

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin EG 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg ofloxacin.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 160 mg lactose en 2,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, omhulde, capsulevormige tabletten, met aan de ene zijde de aanduiding '400' en een breukgleuf en aan de andere zijde een diepe breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van infecties veroorzaakt door ofloxacin gevoelige bacteriën (zie rubriek 5.1):

- Chronische bacteriële sinusitis
- Chronische purulente otitis media
- Gecomplieerde intra-abdominale infecties.
- Acute pyelonefritis
- Gecomplieerde urineweginfecties
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*

Ofloxacin EG mag uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties:

- Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van chronische bronchitis veroorzaakt door Gram-negatieve aërobe bacteriën
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Infecties van het maag- darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Ongecompliceerde acute cystitis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Ofloxacin tabletten dienen in hun geheel met voldoende vloeistof (1/2 tot 1 glas) te worden ingenomen, hetzij op de nuchtere maag, hetzij tijdens de maaltijd. Gelijktijdige behandeling met antacida dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5 Interacties).

Tot maximaal 400 mg ofloxacin kan worden ingenomen als een enkele dosis. De dagelijkse dosis wordt over het algemeen verdeeld in twee gelijke doses ('s morgens en 's avonds). Het is belangrijk dat de tijd tussen de doses ongeveer gelijk is. Enkelvoudige doses tot maximaal 400 mg ofloxacin per dag dienen bij voorkeur 's morgens te worden ingenomen.

Dagelijkse doses van meer dan 400 mg dienen in twee afzonderlijke doses verdeeld te worden en met ongeveer gelijke tussenpozen ingenomen te worden.

Dosering bij normale nierfunctie

Indicaties	Enkele en dagelijkse doses	Gebruikelijke duur van de therapie
Ongecompliceerde acute cystitis	2x200 mg ofloxacin per dag	3 dagen
Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis als gevolg van gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg ofloxacin	Een enkele dosis
Acute pyelonefritis, gecompliceerde urineweginfecties	2x200 mg ofloxacin per dag	7-10 dagen
Acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van chronische bronchitis veroorzaakt door Gram-negatieve aërobe bacteriën, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie	2x200 mg - 400 mg ofloxacin per dag	7-10 dagen
Chronische bacteriële sinusitis, chronische purulente otitis media	2x200 mg ofloxacin per dag	7-10 dagen
Gecompliceerde intra-abdominale infecties, infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)	2x200 mg ofloxacin per dag	7-10 dagen

Er moet op gewezen worden dat over het algemeen een hogere dosering (400 mg tweemaal daags) wordt aanbevolen bij infecties wanneer ziektekiemen een variërende gevoeligheid vertonen, bij cystische fibrose, bij ernstige infecties of in geval van inadequate respons van de patiënt. Hetzelfde geldt voor infecties met complicerende bijkomende factoren.

Dosering bij nierinsufficiëntie

Aangezien ofloxacin hoofdzakelijk wordt uitgescheiden via de nieren, moet de dosering worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Voor patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie - bepaald door creatinineklaring of serumcreatinine - zijn ofloxacin-tabletten van 400 mg niet bijzonder geschikt wegens de noodzakelijke dosisverlaging. In dergelijke gevallen worden eenheidsdoses van 100 mg of 200 mg ofloxacin geadviseerd. De eerste dosis is dezelfde als voor patiënten met een normale nierfunctie, afhankelijk van de soort en de ernst van de infectie.

De onderhoudsdosis dient als volgt te worden verlaagd:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie worden de volgende orale en intraveneuze doseringen aanbevolen:

CREATININE-KLARING	SERUM-CREATININE	EENHEIDSDOSIS (mg)	INTERVAL (uur)
50 tot 20 ml/min	1,5 tot 5 mg/dl	100 - 200	24
< 20 ml/min** Hemo- of	> 5 mg/dl	100 of	24

peritoneale dialyse		200	48
---------------------	--	-----	----

* Volgens de indicatie of het dosisinterval.

** De serumconcentratie van ofloxacin moet gecontroleerd worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die dialyse ondergaan.

In enkele gevallen (zie boven) kan het noodzakelijk zijn de dosis te verhogen (zie rubriek 4.5).

Wanneer de creatinineklaring niet gemeten kan worden, kan deze geschat worden aan de hand van de serumcreatinineconcentratie met behulp van de volgende Cockcroft-formule voor volwassenen:

Mannen:
$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd in jaar})}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

of

$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd in jaar})}{0,814 \times \text{serumcreatinine (\mu mol/l)}}$$

Vrouwen:
$$\text{ClCr (ml/min)} = 0,85 \times (\text{het resultaat uit de formule hierboven})$$

Dosering bij leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bv. bij levercirrose met ascites) kan de uitscheiding van ofloxacin verlaagd zijn. Daarom wordt geadviseerd in dergelijke gevallen een maximale dagelijkse dosis van 400 mg niet te overschrijden.

Dosering bij oudere patiënten

De leeftijd op zich vereist geen dosisaanpassing van ofloxacin. Bij oudere patiënten moet echter bijzondere aandacht besteed worden aan de leeftijd en de nier- en leverfunctie, en moet de dosering dienovereenkomstig aangepast worden (zie rubriek 4.4 Verlenging van het QT-interval).

Antacida die calcium, magnesium of aluminium bevatten; sucralfaat; bivalente of trivalente kationen zoals ijzer; of zinkhoudende multivitaminen; of didanosine, kauwbare/gebufferde tabletten mogen niet worden ingenomen twee uur vóór of na de toediening van ofloxacin (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling varieert gewoonlijk tussen 7 en 10 dagen, afhankelijk van de gevoeligheid van de ziekteverwekker en de plaats en de ernst van de infectie. In principe wordt geadviseerd de behandeling tot minstens drie dagen na het verdwijnen van de koorts en de symptomen van de ziekte voort te zetten.

Voor acute infecties is een behandeling van 7 tot 10 dagen gewoonlijk voldoende.

Voor ongecompliceerde infecties van de onderste urinewegen is een behandelingsduur van 3 dagen gewoonlijk voldoende. Voor de behandeling van ongecompliceerde gonorrhoe is een enkele dosis van 400 mg ofloxacin voldoende.

4.3 Contra-indicaties

Ofloxacin mag niet gebruikt worden

- * bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- * bij patiënten met epilepsie
- * bij patiënten met een voorgeschiedenis van peesaandoeningen als gevolg van toediening van fluorochinolonen
- * bij kinderen of adolescenten in de groeifase*

* tijdens de zwangerschap* (zie rubriek 4.6)

* bij vrouwen die borstvoeding geven* (zie rubriek 4.6)

* omdat op basis van de informatie uit dierproeven, het risico op beschadiging van het kraakbeen van de groeiplaat in het groeiende lichaam niet helemaal uitgesloten kan worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Eerdere bijwerkingen als reactie op andere chinolonen

Patiënten die ernstige bijwerkingen hadden (bijv. ernstige neurologische reacties) als reactie op andere chinolonen hebben een hoger risico om op dezelfde manier te reageren op ofloxacin (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van ofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ofloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Verlenging van het QT-interval

Zeer zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval zijn gemeld bij patiënten die fluorochinolonen gebruiken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- ongecorrigeerd onevenwicht van de elektrolyten (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, bij deze populaties.

Zie rubriek 4.2 'Dosering bij oudere patiënten', rubriek 4.5, rubriek 4.8 en rubriek 4.9.

Anafylactische en anafylactoïde reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties werden gerapporteerd voor fluorochinolonen na de eerste toediening. Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen evolueren tot levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In deze gevallen moet het gebruik van ofloxacin gestopt worden en dient een passende behandeling (bijv. behandeling van shock) ingesteld te worden.

Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) bezitten zeer waarschijnlijk co-resistentie tegen fluorochinolonen, waaronder ofloxacin. Bijgevolg wordt ofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties, tenzij de laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor ofloxacin hebben bevestigd (en gangbaar aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties als ongeschikt worden beschouwd).

De resistentie tegen fluorochinolonen van *E. coli* – de meest frequente pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties – varieert in de Europese Unie. Voorschrijvende artsen wordt geadviseerd om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *E. coli* tegen fluorochinolonen.

Ernstige bulleuze reacties

Er werden gevallen van ernstige bulleuze huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de raad krijgen onmiddellijk hun arts te raadplegen voordat ze de behandeling voortzetten als er huid- en/of slijmvliesreacties optreden.

Met *Clostridium difficile* geassocieerde ziekte

Diarree, vooral indien ernstig, aanhoudend en/of bloederig tijdens of tot 10 weken na de behandeling met ofloxacin, kan wijzen op pseudomembraneuze colitis (CDAD: *Clostridium difficile* associated disease). De ernst van CDAD kan variëren van licht tot levensbedreigend; de meest ernstige vorm ervan is pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.8). Het is bijgevolg belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na een behandeling met ofloxacin. Bij vermoeden van pseudomembraneuze colitis, dient de toediening van ofloxacin onmiddellijk gestaakt te worden.

Een aangewezen specifieke behandeling met een antibioticum dient onmiddellijk te worden ingesteld (bijv. orale vancomycine, orale teicoplanine of metronidazol). Producten die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd in deze klinische situatie.

Patiënten met aanleg voor convulsies

Chinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en convulsies uitlokken. Ofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en dient, net als andere chinolonen, met de grootste voorzichtigheid te worden gebruikt bij personen met aanleg voor convulsies.

Deze patiënten kunnen patiënten zijn met vooraf bestaande laesies van het centrale zenuwstelsel, die gelijktijdig behandeld worden met fenbufen en gelijkaardige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of met geneesmiddelen die de drempel voor het optreden van convulsies verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5).

In geval van convulsies dient de behandeling met ofloxacin gestopt te worden.

Patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen

Er werden psychotische reacties gemeld bij patiënten die fluorochinolonen kregen, waaronder ofloxacin. In sommige gevallen hebben deze zich ontwikkeld tot zelfmoordgedachten of zichzelf in gevaar brengend gedrag waaronder zelfmoordpogingen, soms na één enkele dosis ofloxacin (zie rubriek 4.8). Ingeval een patiënt dergelijke reacties vertoont, moet het gebruik van ofloxacin gestopt worden en dienen gepaste maatregelen te worden genomen.

Ofloxacin moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen of bij patiënten met een psychische ziekte.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar), patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Bij oudere patiënten moet de dagelijkse dosis worden aangepast op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Derhalve is nauwgezette monitoring van deze patiënten noodzakelijk indien zij ofloxacin voorgeschreven krijgen.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met leverinsufficiëntie/ernstige leverbeschadiging

Ofloxacin moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie aangezien er leverschade kan optreden. Bij deze patiënten dienen de parameters van hun leverfunctie regelmatig gecontroleerd te worden. Gevallen van fulminante hepatitis die potentieel tot leverfalen (fatale gevallen inbegrepen) kunnen leiden, werden gerapporteerd met fluorochinolonen. Patiënten moeten geadviseerd worden de behandeling te stoppen en de arts te raadplegen wanneer zich tekenen en symptomen van leverziekte ontwikkelen zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of buikpijn (zie rubriek 4.8.).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aangezien ofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, dient de dosis van ofloxacin aangepast te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Door een mogelijke toename van de coagulatietesten (PT/INR-waarden) en/of bloeding bij patiënten behandeld met fluorochinolonen, ofloxacin inbegrepen, in combinatie met vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine), moeten de coagulatietesten opgevolgd worden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Myasthenia gravis

Fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, hebben een neuromusculaire blokkerende werking en kunnen de spierzwakte bij patiënten met myasthenia gravis verergeren. In de postmarketingperiode zijn ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder sterfgevallen en de behoefte aan respiratoire ondersteuning, die in verband gebracht konden worden met het gebruik van fluorochinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Ofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie werd gemeld met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten wordt aangeraden zich niet onnodig bloot te stellen aan fel zonlicht of aan kunstmatige UV-straling (bv. hoogtezon, zonnebank) tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na stopzetting van de behandeling om fotosensibilisatie te voorkomen.

Secundaire infectie

Zoals met andere antibiotica het geval is, kan het gebruik van ofloxacin, vooral indien langdurig, leiden tot een te grote ontwikkeling van resistente micro-organismen. Een herhaalde evaluatie van de toestand van de patiënt is essentieel. Als secundaire infecties optreden tijdens de behandeling, dienen gepaste maatregelen te worden genomen.

Dysglykemie

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld. glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

De patiënten met latente of gediagnosticeerde glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie hebben mogelijk aanleg voor hemolytische reacties als zij behandeld worden met chinolonen. Bijgevolg, als ofloxacin gebruikt moet worden bij deze patiënten, moet het potentiële optreden van hemolyse worden gecontroleerd.

Oogaandoeningen

Indien het zicht verminderd is of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, dient onmiddellijk een oogarts geraadpleegd te worden (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Interferentie met laboratoriumtests

Tijdens de behandeling met ofloxacin kan de bepaling van opiaten of porfyrienen in de urine vals-positieve resultaten opleveren. Het kan nodig zijn om positieve opiaat- of porfyrintests door meer specifieke methoden te bevestigen.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolge mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis)

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida, sucralfaat, metaalkationen

Antacida die aluminium- (waaronder sucralfaat) en magnesiumhydroxides, aluminiumfosfaat, zink en ijzer bevatten, kunnen de absorptie van ofloxacinetabletten verminderen. Ofloxacin dient ongeveer 2 uur apart van antacida te worden toegediend.

Theofylline, fenbufen of gelijkaardige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

In een klinische studie werden geen farmacokinetische interacties tussen ofloxacin en theofylline gevonden. De drempel voor het optreden van convulsies kan echter drastisch verlagen wanneer chinolonen samen worden toegediend met theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Zoals andere fluoroquinolonen dient ofloxacin met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die met geneesmiddelen behandeld worden waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4 Verlenging van het QT-interval).

Vitamine K-antagonisten

Bij patiënten die behandeld werden met ofloxacin in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine), werden verhoogde coagulatiestests (PT/INR) en/of bloedingen, die ernstig kunnen zijn, gemeld. De coagulatiestests moeten derhalve gecontroleerd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten (zie rubriek 4.4).

Glibenclamide

Ofloxacin kan de serumconcentraties van gelijktijdig toegediende glibenclamide lichtjes verhogen. Daarom wordt aanbevolen patiënten die gelijktijdig met ofloxacin en glibenclamide behandeld worden, nauwkeurig op te volgen.

Probenecid, cimetidine, furosemide of methotrexaat

Probenecid verlaagde de totale klaring van ofloxacin met 24% en verhoogde de AUC met 16%. Het voorgestelde mechanisme is competitie voor of remming van het actief transport ter hoogte van de renale tubulaire secretie. Voorzichtigheid is geboden wanneer ofloxacin samen toegediend wordt met geneesmiddelen die ook een renale tubulaire eliminatie ondergaan (zoals probenecid, cimetidine, furosemide of methotrexaat).

Corticosteroiden

Het risico op tendinitis en peesruptuur is verhoogd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden. Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een beperkt aantal gegevens bij de mens blijkt dat het gebruik van fluoroquinolonen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet werd geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige misvormingen of andere nefaste effecten op de uitslag van de zwangerschap. Dierstudies hebben beschadiging van het gewrichtskraakbeen aangetoond bij onvolwassen dieren, maar geen teratogene effecten. Bijgevolg mag ofloxacin niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Bij de mens wordt ofloxacin in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Wegens het risico op artropathie en andere ernstige toxiciteit bij de zuigeling moet de borstvoeding worden stopgezet tijdens de behandeling met ofloxacin (zie rubriek 4.3).

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

Bepaalde ongewenste effecten (bijv. duizeligheid/vertigo, slaperigheid, visuele stoornissen) kunnen het concentratie- en het reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloeden en kunnen dus een risico

betekenen in situaties waarin deze vermogens van bijzonder belang zijn (bijv. bij het autorijden of bij het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

Ongunstige effecten werden gerapporteerd bij 2,5-8,5% van de patiënten die ofloxacin innemen. De meest voorkomende ongunstige effecten van het geneesmiddel betreffen het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel.

De volgende bijwerkingen werden vastgesteld:

Systeem-orgaanklasse	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10 000 tot <1/1000	Zeer zelden <1/10 000	Niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare data)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie, pathogene resistentie, proliferatie van resistente bacteriën en schimmels (zie rubriek 4.4)*			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Pancytopenie, hemolytische anemie, anemie, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie	Agranulocytose, beenmergfalen
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties*, anafylactoïde reacties*, angio-oedeem*	Anafylactische shock*, anafylactoïde shock*	
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia				Hypoglykemie bij diabetici behandeld met hypoglykemische middelen* (zie rubriek 4.4), hyperglykemie of hypoglykemisch coma (vooral bij patiënten met diabetes mellitus; zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen[#]	Slaapstoornissen	Agitatie, slapeloosheid, rusteloosheid	Psychotische stoornis (bijv. opwinding, hallucinaties), angst, verwardheid, nachtmerries, depressie		Psychotische stoornis en depressie met zichzelf in gevaar brengend gedrag, inclusief zelfmoordideeën of zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4), nervositeit*
Zenuwstelselaandoeningen[#]	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, perifere sensorische	Apathie, cerebrale aanvallen, perifere	Tremor, dyskinesie,

Systeem-orgaanklasse	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10 000 tot <1/1000	Zeer zelden <1/10 000	Niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare data)
			neuropathie*, paresthesie, dysgeusie (gaande tot ageusie), parosmie (gaande tot anosmie), evenwichtsstoornis- sen, spiercoördinatie- stoornissen of extrapiramidale symptomen (bijv. tremor, onstabiele gang), Delirium	sensomotorische neuropathie*	ageusie, syncope
Oogaandoeningen[#]		Oogirritatie, conjunctivitis	Visuele stoornissen (bijv. wazig zicht, dubbelzien en veranderd kleurenzicht)		Fotofobie. Uveïtis
Oor- en evenwichtsstoornissen[#]		Vertigo		Tinnitus, gehoorverlies	Verminderd gehoor
Hartaandoeningen^{**}		Tachycardie, palpitaties			Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (hoofdzakelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT- verlenging), QT- verlenging op het EKG (zie rubriek 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen^{**}		Hypotensie		Collaps te wijten aan bloeddrukdaling, flush, vasculitis (tot uiting komend onder de vorm van petechiae, blaarvorming met bloedingen en kleine knobbeltjes met korstvorming en in uitzonderlijke gevallen onder de vorm van huidletsels met inbegrip van necrose), met soms ook aantasting van inwendige organen	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, nasofaryngitis	Dyspneu, bronchospasme		Ernstige dyspneu, allergische alveolitis/ pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken	Enterocolitis, soms hemorragisch	Pseudomembraneuze colitis*	Dyspepsie, flatulentie, constipatie, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymwaarden	Cholestatische geelzucht	Hepatitis, mogelijk ernstig*.

Systeem-orgaanklasse	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10 000 tot <1/1000	Zeer zelden <1/10 000	Niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare data)
			(ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT en/of alkaline fosfatase), verhoogde bloed-bilirubinespiegels		Ernstige leverschade, inclusief gevallen van soms fatale acute leverinsufficiëntie, werden gerapporteerd met ofloxacin, vooral bij patiënten met onderliggende leveraandoeningen (zie rubriek 4.4).
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, rash	Urticaria, warmteopwellingen, hyperhidrose, uitslag met puisten	Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, fotosensibiliteitsreactie* (zonnebrand, huidverkleuring, afschilfering), blaren, verzweringen, geneesmiddelgerelateerde uitslag, vasculaire purpura, vasculitis ¹	Stevens-Johnsonsyndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose; geneesmiddelgerelateerde rash, stomatitis. Exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen[#]			Tendinitis*	Artralgie, myalgie, peesbreuk* (bijv. Achillespees) die kan optreden binnen 48 uur na de start van de behandeling en bilateraal kan zijn, peespijn	Rhabdomyolyse en/of myopathie, spierzwakte ² , spierscheur, spierbreuk, ligamentruptuur, artritis
Nier- en urinewegaandoeningen			Verhoogd serumcreatinine	Acuut nierfalen	Acute interstitiële nefritis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen					Porfyriaanvallen bij patiënten met porfyrie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen[#]					Asthenie, koorts, pijn (waaronder pijn in de rug, borst en ledematen)

[#] Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

^{**} Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

* postmarketingervaring

¹ tot uiting komend in de vorm van petechiae, vorming van blaren met bloeding en kleine knobbeltjes met vorming van korsten, en in uitzonderlijke gevallen in de vorm van huidwonden inclusief necrose, waarbij soms ook interne organen aangetast worden

² van bijzonder belang bij patiënten met bijv. myasthenia gravis (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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via www.fagg.be.

4.9 Overdosering

De belangrijkste tekenen die verwacht kunnen worden na een acute overdosis zijn symptomen van het CZS zoals verwardheid, duizeligheid, verminderd bewustzijn en convulsies, verlenging van het QT-interval evenals gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en erosie van het slijmvlies.

In de postmarketingperiode zijn effecten op het centrale zenuwstelsel, waaronder verwardheid, convulsies, hallucinaties en tremor, waargenomen.

In geval van overdosering dient een symptomatische behandeling te worden geïmplementeerd en een ECG-controle te worden uitgevoerd gezien de mogelijkheid van een verlenging van het QT-interval. Antacida kunnen ter bescherming van het maagslijmvlies worden gebruikt. Een fractie van ofloxacin kan door middel van hemodialyse uit het lichaam verwijderd worden. Peritoneale dialyse en CAPD zijn niet effectief om ofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chinolonenantibiotica

ATC-code: J01MA01

Ofloxacin is een synthetisch breedspectrumantibioticum.

Werkingsmechanisme

Als fluoroquinolonenantibioticum werkt ofloxacin op het DNA-/DNA-gyrase-complex en het topo-isomerase IV.

FK/FD-verhouding

De antibacteriële werkzaamheid van een geneesmiddel wordt bepaald door de intercorrelatie tussen zijn farmacokinetische en farmacodynamische (FK-FD) eigenschappen. De verhoudingen piekconcentratie van het vrijgestelde geneesmiddel/MIC en zijn oppervlakte onder de concentratietijdscurve (AUC) van 0 tot 24 u/MIC bleken de meest voorspelbare FK-FD maatstaven te zijn voor de werkzaamheid van de fluoroquinolonen.

Resistentiemechanismen

Enkelvoudige mutaties in genen coderend voor DNA-gyrase of topo-isomerase IV leiden niet tot klinische resistentie maar veelvoudige mutaties resulteren over het algemeen wel in klinische resistentie tegen alle geneesmiddelen van dezelfde klasse. Ondoordringbaarheid en/of effluxpomp resistentiemechanismen van geneesmiddelen kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluoroquinolonen, afhankelijk van de fysicochemische eigenschappen van de verschillende geneesmiddelen van dezelfde klasse en de affiniteit voor transportsystemen voor elk geneesmiddel.

Kruisresistentie

Er werd kruisresistentie waargenomen tussen ofloxacin en andere fluorochinolonen. Gewoonlijk is er vanwege het unieke werkingsmechanisme geen kruisresistentie tussen fluorochinolonen en antibiotica van andere geneesmiddelklassen.

Breekpunten

De klinische MIC-breekpunten die gedefinieerd worden door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) om gevoelige van resistente ziekteverwekkers te scheiden zijn de volgende:

Ziekteverwekker	Gevoelig	Resistent
Behorend tot de familie van de <i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,25 mg/l

Gevoeligheid

De prevalentie van de verworven resistentie kan afhankelijk van plaats en tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient het advies van een expert te worden ingewonnen indien de lokale prevalentie van die aard is dat het nut van het antibioticum bij tenminste enkele soorten infecties twijfelachtig is. De informatie die hier wordt verstrekt geeft enkel bij benadering uitleg over specifieke species die waarschijnlijk gevoelig zijn voor ofloxacin.

Vaak voorkomende gevoelige species
<i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aërobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</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>Salmonella enterica</i> (enkel ziekteverwekkers die enteritis)

veroorzaken)
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [§]
Andere micro-organismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^{o§}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{o§}
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{o§}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{o§}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{o§}
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aërobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{s+}
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [§]
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Campylobacter jejuni</i> [§]
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> ^{&}
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [§]

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [§]
Inherent resistente organismen
<i>Anaërobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>

De vermelde categorieën zijn bijna uitsluitend gebaseerd op data verkregen voor ciprofloxacin en levofloxacin.

° Op het tijdstip van publicatie waren er geen recente data over de resistentieprevalentie beschikbaar. De soort wordt als gevoelig beschouwd zoals uitgelegd in de publicaties, tekstboeken en behandelingsrichtlijnen.

[§] De soort vertoont natuurlijke tussentijdse gevoeligheid.

⁺ Een hoge resistentiegraad (> 50%) werd waargenomen in tenminste één gebied.

[#] De resistentiegraad is $\geq 10\%$ voor isolaten verkregen van intensive care patiënten.

[&] De resistentiegraad is $< 10\%$ voor isolaten die ongecompliceerde cystitis veroorzaken, anderzijds $\geq 10\%$.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening aan nuchtere proefpersonen wordt ofloxacin snel en bijna volledig geresorbeerd. De maximale serumconcentratie na een enkele orale dosis van 200 mg bedraagt gemiddeld 2,6 µg/ml en wordt binnen een uur bereikt. De serum-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 5,7 tot 7,0 uur en is dosisafhankelijk. Het schijnbare verdelingsvolume is 120 liter. Na meerdere toedieningen neemt de serumconcentratie niet wezenlijk toe (cumulatiefactor bij een tweemaal daagse dosis: 1,5).

De plasmaproteïnebinding bedraagt ca. 25%. Ofloxacin wordt tot minder dan 5% gebiotransformeerd. De beide hoofdmetabolieten die in de urine zijn gevonden, zijn N-desmethyl-ofloxacin en ofloxacin-N-oxide. De uitscheiding vindt overwegend via de nieren plaats. 80 tot 90% van de dosis wordt als onveranderde substantie in de urine teruggevonden. In de gal wordt ofloxacin in geconjugeerde vorm gevonden. De farmacokinetiek van ofloxacin na intraveneuze infusie lijkt erg op de farmacokinetiek na orale toediening. Bij personen met nierinsufficiëntie is de serumhalfwaardetijd verlengd; totale en renale klaring nemen in overeenstemming met de creatinineklaring af.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten in conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, herhaalde dosistoxiciteit, reproductietoxiciteit, werden enkel waargenomen bij blootstellingen die de maximale menselijke blootstelling voldoende overschrijden zodat hun klinische relevantie beperkt is. Gewrichtstoxiciteit werd vastgesteld bij blootstelling in het menselijke therapeutische bereik bij jonge ratten en honden. Mutageniciteitsstudies gaven geen aanwijzingen voor mutageniciteit van ofloxacin. Zoals sommige andere chinolonen is ofloxacin echter fototoxisch bij dieren in geval van blootstellingen in het menselijke therapeutische bereik. De mogelijke fototoxiciteit, fotomutageniciteit en fotocarcinogeniciteit van ofloxacin is vergelijkbaar met andere gyrase-inhibitoren.

Ofloxacin vertoont een neurotoxisch potentieel en veroorzaakt omkeerbare testiculaire veranderingen bij hoge doses.

Er zijn geen aanwijzingen voor cataractogene of co-cataractogene effecten na blootstelling aan ofloxacin.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hydroxypropylcellulose
Polysorbaat 80
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylmethylcellulose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al-blisterverpakking met 5, 7, 10, 14, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen specifieke vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE250993

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

05/05/2003

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022

Datum van herziening van de tekst: 01/2022