

2. Product information

2. a. The Summary of Product Characteristics (SPC)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OFLOZOLE (comprimés d'ofloxacin et d'ornidazole)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.

Chaque comprimé pelliculé contient :

Ofloxacin BP 200 mg

Ornidazole 500 mg

Excipients q.s.

Colorant : Dioxyde de titane

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OFLOZOLE (comprimés d'ofloxacin et d'ornidazole) est indiqué pour le traitement empirique des infections mixtes aérobie-anaérobies fréquemment observées dans la pratique clinique, par exemple les infections intra-abdominales, les infections gynécologiques et pelviennes, les ulcères du pied, en particulier chez les diabétiques, les abcès pulmonaires, les infections chez les patients immunodéprimés, etc.

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose habituelle pour un adulte est d'un comprimé d'**OFLOZOLE** (comprimés d'ofloxacin et d'ornidazole) deux fois par jour. Les doses peuvent être augmentées en cas d'infections graves. La durée du traitement dépend du type et de la gravité de l'infection. Ces recommandations s'appliquent aux patients ayant une fonction rénale normale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine > 50 ml/min).

Adultes : 1 comprimé deux fois par jour pendant 5 à 10 jours.

Mode d'administration:

Pour administration orale uniquement

4.3. Contre-indications

L'ofloxacin ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux 4-quinolones antibactériens ou à l'un des excipients du comprimé.

- ☐ L'ofloxacin ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents de tendinite.
- ☐ L'ofloxacin, comme les autres 4-quinolones, est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou dont le seuil de crise est abaissé.

L'ofloxacin est contre-indiquée chez les enfants ou les adolescents en croissance, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, car les expériences sur les animaux n'excluent pas entièrement le risque de lésion du cartilage des articulations chez le sujet en croissance.

- ☐ Les patients présentant des défauts réels de l'activité de déshydrogénase du glucose-6-phosphate peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des agents antibactériens quinolones.

- ☐ Patients présentant une hypersensibilité connue à l'ornidazole ou à l'un des composants de cette formulation ou une maladie rénale active ou une cirrhose hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les *S. aureus* résistants à la méthicilline sont très susceptibles de posséder une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin. Par conséquent, l'ofloxacin n'est pas recommandée pour le traitement des infections à SARM connues ou suspectées, à moins que les résultats de laboratoire n'aient confirmé la sensibilité de l'organisme à l'ofloxacin (et les agents antibactériens généralement recommandés pour le traitement des infections à SARM sont considérés comme inappropriés).

Infection à *Escherichia coli*

La résistance aux fluoroquinolones d'*E. coli* – le pathogène le plus courant impliqué dans les infections des voies urinaires

– varie dans l'Union européenne. Il est conseillé aux prescripteurs de prendre en compte la prévalence locale de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones. L'ofloxacin n'est pas le médicament de premier choix pour la pneumonie causée par les pneumocoques ou les mycoplasmes ou l'infection causée par les streptocoques β -hémolytiques.

Infections à *Neisseria gonorrhoeae*

En raison de l'augmentation de la résistance à *N. gonorrhoeae*, l'ofloxacin ne doit pas être utilisée comme option de traitement empirique en cas d'infection gonococcique suspectée (infection gonococcique urétrale, maladie inflammatoire pelvienne et épididymo-orchite), à moins que l'agent pathogène n'ait été identifié et confirmé comme étant sensible à l'ofloxacin. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, le traitement doit être reconsidéré.

Maladie inflammatoire pelvienne

Pour la maladie inflammatoire pelvienne, l'ofloxacin ne doit être envisagée qu'en association avec une couverture anaérobie.

Hypersensibilité et réactions allergiques

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Une hypersensibilité et des réactions allergiques ont été signalées pour les fluoroquinolones après la première administration.

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent évoluer vers un choc mettant en jeu le pronostic vital, même après la première administration. Dans ces cas, l'ofloxacin doit être interrompue et un traitement approprié (par exemple, un traitement pour le choc) doit être instauré.

Réactions bulleuses sévères

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec l'ofloxacin. Il convient de conseiller aux patients de contacter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement en cas de réactions cutanées et/ou muqueuses.

Maladie associée à Clostridium difficile

La diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par l'ofloxacin (y compris plusieurs semaines après le traitement), peut être symptomatique d'une colite pseudomembraneuse (DACD).

La gravité de la DACD peut varier de légère à potentiellement mortelle, la forme la plus grave étant la colite pseudomembraneuse. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par l'ofloxacin. Si une colite pseudomembraneuse est suspectée, l'ofloxacin doit être arrêtée immédiatement.

Un traitement antibiotique spécifique approprié doit être instauré sans délai (par exemple vancomycine orale, téicoplanine orale ou métronidazole). Les produits inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux crises convulsives

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des crises. L'ofloxacin est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et, comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacin doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives.

Ces patients peuvent être des patients présentant des lésions préexistantes du système nerveux central, un traitement concomitant par du fenbufène et des anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires ou par des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène cérébral, comme la théophylline.

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

Tendinite

Les tendinites, rarement observées avec les quinolones, peuvent occasionnellement entraîner une rupture impliquant notamment le tendon d'Achille.

Des tendinites et des ruptures tendineuses, parfois bilatérales, peuvent survenir dans les 48 heures suivant le début du traitement par ofloxacin et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture tendineuse est augmenté chez les patients de plus de 60 ans et chez les patients sous corticoïdes. De plus, les patients transplantés présentant un risque accru de tendinite, la prudence est recommandée lors de l'utilisation des fluoroquinolones dans cette population. La dose quotidienne doit être ajustée

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



chez les patients âgés en fonction de la clairance de la créatinine. Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si de l'ofloxacin leur est prescrite. Tous les patients doivent consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes de tendinite. Si une tendinite est suspectée, le traitement par ofloxacin doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié (par exemple une immobilisation) doit être instauré pour le tendon affecté.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'ofloxacin étant principalement excrétée par les reins, la dose d'ofloxacin doit être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Allongement de l'intervalle QT

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

La prudence est de mise lors de l'utilisation de fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, tels que :

- Syndrome du QT long congénital
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par ex. antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques)
- Déséquilibre électrolytique non corrigé (par ex. hypokaliémie, hypomagnésémie)
- Maladie cardiaque (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)
- Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'utilisation de fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, chez ces populations.

Patients ayant des antécédents de trouble psychotique

Des réactions psychotiques ont été signalées chez des patients recevant des fluoroquinolones. Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers des pensées suicidaires ou un comportement autodestructeur, y compris une tentative de suicide, parfois après une seule dose. Si un patient développe ces réactions, l'ofloxacin doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être mises en place.

L'ofloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble psychotique ou chez les patients atteints d'une maladie psychiatrique.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'ofloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car des lésions hépatiques peuvent survenir.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique (y compris des cas mortels) ont été signalés

avec les fluoroquinolones. Il convient de conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et symptômes de maladie hépatique apparaissent, tels qu'une anorexie, une jaunisse, des urines foncées, un prurit ou une sensibilité abdominale.

Patients traités par des antagonistes de la vitamine K

En raison d'une augmentation possible des tests de coagulation (TP/INR) et/ou des saignements chez les patients traités par des fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, en association avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple la warfarine), les tests de

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie grave. Effets indésirables graves post-commercialisation, y compris décès et la nécessité d'une assistance respiratoire ont été associées à l'utilisation de fluoroquinolones chez les patients atteints de myasthénie grave. L'ofloxacin n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthenia grave.

Prévention de la photosensibilisation

Une photosensibilisation a été rapportée avec l'ofloxacin. Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une forte lumière solaire ou à des rayons UV artificiels (par ex. lampe solaire, solarium), pendant le traitement et pendant 48 heures après l'arrêt du traitement afin d'éviter la photosensibilisation.

Surinfection

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacin, surtout si elle est prolongée, peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique sensitive ou sensorimotrice a été rapportée chez des patients recevant des fluoroquinolones, y compris l'ofloxacin, dont l'apparition peut être rapide. L'ofloxacin doit être interrompue si le patient présente des symptômes de neuropathie afin d'éviter le développement d'une maladie irréversible.

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, y compris une hyperglycémie et une hypoglycémie ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple, le glibenclamide) ou par l'insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez ces patients diabétiques, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée.

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase

Les patients présentant un déficit latent ou diagnostiqué en glucose-6-phosphate-déshydrogénase peuvent être prédisposés à des réactions hémolytiques s'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si l'ofloxacin doit être utilisée chez ces patients, l'apparition potentielle d'une hémolyse doit être surveillée.

Troubles de la vision

Si la vision devient altérée ou si des effets sur les yeux sont ressentis, un ophtalmologue doit être consulté immédiatement.

Interférence avec les tests de laboratoire

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Chez les patients traités par l'ofloxacine, la détermination des opiacés dans l'urine peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer les tests positifs aux opiacés par une méthode plus spécifique.

Très rarement, les patients traités par des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones ou des quinolones ont souffert d'effets secondaires durables et invalidants, touchant principalement les muscles, les tendons, les os et le système nerveux.

Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones et des quinolones ne doivent pas être utilisés

- ☐ Pour traiter des infections qui pourraient s'améliorer sans traitement ou qui ne sont pas graves (comme les infections de la gorge) ;
- ☐ Pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récurrentes des voies urinaires inférieures (infections urinaires qui ne s'étendent pas au-delà de la vessie) ;
- ☐ Pour traiter les patients qui ont déjà eu des effets secondaires graves avec un antibiotique de la famille des fluoroquinolones ou des quinolones ;
- ☐ Pour traiter les infections légères ou modérément graves, à moins que d'autres médicaments antibactériens généralement recommandés pour ces infections ne puissent pas être utilisés ;
- ☐ À utiliser avec prudence, en particulier chez les personnes âgées, les patients souffrant de problèmes rénaux, les patients ayant subi une transplantation d'organe ou ceux qui sont traités par un corticostéroïde systémique. Ces patients présentent un risque plus élevé de lésion tendineuse causée par les antibiotiques fluoroquinolones et quinolones.

Ornidazole

Des analyses de laboratoire régulières et un contrôle clinique sont indiqués en cas d'utilisation de doses élevées d'Ornidazole ou si la durée du traitement dépasse 10 jours.

Troubles sanguins : La numération leucocytaire doit être vérifiée avant et après le début du traitement (en particulier en cas de traitement répété), chez les patients ayant des antécédents de troubles sanguins. SNC : Des maladies graves du système nerveux central et périphérique peuvent s'aggraver sous traitement par Ornidazole.

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition d'une neuropathie périphérique, d'ataxie, de vertige ou de confusion.

Candidatures : Le traitement par Ornidazole peut aggraver les candidatures existantes. Les précautions nécessaires doivent être prises.

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

Ofloxacine

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

L'ofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques)

Antiacides, sucralfate, cations métalliques

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Les antiacides à base de magnésium/aluminium, de sucralfate, de zinc ou de fer administrés en concomitance peuvent réduire l'absorption. Par conséquent, l'ofloxacin doit être prise 2 heures avant ces préparations.

Une prolongation du temps de saignement a été signalée lors de l'administration concomitante de Tarivid et d'anticoagulants.

Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires

Aucune interaction pharmacocinétique de l'ofloxacin n'a été observée avec la théophylline dans une étude clinique. Cependant, une diminution prononcée du seuil de convulsions cérébrales peut se produire lorsque les quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents qui abaissent le seuil de convulsions.

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

Glibenclamide

L'ofloxacin peut entraîner une légère augmentation des concentrations sériques de glibenclamide administré

en même temps ; les patients traités par cette association doivent être étroitement surveillés.

Probenécide, cimétidine, furosémide et méthotrexate

Le probénécide a diminué la clairance totale de l'ofloxacin de 24 % et a augmenté l'ASC de 16 %. Le mécanisme proposé est une compétition ou une inhibition du transport actif au niveau de l'excrétion tubulaire rénale. La prudence est de mise lorsque l'ofloxacin est administrée en même temps que des médicaments qui affectent la sécrétion rénale tubulaire tels que le probénécide, la cimétidine, le furosémide et le méthotrexate.

Antagonistes de la vitamine K

Une augmentation des tests de coagulation (TP/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être graves, ont été rapportés chez des patients traités par l'ofloxacin en association avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple la warfarine). Les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K en raison d'une possible augmentation de l'effet des dérivés de la coumarine.

Ornidazole

Intolérance à l'alcool : Contrairement aux autres nitro-imidazoles, l'ornidazole n'inhibe pas l'enzyme aldéhyde déshydrogénase. Aucune réaction de type disulfirame n'a été rapportée lors de la consommation d'alcool. Cependant, comme c'est le cas pour tous les imidazolés, ce médicament doit être évité en cas de consommation concomitante d'alcool. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée avec les aliments et aucune interaction n'a été trouvée entre l'ofloxacin et la théophylline.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Ofloxacin

Sur la base d'un nombre limité de données humaines, l'utilisation de fluoroquinolones au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à un risque accru de malformations majeures ou d'autres effets indésirables sur l'issue de la grossesse. Des études animales ont montré des lésions du cartilage articulaire chez des animaux immatures, mais aucun effet tératogène. Par conséquent, l'ofloxacin ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



L'ofloxacine est excrétée dans le lait maternel humain en petites quantités. En raison du risque d'arthropathie et d'autres toxicités graves chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par l'ofloxacine.

Ornidazole

Aucune étude contrôlée sur l'effet du médicament sur les femmes enceintes n'est disponible. L'ornidazole ne doit être prescrit aux femmes enceintes et allaitantes que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus/nouveau-né. Thérapie au lithium : il a été démontré que les 5-nitroimidazoles (principalement le métronidazole) diminuent l'élimination rénale du lithium. Ainsi, chez les patients soumis à un traitement concomitant au lithium, les concentrations plasmatiques de lithium ainsi que les concentrations de créatinine et d'électrolytes doivent être surveillées. Il doit être utilisé avec prudence dans les cas où les médicaments individuels ont été utilisés avec précaution.

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

Ofloxacin

Des cas occasionnels de somnolence, d'altération des capacités, d'étourdissements et de troubles visuels ont été signalés. Les patients doivent donc savoir comment ils réagissent à l'ofloxacine avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Ces effets peuvent être aggravés par l'alcool.

Ornidazole

Une somnolence, des étourdissements, des tremblements, une rigidité, une mauvaise coordination, des convulsions, des vertiges ou une perte de conscience temporaire peuvent survenir chez les patients recevant de l'ornidazole. S'ils surviennent, ces effets peuvent affecter les tâches nécessitant de la vigilance, y compris la capacité du patient à conduire et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Ofloxacin

Organe système classe	Commun (≥1/100 à <1/10)	Rare (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Pas connu (c'est pas possible estimé à partir de disponible données)*
Infections et infestations		Infection fongique, Agent pathogène résistance			
Le sang et le système				Anémie Anémie	Agranulocytose

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



lymphatique troubles				hémolytique, Leucopénie, éosinophilie, Thrombocytopénie	Moelle échec
Système immunitaire Troubles			Anaphylactique réaction * , Anaphylactoïde réaction * , Angio-œdème *	Choc anaphylactique * , Choc anaphylactoïde *	
Métabolisme et Troubles nutritionnels			Anorexie		Hypoglycémie chez diabétiques traités avec hypoglycémique agents Hyperglycémie Hypoglycémique coma
Psychiatrique troubles		Agitation, Sommeil désordre, Insomnie	Psychotique trouble (pour par exemple hallucination), Anxiété, confusionnel , Cauchemars, Dépression		Trouble psychotique et la dépression avec mise en danger comportement y compris les idées suicidaires ou le suicide tentative Nervosité
Système nerveux troubles		Vertiges, Mal de tête	Somnolence, Paresthésie, Dysgueusie , Parosmie	Sensoriel périphérique neuropathie * Périphérique Moteur sensoriel neuropathie * Convulsion * , Symptômes extra-pyramidaux ou d'autres troubles de coordination musculaire	Tremblement Dyskinésie Ageusie Syncope

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Troubles oculaires		Irritation de l'oeil	Visuel perturbation		Uvéite
Oreille et labyrinthe troubles		vertige		Acouphènes, perte auditive	Malentendant
Troubles cardiaques			Tachycardie		Ventriculaire arythmies, torsades de pointes (signalé principalement chez les patients avec facteurs de risque pour QT prolongement), ECGQT prolongé
Troubles vasculaires	s'applique uniquement au solution pour infusion: Phlébite		Hypotension		s'applique uniquement à la solution pour infusion: Pendant la perfusion de ofloxacin , tachycardie et l'hypotension peut se produire . Tel que diminution du sang la pression peut, en cas très rares, être sévère.
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles		Toux, Rhinopharyngite	Dyspnée, Bronchospasme		Allergique pneumopathie, Dyspnée sévère
Gastro-intestinal troubles		Douleur abdominale, Diarrhée, Nausées Vomissements	Entérocolite , parfois hémorragique	Colite pseudomembraneuse * Ictère cholestatique	Dyspepsie Flatulence Constipation Pancréatite

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Hépatobiliaire troubles			Enzymes hépatiques augmenté (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou alcalin phosphatase) Bilirubine sanguine augmenté		L'hépatite, qui peut être grave * ; Foie sévère blessure, y compris cas avec aigu insuffisance hépatique, parfois fatal, ont été signalé avec ofloxacin , principalement dans patients avec foie sous-jacent troubles
La peau et Troubles du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Urticaire , chaude bouffées de chaleur, hyperhidrose Éruption pustuleuse	Érythème polymorphe , Toxique nécrolyse épidermique , Réaction de photosensibilité * , Médicament éruption Purpura vasculaire , Vascularite , ce qui peut conduire à cas exceptionnels à la peau nécrose	Stevens Johnson syndrome; Aigu généralisé exanthème pustulose ; médicament Stomatite éruption cutanée; Exfoliant dermatite
Appareil locomoteur et Connectif troubles tissulaires			Tendinite	Arthralgie, myalgie, tendon rupture (par exemple Achille tendon) qui peuvent survenir dans les 48 heures suivant le traitement débuter et peut être bilatérale.	Rhabdomyolys e et/ou Myopathie, Musclé faiblesse musculaire déchirure, muscle rupture Rupture ligamentaire

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



					Arthrite
Rénal et urinaire troubles			Créatinine sérique augmenté	Insuffisance rénale aiguë	Interstitiel aigu néphrite
Congénital et familial/génétique troubles					Attaques de porphyrie dans patients avec porphyrie
Troubles généraux et administration état des lieux	s'applique uniquement au solution pour infusion: Infusion site réaction (douleur, rougissant)				

Ornidazole

Effets gastro-intestinaux comme nausées, vomissements, anorexie et goût métallique ou amer. Des effets sur le SNC tels que des étourdissements, des vertiges et de la somnolence, de la rigidité, des tremblements, des problèmes de coordination, des convulsions (rares), des troubles de la conscience et des signes de neuropathie périphérique sensible ou mixte ont été observés. Des dyscrasies sanguines telles que l'aplasie médullaire et la neutropénie peuvent être rencontrées occasionnellement. D'autres événements indésirables tels que fatigue, selles molles et maux de tête ont également été rapportés.

4.9. Surdosage

Ofloxacin

Les signes les plus importants attendus après un surdosage aigu sont des symptômes du système nerveux central tels que confusion, vertiges, troubles de la conscience et convulsions, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que nausées et érosions des muqueuses.

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



En cas de surdosage, des mesures doivent être prises pour éliminer tout Ofloxacin non absorbé par exemple, un lavage gastrique, l'administration d'adsorbants et de sulfate de sodium, si possible pendant les 30 premières minutes, sont recommandés ; les antiacides sont recommandés pour la protection de la muqueuse gastrique.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance ECG doit être entreprise en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

Ornidazole

En cas de surdosage, les symptômes mentionnés sous Effets indésirables se manifestent sous une forme plus grave.

Aucun antidote spécifique n'est connu. L'administration de diazépam est recommandée en cas d'apparition de crampes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC :

Ofloxacin : J01MA01

Ornidazole : J01XD03

Catégorie pharmacothérapeutique :

Ofloxacin : Fluoroquinolones

Ornidazole : Dérivés d'imidazole

Ofloxacin

L'ofloxacin est un agent antimicrobien quinolone. Le mécanisme d'action de l'ofloxacin et d'autres antimicrobiens fluoroquinolone implique l'inhibition de la topoisomérase IV bactérienne et de l'ADN gyrase (qui sont toutes deux des topoisomérases de type II), enzymes nécessaires à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN.

L'ofloxacin a une activité in vitro contre un large éventail de micro-organismes Gram-négatifs et Gram-positifs.

L'ofloxacin est souvent bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Les fluoroquinolones , y compris l' Ofloxacin , diffèrent par leur structure chimique et leur mode d' action des

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



aminosides , macrolides et antibiotiques bêta-lactamines, y compris les pénicillines . Les fluoroquinolones pourraient donc être actives contre les bactéries résistantes à ces antimicrobiens.

La résistance à l'ofloxacin due à une mutation spontanée in vitro est un phénomène rare (intervalle : 10⁻⁹ à 10⁻¹¹).

Bien qu'une résistance croisée ait été observée entre l'Ofloxacin et certaines autres fluoroquinolones , certains micro-organismes résistants à d'autres fluoroquinolones peuvent être sensibles à l'Ofloxacin .

l'ofloxacin est active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants, tant in vitro que dans les infections cliniques :

Microorganismes aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline)

Streptococcus pneumoniae (souches sensibles à la pénicilline)

Streptocoque pyogène

Microorganismes aérobies à Gram négatif

Citrobacter (diversus) koseri

Entérobactérie aérogènes

Escherichia coli

Hémophilus grippe

Klebsiella pneumonie

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Comme pour les autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent développer une résistance assez rapidement au cours du traitement par l'Ofloxacin .

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Les données in vitro suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue. L'ofloxacin présente des concentrations minimales inhibitrices in vitro (valeurs CMI) de 2 mcg/mL ou moins contre la plupart ($\geq 90\%$) des souches des micro-organismes suivants : cependant, l'innocuité et l'efficacité de l'Ofloxacin dans le traitement des infections cliniques dues à ces micro-organismes n'ont pas été établies dans des essais adéquats et bien contrôlés.

Microorganismes aérobies à Gram positif

Staphylococcus epidermidis (souches sensibles à la méthicilline)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae (souches résistantes à la pénicilline)

Microorganismes aérobies à Gram négatif

Acinetobactérie calcoacétique

Bordetella coqueluche

Citrobactérie amis

Enterobacter cloacae

Hémophilus ducreyi

Klebsiella ocytoca

Moraxella catarrhalis

Morganelle morganii

Protée vulgaire

Providence rettgeri

Providence stuartii

Serratia marcescens

Microorganismes anaérobies

Perfranges de Clostridium

Autres micro-organismes

Chlamydia pneumoniae

Gardnerella vaginale

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Legionella pneumophila

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Uréaplasma urealyticum

L'ofloxacin n'est pas active contre le tréponème pallidum .

De nombreuses souches d'autres espèces de streptocoques, d'espèces Enterococcus et d'anaérobies sont résistantes à l'ofloxacin .

Ornidazole

Après absorption passive dans la cellule bactérienne, le groupe nitro de l'Ornidazole est réduit en groupe amine par un système redox de type ferredoxine . On pense que la formation de métabolites intracellulaires intermédiaires redox est l'élément clé de la destruction des micro-organismes par l'ornidazole . Le mécanisme d'action est similaire chez les protozoaires.

Microbiologie

Les résultats microbiologiques indiquent que les agents pathogènes suivants peuvent être considérés comme sensibles :

Staphylococcus aureus (y compris les staphylocoques résistants à la méthicilline),
Staphylococcus epidermidis ,

Espèces Neisseria, Escherichia coli, Citrobacter , Klebsiella , Enterobacter , Hafnia , Proteus (souches indole négatives et indole positives), *Haemophilus influenzae , Chlamydiae , Legionella et Gardnerella* . Une sensibilité variable est démontrée par les streptocoques, *Serratia marcescens , Pseudomonas aeruginosa et Mycoplasma*.

Les bactéries anaérobies (par exemple les espèces *Fusobacterium* , les espèces *Bacteroides* , les espèces *Eubacterium* , les *Peptococci* , les *Peptostreptococcus*) sont normalement résistantes. L'ofloxacin n'est pas active contre le tréponème pallidum .

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ofloxacin

Après administration orale à des sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 81 ans), les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes 1 à 3 heures après des doses uniques et multiples biquotidiennes, ce qui indique que le taux d'absorption orale n'est pas affecté par l'âge ou le sexe. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes chez les sujets âgés étaient de 9 à 21 % plus élevées que celles observées chez les sujets plus

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



jeunes. Des différences entre les sexes dans les propriétés pharmacocinétiques des sujets âgés ont été observées. Les concentrations plasmatiques maximales étaient de 114 % et 54 % plus élevées chez les femmes âgées que chez les hommes âgés après des doses uniques et multiples biquotidiennes. Les concentrations plasmatiques augmentent de manière dose-dépendante avec l'augmentation des doses après un

dose orale unique et à l'état d'équilibre. Aucune différence n'a été observée dans le volume des valeurs de distribution entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Comme chez les sujets plus jeunes, l'élimination se fait principalement par excrétion rénale sous forme inchangée chez les sujets âgés, bien que moins de médicaments soient récupérés par excrétion rénale chez les sujets âgés. Comme chez les sujets plus jeunes, moins de 5 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites desméthyle et N-oxyde chez les personnes âgées. Une demi-vie plasmatique plus longue, d'environ 6,4 à 7,4 heures, a été observée chez les sujets âgés, contre 4 à 5 heures chez les sujets jeunes. Une élimination plus lente de l'ofloxacin est observée chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes, ce qui peut être attribué à la fonction rénale et à la clairance rénale réduites observées chez les sujets plus jeunes.

âgés . Comme on sait que l'ofloxacin est en grande partie excrétée par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, un ajustement posologique est nécessaire pour les patients âgés présentant une insuffisance rénale, comme recommandé pour tous les patients.

Après l'administration orale des doses thérapeutiques recommandées, l'ofloxacin a été détectée dans le liquide des ampoules, le col de l'utérus, le tissu pulmonaire, l'ovaire, le liquide prostatique, le tissu prostatique, la peau et les crachats. La concentration moyenne d' Ofloxacin dans chacun de ces divers liquides et tissus corporels après une ou plusieurs doses était de 0,8 à 1,5 fois la concentration plasmatique concomitante. Des données insuffisantes sont actuellement disponibles sur la distribution ou les niveaux d' ofloxacin dans le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral.

L'ofloxacin possède un cycle pyridobenzoxazine qui semble diminuer l'étendue du métabolisme du composé d'origine. Entre 65 % et 80 % d'une dose orale administrée d' Ofloxacin est excrétée sous forme inchangée par les reins dans les 48 heures suivant l'administration. Des études indiquent que moins de 5 % de la dose administrée est

récupéré dans l'urine sous forme de métabolites desméthyles ou N-oxydes. Environ 4 à 8 % d'une dose d'ofloxacin est excrétée dans les selles. Cela indique un faible degré d'excrétion biliaire de l'ofloxacin .

L'administration de comprimés d'Ofloxacin avec de la nourriture n'affecte pas la C_{max} et l'ASC (infini) du médicament, mais la T_{max} est prolongée.

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



La clairance de l'ofloxacine est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale (taux de clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) et un ajustement posologique est nécessaire.

Ornidazole

Après administration orale, l'Ornidazole est rapidement absorbé. L'absorption moyenne est de 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 heures. Le volume moyen de distribution après administration intraveineuse est de 1 litre par kg. La liaison de l'Ornidazole aux protéines plasmatiques est d'environ 13 %. L'ingrédient actif de l'Ornidazole pénètre très efficacement dans le liquide céphalo-rachidien, les fluides corporels et les tissus. Les concentrations plasmatiques se situent dans la fourchette considérée comme optimale pour les différentes indications (6 à 36 mg/l).

Après administration répétée de 500 mg ou 1 000 mg toutes les 12 heures à des volontaires sains, un facteur d'accumulation de 1,5 à 2,5 a été calculé.

L'ornidazole est principalement métabolisé en métabolites 2-hydroxyméthyle et α -hydroxyméthyle dans le foie. Les deux principaux métabolites sont moins actifs contre *Trichomonas vaginalis* et les bactéries anaérobies que l'Ornidazole inchangé.

La demi-vie est d'environ 13 heures. Alors que 85 % d'une dose unique est éliminée au cours des 5 premiers jours (la majeure partie étant métabolisée), 4 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la demi-vie d'élimination est plus longue (22 contre 14 heures) et la clairance plus faible (35 contre 51 ml/min) que chez les sujets sains. L'intervalle entre les doses doit être doublé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'ornidazole n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'ornidazole est éliminé par hémodialyse. Une dose supplémentaire de 500 mg d'Ornidazole doit être administrée si la dose quotidienne est de 2 g/j, ou une dose supplémentaire de 250 mg d'Ornidazole si la dose quotidienne est de 1 g/j doit donc être administrée avant le début de l'hémodialyse.

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



Nouveau-nés et enfants

La pharmacocinétique de l'Ornidazole chez les nouveau-nés et les jeunes enfants est similaire à celle des adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Peu d'études ont montré l'efficacité clinique de l'association des nitroimidazoles et des quinolones. Cela donne une indication pour associer l'Ornidazole et l'ofloxacine notamment dans les infections mixtes. L'ornidazole, un nouveau dérivé de la série des nitroimidazoles, a une demi-vie plus longue. Il est recommandé de l'administrer deux fois par jour. L'ofloxacine est également recommandée deux fois par jour. Par conséquent, il semble approprié d'associer l'Ornidazole et l'ofloxacine sous forme d'associations à dose fixe. De plus, le FDC offrira un large spectre d'activité puisque les médicaments individuels sont actifs contre les infections aérobies et anaérobies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sr. No.	Raw materials	Pharmacopoeia
1.	Cellulose microcristalline	BP
2.	Eau purifiée	BP
3.	Hydroxybenzoate de méthyle	BP
4.	Hydroxybenzoate de propyle	BP
5.	Amidon de maïs	BP
6.	Talc purifié	BP
7.	Silice colloïdale anhydre	BP
8.	Glycolate d'amidon sodique (type A)	BP
9.	Stéarate de magnésium	BP
10.	Hypromellose	BP
11.	Povidone K-30	BP
12.	Dioxyde de titane (code couleur : 77891)	IHS
13.	Dichlorométhane	BP
14.	Alcool isopropylique	BP
15.	Macrogol 4000	BP

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à moins de 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 1) Plaquette thermoformée de 10 comprimés emballée dans une feuille d'aluminium imprimée et une feuille de base en aluminium ordinaire.
- 2) Cette plaquette thermoformée est emballée dans un carton avec une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDE) PVT. LTD.**

334, complexe industriel Gundecha, 3e étage, route Akurli.

Kandivali (E), Bombay - 400101,

Inde.

Tél: +(91)-(22)-42509191

Télécopie: +(91)-(22)-42509150

Courriel: info@aurochempharma.com

Site Web: www.aurochem.global

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

E-2018-0420

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

24.01.2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18.07.2024

OFLOZOLE
(Ofloxacin & Ornidazole Tablets)
Module 1



11. DOSIMETRIE

N'est pas applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable