gebruik of een accidentele overdosering, moeten deze symptomatisch worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica, middelen tegen infecties, fluorochinolonen, ofloxacin

ATC-code: S01AE01

Werkingsmechanisme

Ofloxacin is een derivaat van chinolonzuur en remt bacterieel DNA-gyrase 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 chinolon-groep.

Breekpunten

In de hieronder genoemde resistentiestudie werden bacteriële isolaten geïncubated 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 antibacteriële middelen toegepast:

	gevoelig	resistent	ECOFF
<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
<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 spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Serratia spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l

NB: niet bepaald

Antibacterieel spectrum

Het antibacterieel spectrum van ofloxacin omvat obligaat anaerobe bacteriën, facultatief anaerobe bacteriën, aeroben en andere bacteriën, zoals bijv. chlamydia. Absorptie van ofloxacin na lokale toediening moet worden verondersteld, maar leidt niet tot klinische of pathologische veranderingen.

De prevalentie van verworven resistentie kan lokaal en met de tijd variëren. Daarom is lokale informatie over de resistentiesituatie wenselijk, vooral voor de adequate behandeling van ernstige infecties. Bij twijfel over de lokale prevalentie van ofloxacinresistentie moet een expert worden geraadpleegd.

Vooraf bij ernstige infecties of gebrek aan werkzaamheid moet een microbiologische diagnose worden gesteld met detectie van de pathologische bacterie en de gevoeligheid ervan voor ofloxacin.

De gevoeligheidsgegevens in de tabel tonen de gegevens van een onderzoek naar bacteriële resistentie met 1391 isolaten van oculaire oorsprong (voornamelijk uitwendige swabs) van 31 Duitse centra. De genoemde aerobe bacteriën geven een representatief beeld van de bacteriën die ooginfecties veroorzaken in Duitsland. Er moet rekening mee worden gehouden dat de verdeling van de frequenties van oftalmologisch relevante bacteriën in andere landen niet identiek, maar vergelijkbaar is. Daarom zullen de hieronder genoemde bacteriën ook in andere landen de meest voorkomende oorzaken van bacteriële infecties zijn.

Gewoonlijk gevoelige species (mate van resistentie ≤ 10 %)
<i>Aerobe gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>
<i>Aerobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae en Klebsiella pneumoniae)</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Species waarbij verworven resistentie een problemen kan veroorzaken voor de behandeling (mate van resistentie >10 %)
<i>Aerobe gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>
<i>Enterococcus</i>
<i>Aerobe gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers waren gemiddelde traanfilmconcentraties van ofloxacin, gemeten vier uur na lokale toediening (9,2 microgram/g), hoger dan de minimale ofloxacin concentratie van 2 microgram/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 standaard orale doseringen van ofloxacin en er werden geen systemische bijwerkingen waargenomen die konden worden toegeschreven aan topicaal ofloxacin.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen toxicologische veiligheidsproblemen met dit geneesmiddel bij de mens als gevolg van topische oculaire toediening bij klinisch relevante doseringen.

Verscheidene *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken naar inductie van gen- en chromosoommutaties waren negatief. Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren naar carcinogeniteit. Er zijn geen aanwijzingen voor een cataractogeen of co-cataractogeen effect.

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

Na systemische toediening van ofloxacin aan dieren werden degeneratieve veranderingen aan het gewrichtskraakbeen waargenomen. De schade aan het gewrichtskraakbeen was afhankelijk van de leeftijd en dosering (hoe jonger het dier, hoe groter het effect). Bij systemisch gebruik heeft ofloxacin neurotoxisch potentieel en induceert het in hoge doseringen reversibele afwijkingen in de testes. Net als sommige andere chinolonen is ofloxacin bij systemisch gebruik fototoxisch bij dieren bij blootstelling binnen het therapeutische bereik van de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar in de buitenverpakking.

Na opening van het sachet: gebruik de verpakkingen voor éénmalig gebruik binnen 28 dagen.

Na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor éénmalig gebruik na gebruik weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (sachet) ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml doorzichtige LDPE-verpakkingen voor éénmalig gebruik in PET/aluminium/PE sachets met elk 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten: 10 x 0,5 ml, 20 x 0,5 ml, 30 x 0,5 ml, 50 x 0,5 ml en 60 x 0,5 ml verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Devatis GmbH
Spitalstrasse 22
79539 Lörrach
Duitsland

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

RVG 113360

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2014

Datum van laatste verlenging: 03 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 20 november 2019