

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofloxacin Mylan 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'ofloxacin.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient aussi 96,00 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe, en forme de capsule, portant les inscriptions « OF » barre de cassure « 200 » sur une face et « G » sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les indications suivantes sont réservées aux adultes.

L'ofloxacin convient au traitement des infections bactériennes suivantes, quand elles sont dues à des pathogènes sensibles à l'ofloxacin (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pyélonéphrite aiguë et infections compliquées des voies urinaires ;
- Urétrite et cervicite non gonococciques ;
- Urétrite et cervicite gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible.

Dans les indications suivantes, l'ofloxacin doit être utilisée uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés :

- Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite ;
- Pneumonie communautaire ;
- Cystite non compliquée ;
- Urétrite.

Il convient de consulter les lignes directrices officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de l'ofloxacine est déterminée par le type et la sévérité de l'infection. La marge posologique pour les adultes est comprise entre 200 mg et 800 mg par jour.

Une dose allant jusqu'à 400 mg peut être administrée en une prise, de préférence le matin. Généralement, les doses individuelles seront administrées à des intervalles approximativement identiques.

Dans des cas individuels, il peut être nécessaire d'augmenter la dose, jusqu'à une posologie totale maximale de 800 mg par jour, administrée en deux fois 400 mg à des intervalles approximativement identiques. Ceci peut être approprié en cas d'infections dues à des pathogènes connus pour présenter une sensibilité réduite ou variable vis-à-vis de l'ofloxacine, en cas d'infections sévères et/ou compliquées (par ex. des voies respiratoires ou urinaires) ou si le patient ne répond pas correctement.

Les doses suivantes sont recommandées:

Indications	Doses uniques et quotidiennes
Urétrite et cervicite gonococciques dues à une souche de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensible	400 mg
Cystite non compliquée	200 mg-400 mg par jour
Pyélonéphrite aiguë et infections compliquées des voies urinaires	400 mg par jour, augmenter si nécessaire à 400 mg deux fois par jour
Pneumonie communautaire Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite	400 mg par jour, augmenter si nécessaire à 400 mg deux fois par jour
Urétrite et cervicite non gonococciques	400 mg par jour

Une dose unique de 400 mg d'ofloxacine suffit pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible.

Populations particulières de patients

Altérations de la fonction rénale

Après une dose initiale normale, la posologie sera réduite chez des patients présentant des altérations de la fonction rénale, déterminées sur base de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie.

Clairance de la créatinine	Créatinine plasmatique	Dose de maintien*
20 à 50 ml/min*	1,5 à 5 mg/dl	100 mg à 200 mg d'ofloxacine par jour
< 20 ml/min**	> 5 mg/dl	100 mg d'ofloxacine par jour

* Conformément à l'indication ou à l'intervalle entre les doses

** Les concentrations sériques d'ofloxacine doivent être surveillées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et chez les patients sous dialyse.

Les patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale doivent recevoir 100 mg d'ofloxacin par jour.

Lorsqu'il n'est pas possible de mesurer la clairance de la créatinine, celle-ci peut être estimée sur la base de la créatininémie au moyen de la formule de Cockcroft suivante s'appliquant aux adultes :

$$\begin{array}{l} \text{Hommes :} \quad \text{CICr (ml/min)} = \frac{\text{poids(kg)} \times (140 - \text{\AA}ge \text{ en ann\AA}es)}{72 \times \text{cr\AA}atinin\AA{e}mie \text{ (mg/dl)}} \\ \text{ou} \\ \quad \quad \quad \text{CICr (ml/min)} = \frac{\text{poids(kg)} \times (140 - \text{\AA}ge \text{ en ann\AA}es)}{0,814 \times \text{cr\AA}atinin\AA{e}mie \text{ (\AA}mol/l)} \\ \text{Femmes :} \quad \text{CICr (ml/min)} = 0,85 \times (\text{valeur ci-dessus}) \end{array}$$

Altérations de la fonction hépatique

L'excrétion de l'ofloxacin peut être réduite chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (par ex. cirrhose du foie avec ascites). Dans ce cas, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 400 mg d'ofloxacin par jour en raison d'une possible réduction de l'élimination.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés, excepté si l'état de la fonction rénale ou hépatique le nécessite (voir rubrique 4.4 « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique

L'ofloxacin n'est pas indiquée chez des enfants ou adolescents en phase de croissance. (voir rubrique 4.3).

Durée du traitement

La durée du traitement ne doit pas dépasser 2 mois.

Une dose quotidienne maximale de 400 mg d'ofloxacin peut être administrée en une fois. Dans ce cas, il est préférable d'administrer l'ofloxacin le matin.

Les doses quotidiennes supérieures à 400 mg doivent être réparties en deux doses distinctes, en respectant toujours à peu près le même intervalle posologique.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés d'Ofloxacin Mylan doivent être avalés tels quels avec une quantité suffisante de liquide, avant ou pendant les repas. Ils ne doivent pas être pris dans les deux heures suivant la prise d'antiacides minéraux, de sucralfate ou de préparations d'ions métalliques (aluminium, fer, magnésium ou zinc) ou la prise de comprimés à croquer ou tamponnés de didanosine (pour le VIH), car une réduction de l'absorption d'ofloxacin peut se produire (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

L'utilisation de l'ofloxacin est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres antibiotiques du groupe des fluoroquinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou une affection préexistante du système nerveux central associée à un abaissement du seuil de convulsions ;
- Chez les patients qui présentent un antécédent d'affection tendineuse liée à l'administration d'une fluoroquinolone ;
- Chez les enfants ou adolescents en phase de croissance et chez les femmes enceintes ou qui allaitent, étant donné que des études sur animaux ne peuvent exclure totalement le risque de lésions du cartilage de conjugaison chez le sujet en phase de croissance ;
- Chez les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, étant donné qu'ils peuvent être enclins aux réactions hémolytiques s'ils sont traités par des antibiotiques du groupe des quinolones.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'ofloxacin doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par ofloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

L'ofloxacin n'est pas le médicament de premier choix dans la pneumonie provoquée par *Streptococcus pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*.

***S. aureus* résistants à la méthicilline**

Les *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) sont très probablement co-résistants aux fluoroquinolones, y compris à l'ofloxacin. Dès lors, l'ofloxacin n'est pas recommandée pour le traitement d'infections connues pour ou suspectées d'être à SARM, sauf si les résultats de laboratoire confirment la sensibilité du micro-organisme à l'ofloxacin (et que les agents antibactériens habituellement recommandés pour le traitement des infections à SARM sont jugés inappropriés).

Résistance aux fluoroquinolones d'*E. coli*

L'agent pathogène le plus souvent impliqué dans les infections urinaires – varie d'un pays à l'autre de l'Union européenne. Les prescripteurs tiendront compte de la prévalence locale d'une résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones.

***Streptococcus pneumoniae*, streptocoques β -hémolytiques et mycoplasmes**

L'ofloxacin n'est pas le médicament de premier choix pour la pneumonie à pneumocoques ou mycoplasmes ou pour l'infection à streptocoques β -hémolytiques.

Infections à *Neisseria gonorrhoeae*

En raison de la résistance accrue à *N. gonorrhoeae*, l'ofloxacin ne doit pas être utilisée en traitement empirique en cas de suspicion d'infection gonococcique, sauf si le pathogène a été identifié et confirmé comme étant sensible à l'ofloxacin. En l'absence d'amélioration clinique après 3 jours de traitement, il convient de reconsidérer le choix du traitement.

Hypersensibilité et réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité et de réactions allergiques ont été signalés après la première administration d'une fluoroquinolone. Une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde peut évoluer vers un état de choc potentiellement fatal, même après la première administration. Face à une telle réaction, le traitement par ofloxacin sera interrompu et une prise en charge appropriée (p. ex. traitement du choc) sera mise en place.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents systèmes d'organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par ofloxacin doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Anévrisme et dissection aortiques, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Réactions bulleuses sévères

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères, comme un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, ont été signalés avec l'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être invités à prendre immédiatement contact avec leur médecin avant de

poursuivre le traitement s'ils développent une réaction cutanée et/ou muqueuse.

Affections provoquées par Clostridioïdes difficile

La diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, survenant pendant ou après le traitement par l'ofloxacin (y compris plusieurs semaines après le traitement), peut indiquer une diarrhée associée à *Clostridioïdes difficile* (DACD). La DACD peut être d'intensité légère à potentiellement fatale, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important de tenir compte de ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par ofloxacin. Si on suspecte une colite pseudomembraneuse, le traitement sera interrompu immédiatement.

Une antibiothérapie spécifique appropriée doit être instaurée sans délai (p. ex. vancomycine per os, téicoplanine per os ou métronidazole). Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués dans ce cas.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et induire des crises convulsives. L'ofloxacin est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'épilepsie ou ayant une prédisposition connue aux convulsions (voir rubrique 4.3) et, comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacin doit être utilisée avec extrême prudence chez les patients prédisposés aux convulsions.

Les patients ayant une prédisposition connue aux convulsions peuvent inclure des patients souffrant de lésions préexistantes au niveau du système nerveux central, des patients sous traitement concomitant par le fenbufène et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) similaires, ou des patients prenant des médicaments qui abaissent le seuil de convulsions cérébrales, tels que la théophylline (voir rubrique 4.5 Interactions).

En cas de convulsions, le traitement par ofloxacin sera interrompu (voir rubrique 4.5).

Tendinite et rupture des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement, mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. Chez les patients âgés, la dose journalière doit être adaptée sur la base de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Il est dès lors nécessaire de surveiller étroitement ces patients quand on leur prescrit de l'ofloxacin.

Tous les patients doivent être invités à consulter leur médecin s'ils développent des symptômes de tendinite. Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par ofloxacin doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Insuffisants rénaux

Etant donné que l'ofloxacin est principalement éliminée par les reins, la dose doit être ajustée chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Patients qui présentent un antécédent de trouble psychotique

Des réactions psychotiques ont été signalées chez certains patients sous fluoroquinolones. Dans certains cas, elles ont évolué en pensées suicidaires ou en comportements autodestructeurs, y compris les tentatives de suicide, parfois après une dose unique d'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Si un patient présente de telles réactions, le traitement par ofloxacin sera interrompu et des mesures appropriées seront mises en place.

L'ofloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients qui ont un antécédent de trouble psychotique ou qui souffrent d'une affection psychiatrique.

Insuffisants hépatiques

L'ofloxacin sera utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques, car une atteinte hépatique peut survenir. Des cas (inclus cas fatals) d'hépatite fulminante susceptible d'induire une insuffisance hépatique ont été signalés sous fluoroquinolones. Les patients doivent recevoir pour instruction d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin s'ils observent les signes et symptômes d'une maladie du foie tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou une sensibilité de l'abdomen à la palpation (voir rubrique 4.8).

Patients qui reçoivent des antagonistes de la vitamine K

Vu le risque possible d'élévation des paramètres de coagulation (PT/RNI) et/ou de saignement chez les patients traités à la fois par une fluoroquinolone, y compris l'ofloxacin, et un antagoniste de la vitamine K (p. ex. la warfarine), ces paramètres doivent être surveillés attentivement en cas d'administration d'une telle association (voir rubrique 4.5).

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, exercent une activité curarisante et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie grave. De graves effets indésirables signalés après la mise sur le marché, incluant le décès et la nécessité de mettre en place une assistance respiratoire, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez des patients atteints de myasthénie grave. L'utilisation d'ofloxacin est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave.

Surinfection

Comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques, l'utilisation (surtout si elle est prolongée) d'ofloxacin peut induire la prolifération d'organismes résistants, en particulier les entérocoques, les souches résistantes de certains organismes ou les *Candida*. Il est essentiel de procéder à une évaluation régulière de l'état du patient et des tests de sensibilité *in vitro* réguliers peuvent s'avérer utiles. Les mesures appropriées seront prises dans le cas où une infection secondaire apparaîtrait en cours de traitement.

Prévention de la photosensibilisation

Des cas de photosensibilisation ont été signalés avec l'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Il est conseillé aux patients de ne pas s'exposer inutilement aux rayons intenses du soleil, ni aux rayons UV artificiels (par ex. lampe à bronzer ou solarium) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 48 heures après l'arrêt du traitement en vue de prévenir toute photosensibilisation.

Allongement de l'intervalle QT

De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés chez des patients sous fluoroquinolones.

La prudence s'impose en cas d'utilisation des fluoroquinolones, dont l'ofloxacin, chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de prolongation de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Dès lors, la prudence est de mise lors de l'utilisation de fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, dans ces populations ;
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie) ;
- un syndrome du QT long congénital ;
- l'utilisation concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques des Classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) ;
- une cardiopathie (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie).

(Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des cas de perturbations de la glycémie, qu'il s'agisse d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, ont été signalés (voir rubrique 4.8), généralement chez des patients diabétiques recevant concomitamment un hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou de l'insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été signalés. Chez ces patients diabétiques, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par ofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Les patients qui présentent un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate-déshydrogénase peuvent présenter une prédisposition aux réactions hémolytiques s'ils reçoivent des quinolones. Si l'ofloxacine doit être utilisée chez ces patients, l'apparition potentielle d'une hémolyse sera donc surveillée.

Interférence avec les tests de laboratoire

Chez les patients traités par ofloxacine, la détection d'opiacés ou de porphyrines dans les urines peut donner des résultats faux-positifs. Il peut être nécessaire de confirmer un dépistage positif aux opiacés ou aux porphyrines par une méthode plus spécifique.

Troubles visuels

En cas d'apparition de troubles visuels ou d'effets sur les yeux, un ophtalmologiste sera consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Excipient à effet notoire

Ofloxacine Mylan contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ofloxacine Mylan contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Antiacides, sucralfate, cations métalliques

L'administration simultanée d'antiacides contenant du magnésium/aluminium, de sucralfate, de préparations de zinc ou de fer et de comprimés à mâcher/tamponnés de didanosine peut réduire l'absorption de l'ofloxacin. Dès lors, l'ofloxacin sera prise 2 heures avant de telles préparations.

Théophylline, fenbutène ou anti-inflammatoires non-stéroïdiens similaires

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise au jour par une étude clinique entre l'ofloxacin et la théophylline. Cependant, un abaissement marqué du seuil convulsif peut se produire lors de l'administration concomitante de quinolones et de théophylline, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents abaissant le seuil convulsif.

En cas de crises convulsives, le traitement par ofloxacin doit être interrompu.

Probénécide, cimétidine, furosémide et méthotrexate

Le probénécide diminuait la clairance totale de l'ofloxacin de 24 % et augmentait son AUC de 16 %. Le mécanisme envisagé est une compétition ou une inhibition sur le transport actif au niveau de l'excrétion tubulaire rénale. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'ofloxacin et de médicaments affectant la sécrétion tubulaire rénale, comme le probénécide, la cimétidine, le furosémide et le méthotrexate.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme les autres fluoroquinolones, l'ofloxacin sera utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques des Classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides et antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Antagonistes de la vitamine K

Une élévation des valeurs aux tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignement, pouvant être sévère, a été signalée chez des patients traités simultanément par ofloxacin et un antagoniste de la vitamine K (p. ex. la warfarine). Par conséquent, les paramètres de coagulation seront surveillés attentivement chez les patients qui reçoivent des antagonistes de la vitamine K, vu le risque de renforcement des effets des dérivés coumariniques (voir rubrique 4.4).

Glibenclamide

L'ofloxacin peut causer une légère augmentation des taux plasmatiques de glibenclamide en cas d'administration concomitante. Dès lors, il est conseillé de suivre particulièrement étroitement les patients traités simultanément par ofloxacin et glibenclamide. Etant donné que l'hypoglycémie en est l'effet secondaire le plus probable, un suivi attentif de la glycémie est recommandé dans de tels cas.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base d'un nombre limité de données humaines, l'utilisation de fluoroquinolones pendant le premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformations majeures ni d'autres effets néfastes sur l'évolution de la grossesse. Des études sur animaux ont montré des lésions du cartilage articulaire chez des animaux immatures, mais pas d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'ofloxacin ne doit pas être utilisée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'ofloxacin est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. Vu le risque d'arthropathie et d'autres effets toxiques graves chez les enfants nourris au sein, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par ofloxacin (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des cas d'assoupissement/somnolence, d'altération des aptitudes, de vertiges/étourdissement et de troubles visuels, susceptibles d'altérer les capacités de concentration et de réaction du patient et dès lors susceptibles de constituer un risque dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes (p. ex. conduite d'une voiture ou utilisation d'une machine), ayant été rapportés occasionnellement, les patients devront connaître leurs réactions à l'ofloxacine avant de conduire ou d'utiliser des machines. Ces effets peuvent être potentialisés par l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les informations ci-dessous reposent sur les données des études cliniques et la large expérience acquise depuis la mise sur le marché.

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Infections et infestations	Infection fongique Résistance des agents pathogènes			
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie Anémie hémolytique Leucopénie Éosinophilie Thrombocytopénie	Agranulocytose Insuffisance médullaire Pancytopénie
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique* Réaction anaphylactoïde* Angio-œdème*	Choc anaphylactique* Choc anaphylactoïde*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie		Hypoglycémie chez les diabétiques prenant des hypoglycémifiants (voir rubrique 4.4) Hyperglycémie Coma hypoglycémique
Affections psychiatriques**	Agitation Troubles du sommeil Insomnie	Trouble psychotique (p. ex. hallucination) Anxiété Etat de confusion Cauchemars Dépression Délire		Trouble psychotique et dépression accompagnés de comportements auto-destructeurs, y compris idées suicidaires ou tentatives de suicide (voir rubrique 4.4) Nervosité

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections du système nerveux**	Étourdissement Céphalée	Somnolence Paresthésie Dysgueusie Parosmie	Neuropathie sensorielle périphérique* Neuropathie sensitivo-motrice périphérique* Convulsion* Symptômes extrapyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire	Tremblements Dyskinésie Agueusie Syncope Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri)
Affections oculaires**	Irritation oculaire	Trouble visuel		Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe**	Vertige		Acouphène Perte d'audition	Déficiences auditives
Affections cardiaques***		Tachycardie		Arythmies ventriculaires et torsades de pointes (signalées principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT) Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9)
Affections vasculaires***		Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Rhinopharyngite	Dyspnée Bronchospasme		Pneumopathie allergique Dyspnée sévère
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée Nausées Vomissements	Entérocolite, parfois hémorragique	Colite pseudo-membraneuse*	Dyspepsie Flatulences Constipation Pancréatite

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections hépatobiliaires		<p>Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatase alcaline)</p> <p>Elévation de la bilirubine sanguine</p>	Ictère cholestatique	<p>Hépatite, potentiellement sévère*</p> <p>Des lésions hépatiques sévères, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë parfois fatale, ont été signalées avec l'ofloxacine, principalement chez des patients qui avaient des troubles hépatiques sous-jacents (voir rubrique 4.4).</p>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit Éruption cutanée	<p>Urticaire</p> <p>Bouffées de chaleur</p> <p>Hyperhidrose</p> <p>Eruption pustuleuse</p>	<p>Erythème polymorphe</p> <p>Syndrome de Lyell</p> <p>Réaction de photosensibilisation*</p> <p>Toxidermie</p> <p>Purpura vasculaire</p> <p>Vascularite, susceptible d'entraîner exceptionnellement une nécrose cutanée</p>	<p>Syndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</p> <p>Toxidermie</p> <p>Stomatite</p> <p>Dermatite exfoliative</p>

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques**		Tendinite	Arthralgie Myalgie Rupture tendineuse (p. ex. du tendon d'Achille), qui peut survenir dans les 48 heures qui suivent le début du traitement et être bilatérale.	Rhabdomyolyse et/ou myopathie Faiblesse musculaire Déchirure musculaire Rupture musculaire Rupture ligamentaire Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Elévation de la créatinine sérique	Insuffisance rénale aiguë	Néphrite interstitielle aiguë
Affections congénitales, familiales et génétiques				Crises de porphyrie chez les patients atteints de cette affection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration**				Asthénie Pyrexie Douleur (y compris dans le dos, la poitrine et les extrémités)

* données recueillies depuis la mise sur le marché

** De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

*** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes les plus importants auxquels on peut s'attendre après un surdosage aigu sont des symptômes du SNC tels que confusion, vertiges, altération de la conscience et crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT, ainsi que des réactions gastro-intestinales, telles que nausées et érosions muqueuses.

Divers effets sur le SNC, incluant un état confusionnel, des convulsions, des hallucinations et des tremblements, ont été observés après la mise sur le marché.

Prise en charge

Les mesures pour éliminer l'ofloxacin non résorbée, p. ex. lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate de sodium, si possible au cours des 30 premières minutes, sont recommandées; les antiacides sont recommandés afin de protéger la muqueuse gastrique.

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique. Un contrôle de l'ECG sera mis en place du fait du risque de prolongation de l'intervalle QT. L'utilisation d'antiacides peut être envisagée pour protéger la muqueuse gastrique. Une fraction d'ofloxacin peut être éliminée de l'organisme par hémodialyse. La dialyse péritonéale et la DPCA ne sont pas des méthodes efficaces pour éliminer l'ofloxacin de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

L'élimination de l'ofloxacin peut être augmentée par diurèse forcée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens de la classe des quinolones, fluoroquinolones. Code ATC: J01 MA 01

Mécanisme d'action

L'ofloxacin inhibe la réplication de l'ADN bactérien en inhibant les topoisomérases bactériennes, en particulier l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Elle est active après administration orale.

Aux doses thérapeutiques, l'ofloxacin est dénuée d'effets pharmacologiques sur les systèmes nerveux volontaire ou autonome.

Les recommandations du NCCLS pour les CMI critiques sont les suivantes :
S ≤ 2 mg/l et R ≥ 8 mg/l

Sensibilité intermédiaire à 4 mg/l

Haemophilus influenzae et *Neisseria gonorrhoea* constituent des exceptions, avec des concentrations critiques à $S \leq 0,25$ mg/l et $R \geq 1$ mg/l

Les recommandations générales de la BSAC sont $S \leq 2$ mg/l et $R \geq 4$ mg/l

Selon la norme DIN 58 940, les limites suivantes s'appliquent à l'ofloxaciné :
 $S \leq 1$ mg/l, I = 2 mg/l, $R \geq 4$ mg/l.

La prévalence de résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour des souches sélectionnées et il est souhaitable de disposer des informations locales sur les résistances, en particulier dans le traitement d'infections sévères. Ces informations ne donnent qu'une idée approximative des probabilités que les micro-organismes soient sensibles ou non à l'ofloxaciné.

Seuls les agents pathogènes pertinents pour les indications sont mentionnés.

	Valeurs européennes de la résistance bactérienne acquise à l'ofloxaciné
Normalement sensibles	
Micro-organismes aérobies à Gram positif	
<i>S. aureus</i> – sensible à la méthicilline	0,3-12,6%
<i>S. pyogenes</i>	2-5%
Micro-organismes aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,3-7,3%
<i>Citrobacter</i> spp.	3-15%
<i>Enterobacter</i> spp.	2-13%
<i>E. coli</i>	1-8%
<i>H. influenzae</i>	1%
<i>Klebsiella</i> spp.	1-10%
<i>Moraxella</i> spp.	0-0,2%
<i>Morganella morganii</i>	0-6,9%
<i>N. gonorrhoeae</i>	25%
<i>Proteus</i> spp.	1-15%
<i>Serratia marcescens</i>	2-2,4%
Autres	
<i>Chlamydia</i> spp.	
<i>L. pneumophila</i>	
À sensibilité intermédiaire	
Micro-organismes aérobies à Gram positif	
<i>S. pneumoniae</i>	70%
<i>Providentia</i>	17,1%
Micro-organismes aérobies à Gram négatif	
<i>E. faecalis</i>	50%
<i>P. aeruginosa</i>	20-30%
<i>Serratia</i> spp.	20-40%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5,1-11%
Autres	
<i>Mycoplasma</i> spp.	0-5,3%

<i>Ureaplasma</i> spp.	0-2,1%
Résistants	
Bactéries anaérobies	
<i>S. aureus</i> – résistant à la méthicilline-	69,2-85,7%
<i>T. pallidum</i>	

Résistance

Le principal mécanisme de résistance bactérienne à l'ofloxacine implique une ou plusieurs mutations dans les enzymes cibles, qui confèrent généralement la résistance à d'autres substances actives de la classe. Les pompes à efflux et les mécanismes de résistance par imperméabilité ont également été décrits et peuvent conférer une résistance variable aux substances actives dans d'autres classes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'administration de doses orales à des volontaires à jeun a été suivie par une absorption rapide et quasi complète de l'ofloxacine. Le pic plasmatique après une seule dose orale de 200 mg, s'est élevé en moyenne à 2,6 µg/ml et a été atteint en l'espace d'une heure. La demi-vie d'élimination plasmatique était comprise entre 5,7 et 7 heures et n'était pas liée à la dose.

Distribution

Le volume apparent de répartition était de 120 litres. La concentration plasmatique n'a pas augmenté de manière significative avec des doses répétées (facteur d'accumulation d'une dose biquotidienne : 1,5). La liaison aux protéines plasmatiques était d'environ 25%.

Biotransformation

La biotransformation de l'ofloxacine était inférieure à 5%. Les deux principaux métabolites trouvés dans l'urine étaient la N-desméthylfloxacinine et l'ofloxacine N-oxyde.

Élimination

L'excrétion s'effectue principalement par voie rénale. Entre 80 et 90% de la dose ont été récupérés de l'urine sous forme inchangée.

L'ofloxacine était présente dans la bile sous forme glucuronoconjuguée. La pharmacocinétique de l'ofloxacine après une perfusion intraveineuse, était très similaire à celle après prise orale. La demi-vie plasmatique est prolongée chez les insuffisants rénaux ; la clairance totale et rénale diminue en fonction de la clairance de la créatine. En cas d'insuffisance rénale, il faut réduire la dose.

On n'a observé aucune interaction cliniquement pertinente avec la nourriture et aucune interaction n'a été révélée entre l'ofloxacine et la théophylline.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets précliniques dans des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité aiguë, toxicité de doses répétées, études reproductives n'ont été observés qu'à des taux suffisamment excessifs par rapport au taux humain maximal, indiquant la faible pertinence pour l'utilisation clinique. La toxicité articulaire a été observée à des taux situés dans l'intervalle thérapeutique humain, chez de jeunes rats et chiens. L'ofloxacine possède un potentiel neurotoxique et provoque des altérations testiculaires réversibles aux doses élevées.

Des études de mutagénicité n'ont pas montré de preuve de mutagénicité de l'ofloxacine.

Cependant, comme certaines autres quinolones, l'ofloxacin est phototoxique chez des animaux, à des taux situés dans la marge thérapeutique humaine. Le potentiel phototoxique, photomutagène et photocarcinogène de l'ofloxacin est similaire à celui des autres inhibiteurs de la gyrase.

Les données précliniques provenant d'études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains, le potentiel carcinogène n'a pas été étudié.

Toxicité reproductive

L'ofloxacin n'a pas d'effet sur la fertilité, le développement péri- ou postnatal, et les doses thérapeutiques n'ont entraîné chez l'animal aucun effet tératogène ou embryotoxique quelconque. L'ofloxacin traverse le placenta et les taux retrouvés dans le liquide amniotique correspondent à environ 30% des concentrations maximales mesurées dans le sérum maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon de maïs

Lactose

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose de sodium

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium PVC/PVDC et flacons en polypropylène à fermeture de sécurité en polyéthylène (éventuellement avec élément de remplissage en polyéthylène).

Disponible dans les conditionnements suivants :

3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 50, 100, 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan bvba/sprl
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :

Ofloxacin Mylan 200 mg comprimés pelliculés : BE240125 (plaquette)

Ofloxacin Mylan 200 mg comprimés pelliculés : BE240134 (flacon)

Luxembourg :

Ofloxacin Mylan 200 mg comprimés pelliculés : 2002100037

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30/09/2002

Date de dernier renouvellement : 12/12/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2022

Date d'approbation : 04/2022