

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OFLO 200, 200 mg/40 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ofloxacin 200 mg

Pour 40 ml de solution injectable.

Excipient(s) à effet notoire : sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont réservées au secteur hospitalier et limitées chez l'adulte:

1/ aux infections sévères à bacilles [G-] et staphylocoques sensibles dans leurs manifestations:

- septicémies,
- Respiratoires,
- ORL,
- Rénales et urogénitales, y compris prostatiques,
- gynécologiques,
- Osseuses et articulaire,
- Cutanées,
- abdominales et hépatobiliaires, Les streptocoques et pneumocoques n'étant que modérément sensibles à l'ofloxacin, le produit ne doit pas être prescrit en première intention lorsque ce germe est suspecté.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et justifie l'association à un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas d'échec. L'emploi de l'ofloxacin dans les infections graves, notamment bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter*, est déconseillé. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Une dose journalière supérieure à 400 mg/jour doit être répartie en deux perfusions espacées de 12 heures. Une dose journalière inférieure à 400 mg/jour peut être administrée en une seule perfusion, de préférence le matin. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 600 mg/jour

chez les malades de poids élevé et/ou en cas d'infections sévères notamment chez l'immunodéprimé ou en cas d'infection d'origine nosocomiale à germes à Gram négatif multirésistants tels que *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et *Serratia*. Pour ces derniers germes ainsi que pour *Staphylococcus aureus*, l'association à un autre antibiotique adapté au germe causal, est recommandée.

Situations particulières

Maladie du charbon : traitement curatif des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral, avec relais par voie orale dès que l'état du patient le permet : 800 mg/jour en deux perfusions suivis par voie orale de 800 mg/jour en deux prises.

La durée du traitement est de 8 semaines.

Chez le sujet âgé

L'âge en lui-même n'impose pas une adaptation posologique de l'ofloxacine. Cependant, il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Chez le sujet insuffisant rénal

Il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale en espaçant les doses :

Clairance de la créatinine	Posologie quotidienne (mg*)	Nombre d'injection/jour	Intervalle de temps entre 2 injections (heures)
50 - 20 ml/min	100 - 200	1	24
< 20 ml/min** (y compris hémodialyse ou dialyse péritonéale)	100	1	24
	Ou 200	1	48

* Selon l'indication thérapeutique et l'intervalle de temps entre 2 injections

** Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques du principe actif chez les insuffisants rénaux et les hémodialisés.

S'il est impossible de mesurer la clairance de la créatinine, une adaptation posologique sera effectuée selon la valeur de la clairance de la créatinine calculée à l'aide de la formule de Cockcroft à partir d'un poids récent du sujet :

Chez l'homme :

$$Cl_{cr} (ml/min) = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge en année})}{72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}}$$

Ou

$$Cl_{cr} (ml/min) = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge en année})}{0,814 \times \text{créatininémie (}\mu\text{mol/dl)}}$$

Chez la femme :

$$Cl_{cr} (ml/min) = 0.85 \times \text{clairance de la créatinine de l'homme.}$$

Chez le sujet insuffisant hépatique (par exemple, cirrhose avec ascite)

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 400 mg d'ofloxacine en raison d'une possible diminution de l'excrétion.

Mode d'administration

Voie injectable.

Ce médicament ne doit être administré que par voie veineuse en perfusion LENTE une à deux fois par jour. L'injection doit durer au moins 30 minutes pour 200mg de solution d'ofloxacin, en particuliers lorsque l'ofloxacin est co-administrée avec des médicaments pouvant entraîner une diminution de la pression artérielle ou avec des barbituriques.

Après quelques jours de traitement, selon l'état du patient, il est possible de passer d'un traitement par voie intraveineuse à un traitement par voie orale tout en conservant le même dosage.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- ☐ chez les patients ayant une hypersensibilité à l'ofloxacin, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (voir rubrique 6.1),
- ☐ chez les patients épileptiques,
- ☐ chez les patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones,
- ☐ chez les enfants ou adolescents en période de croissance*,
- ☐ chez les femmes enceintes ou qui allaitent* (voir section 4.6).

*à partir des données observées en expérimentation animale, un risque d'atteinte du cartilage chez des êtres en croissance ne peut pas être complètement exclu.

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).

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 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.

Risques de résistance

La prévalence des résistances acquises peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale ; un diagnostic microbiologique avec isolement du pathogène et preuve de sa sensibilité doit être recherché, surtout pour le traitement d'infections sévères ou en cas d'insuffisance de réponse au traitement.

Infections dues aux streptocoques et au pneumocoque

Compte tenu du niveau de sensibilité des streptocoques, et du pneumocoque à l'ofloxacine, l'ofloxacine n'est pas le traitement de première intention des infections dues aux streptocoques et au pneumocoque.

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. En conséquence, l'ofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'ofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

Infections à *Escherichia coli* urinaires

La résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones (agent pathogène le plus fréquemment responsable des infections du tractus urinaire) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Infections ostéoarticulaires

Pour les infections ostéoarticulaires, il faut considérer la nécessité d'un traitement en association avec d'autres antibiotiques.

Réactions bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que syndrome de Steven-Johnson ou syndrome de Lyell ont été rapportées avec l'ofloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si des réactions surviennent au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Infections à *Neisseria gonorrhoeae*

En raison de la résistance accrue à *Neisseria gonorrhoeae*, l'ofloxacine ne doit pas être utilisée en traitement empirique en cas de suspicion d'infection gonococcique (infection urétrale gonococcique, maladie inflammatoire pelvienne et orchite-épididymite), sans que le pathogène n'ait été identifié et confirmé comme sensible à l'ofloxacine.

Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Maladie inflammatoire pelvienne

Pour les maladies inflammatoires pelviennes, l'ofloxacine ne doit être envisagée qu'en association avec une couverture anaérobie.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie ont été rapportées avec les fluoroquinolones après la première administration. Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent mettre en jeu le pronostic vital même dès la première prise. Dans ces cas, l'ofloxacine doit être interrompue et un traitement adapté (par exemple traitement du choc) doit être mis en place.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, survenant pendant ou jusqu'à 10 semaines après un traitement par ofloxacine, peut être le signe d'une colite associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital; la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par l'ofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'ofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard.

Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des crises convulsives. L'ofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3). Comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives.

Ces patients peuvent présenter des lésions pré-existantes du système nerveux central, et recevoir un traitement concomitant par le fenbufène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables ou des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme la théophylline (voir rubrique 4.5).

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

Tendinites 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.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par ofloxacine 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.

Patients insuffisants rénaux

Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de l'ofloxacine, la posologie doit être adaptée chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Patients avec antécédents de troubles psychotiques

Des réactions psychotiques incluant des idées suicidaires et tentatives de suicides ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones dont l'ofloxacine, parfois seulement après une prise unique (voir rubrique 4.8). Dans les situations où un patient développe ces réactions, le traitement par ofloxacine doit être arrêté immédiatement dès les premiers signes ou symptômes de ces réactions et il faut recommander aux patients de contacter leur médecin prescripteur pour avis. Un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé et des mesures appropriées doivent être instituées.

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu des troubles psychiatriques.

Patients insuffisants hépatiques/avec des altérations graves du foie

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique car le traitement peut provoquer des lésions du foie. Des cas d'hépatites

fulminantes pouvant conduire à une insuffisance hépatique (y compris à issue fatale) ont été rapportés avec l'ofloxacin.

Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit ou un abdomen douloureux à la palpation (voir rubrique 4.8).

Patients traités par antivitamine K

Compte tenu de l'augmentation éventuelle des résultats de tests de coagulation (Temps de Quick/INR) et/ou des saignements chez des patients traités par fluoroquinolone dont l'ofloxacin, en association avec des traitements antivitamine K (par exemple la warfarine), les tests de coagulation doivent être contrôlés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante à l'ofloxacin (voir rubrique 4.5).

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 ofloxacin 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).

Myasthénie

Les fluoroquinolones, dont l'ofloxacin, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients présentant une myasthénie. Au cours du suivi post-commercialisation, des effets indésirables graves incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire ont été associés à la prise de fluoroquinolones chez des patients souffrant de myasthénie. L'ofloxacin est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Prévention de la photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent éviter de s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons ultraviolets artificiels (lampes à bronzer, solarium), durant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement, pour éviter la photosensibilisation.

Infections secondaires

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacin, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

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 aortique ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, 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 œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, y compris l'ofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- des manifestations cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, dans ces populations (voir rubrique 4.2, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline.

Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Le traitement par OFLO 200 mg/40 ml, solution pour perfusion doit être interrompu immédiatement si un patient signale des troubles de la glycémie et un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé.

Patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase latent ou diagnostiqué, peuvent être prédisposés à des réactions d'hémolyse s'ils sont traités par quinolones. Par conséquent, si l'ofloxacine doit être utilisée chez ces patients, il convient de surveiller la survenue potentielle d'une hémolyse.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Patients avec des désordres héréditaires rares

Les patients ayant des désordres héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interférence avec les tests de laboratoire

La recherche d'opiacés ou de porphyrines dans les urines peut donner des résultats faussement positifs pendant un traitement par ofloxacin. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés ou de porphyrines par des méthodes de détection plus spécifiques.

L'activité de l'ofloxacin sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK en particulier au cours de tuberculoses pulmonaire ou ostéoarticulaire.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient de sodium

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

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été retrouvée entre l'ofloxacin et la théophylline au cours d'une étude clinique. Cependant une diminution prononcée du seuil épileptogène peut survenir lorsque les quinolones sont administrées simultanément à la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme avec d'autres fluoroquinolones, l'ofloxacin doit être utilisée avec prudence chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Antivitamines K

Une augmentation des tests de la coagulation (PT/INR) et/ou des saignements pouvant être sévères, ont été rapportés chez les patients traités par ofloxacin en association avec les AVK (par exemple warfarine). Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Glibenclamide

L'ofloxacin peut provoquer une légère augmentation des concentrations sériques de glibenclamide si celui-ci est administré de façon concomitante. Il est par conséquent recommandé que les patients traités simultanément par l'ofloxacin fassent l'objet d'une surveillance particulièrement étroite.

Probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate

Le probénécide abaisse la clairance totale de l'ofloxacin de 24% et augmente l'Aire Sous la Courbe de 16%. Le mécanisme invoqué est une compétition ou une inhibition pour le transport actif dans le cadre de l'excrétion tubulaire rénale.

La prudence est recommandée lorsque l'ofloxacin est administrée simultanément à d'autres médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale (notamment probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate) en particulier en cas de traitement à forte dose.

Associations à prendre en compte

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Mycophénolatemofétil

Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

Problème particulier du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base de données limitée chez l'Homme, l'utilisation des fluoroquinolones au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation des risques de malformations majeures ou d'autres effets indésirables sur l'issue de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré des lésions du cartilage articulaire chez les animaux immatures, mais pas d'effet tératogène. Par conséquent, l'ofloxacine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'ofloxacine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. A cause du risque d'arthropathie et d'autres toxicités graves chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec l'ofloxacine (voir rubrique 4.3).

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

Des réactions (par exemple sensations vertigineuses/vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et par conséquent constituent un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple conduire un véhicule ou utiliser une machine).

4.8. Effets indésirables

L'information ci-dessous est basée sur les données provenant des essais cliniques et sur la longue expérience acquise après la mise sur le marché.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infections fongiques, Résistance bactérienne			
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie, Anémie hémolytique, Leucopénie, Eosinophilie, Thrombocytopénie	Agranulocytose, Insuffisance médullaire Pancytopenie
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique*, Réaction anaphylactoïde*, Angioœdème*	Choc anaphylactique*, Choc anaphylactoïde*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)		Hypoglycémie chez les patients diabétiques traités par des hypoglycémifiants* (rubrique 4.4), Hyperglycémie,
Affections psychiatriques**		Agitation, Troubles du sommeil, Insomnie	Troubles psychotiques (par exemple hallucination), Anxiété, Etat confusionnel, Cauchemars, Dépression, Délire, Troubles de la mémoire.		Troubles psychotiques et dépression mettant en danger le patient lui-même, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide* (rubrique 4.4) Nervosité
Affections du système nerveux**		Sensations vertigineuses, Céphalées	Somnolence, Paresthésies, Dysgueusie, Parosmie	Neuropathie sensorielle périphérique*, Neuropathie sensitivomotrice périphérique*, Convulsions, Symptômes extrapyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire	Tremblement, Dyskinésie, Syncope, Agueusie, Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumorcerebri)
Affections oculaires**		Irritation oculaire	Troubles visuels		Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe**		Vertiges		Acouphènes, Perte de l'audition	Difficultés auditives

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections cardiaques***			Tachycardie		Arythmies ventriculaires, Torsades de pointes (événements observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), Allongement de l'intervalle QT confirmé par l'ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9).
Affections vasculaires***	Phlébites		Hypotension		Pendant la perfusion d'ofloxacine, survenue possible de tachycardie et d'hypotension. Dans de très rares cas, chute de la tension artérielle pouvant être sévère
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, Rhinopharyngite	Dyspnée, Bronchospasme		Pneumonie allergique, Dyspnée sévère
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, Diarrhée, Nausées, Vomissements	Entérocolites, parfois hémorragiques	Colites pseudomembraneuses*	Dyspepsie, Flatulence, Constipation, Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines), Augmentation de la bilirubine sanguine	Ictère cholestatique	Hépatite pouvant être sévère * Des cas de lésions hépatiques graves, notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortelle, ont été signalés avec l'ofloxacine principalement chez des patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes *

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Rash	Urticaire, Bouffées de chaleur, Hyperhidrose, Eruption pustuleuse	Erythème polymorphe, Nécrolyse épidermique bulleuse, Réaction de photosensibilisation*, Eruption médicamenteuse, Purpura vasculaire, Vascularite, pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutanée	Syndrome de Stevens-Johnson, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, Eruption médicamenteuse, Syndrome de Lyell, Stomatite, Dermatectexfoliative
Affections musculo-squelettiques** et systémiques et affections osseuses			Tendinites	Arthralgies, Myalgies, Rupture tendineuse (par exemple, tendon d'Achille) qui peut survenir dans les 48 heures après le début du traitement et peut être bilatérale	Rhabdomyolyse et/ou myopathie, Faiblesse musculaire, Déchirure musculaire, Rupture musculaire Possible aggravation de myasthénie (voir rubrique 4.4), Rupture des ligaments, Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatinine sérique	Insuffisance rénale aiguë	Néphrite interstitielle aiguë
Affections congénitales, familiales et génétiques					Crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration**	Réactions au site de perfusion (douleur, rougeur)				Fatigue, Fièvre, Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

*voir rubrique 4.4

** 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 le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

L'analyse du recueil des cas de surdosage chez l'homme montre que le plus souvent il s'agit de patients âgés et que la cause de surdosage est dans 1/3 des cas, l'absence d'adaptation de la dose à la fonction rénale.

Les signes les plus fréquents observés suite à un surdosage d'ofloxacine sont des symptômes du système nerveux central tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience et des crises convulsives, des allongements de l'intervalle QT ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions de la muqueuse gastrique.

Des effets sur le SNC, incluant état confusionnel, convulsion, hallucination et tremblement ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place.

Il est utile de connaître la fonction rénale (créatininémie) pour juger des possibilités d'élimination du produit. Il est recommandé d'éviter un surmenage musculo-tendineux pendant les jours suivants et de reprendre ensuite progressivement l'activité physique habituelle. Une fraction de l'ofloxacine peut être éliminée du corps par hémodialyse. La dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire, ne sont pas efficaces pour éliminer l'ofloxacine. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Un suivi électrocardiographique (ECG) doit être effectué en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique.

Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone, code ATC : J01MA01.

L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones.

Mécanisme d'action

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour l'ofloxacine (2012.01.01, v.2.0)

Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0.5	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.12	> 0.25
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0.5	> 1

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'ofloxacine :

Classes
ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Corynébactéries (\$)
<i>Staphylococcus</i> méticilline-sensible
<i>Streptococcus</i> (\$)
Aérobies à Gram négatif
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Campylobacter</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> (<i>Branhamella catarrhalis</i>)
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria</i>
<i>Pasteurella</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella</i>
<i>Shigella</i>
<i>Vibrio</i>
<i>Yersinia</i> dont <i>Yersinia pestis</i>
Anaérobies

<i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacteriumacnes</i> Autres <i>Chlamydiae</i> (\$) <i>Mycoplasma</i> <i>hominis</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i> (\$) <i>Ureaplasma</i> <i>aurealyticum</i> (\$)
<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (résistance acquise $\geq 10\%$) Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus</i> <i>méticilline-résistant</i> (2) Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> (essentiellement <i>Acinetobacterbaumannii</i>) (+) <i>Citrobacter</i> <i>freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>oxytoca</i> <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia</i> (+) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)
<i>Serratia</i>
<u>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> <i>asteroides</i> Anaérobies à l'exception de <i>Mobiluncus</i> et <i>Propionibacteriumacnes</i>

(\$) Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est \$ 50 % en France.

(1) *Bacillus anthracis* : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.

(2) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Mycobactéries :

L'ofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacteriumtuberculosis*, *Mycobacteriumfortuitum*, moindre sur *Mycobacteriumkansasii* et encore moindre sur *Mycobacteriumavium*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Distribution

☐ La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures.

□ Les concentrations plasmatiques maximales (en fin de perfusion) et minimales (à la 12^{ème} heure) à l'état d'équilibre après 200 mg en perfusion de 30 minutes, sont respectivement de 5 à 6 mg/l et de 0,3 à 0,5 mg/l.

□ A raison de deux administrations quotidiennes, l'état d'équilibre est atteint après la 3^{ème} perfusion.

□ Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, environ 10 %.

□ Le volume apparent de distribution est élevé : environ 1,5 l/kg.

□ L'ofloxacine présente une forte affinité tissulaire, les taux dans les tissus étant supérieurs aux concentrations sériques notamment au niveau du parenchyme pulmonaire, des glandes salivaires, de la muqueuse oropharyngée, de la peau, du muscle, de l'os, du parenchyme rénal, de la prostate, des ganglions, des tissus de la sphère gynécologique, ainsi que dans la salive et le mucus bronchique. Dans le LCR et l'œil, les concentrations sont égales respectivement à 50 % et à 30 % des concentrations sériques.

Élimination

□ La biotransformation est très faible (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines).

□ L'excrétion est essentiellement rénale (80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée).

Chez le sujet âgé :

Après une prise unique de 200 mg, la demi-vie est allongée sans modification importante de la concentration sérique maximale.

Chez le sujet insuffisant rénal :

La demi-vie est allongée et les clairances totale et rénale sont diminuées en fonction du degré de l'atteinte rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique, Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium , Chlorure de sodium,

Eau pour préparation injectables

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à l'héparine en raison d'un risque de précipitation.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture du suremballage: pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture du suremballage: le produit doit être utilisé immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, en cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est sous forme de flacon en verre neutre de type I
Boîte de 1 flacon de 40ml

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les Laboratoires MédiS.

Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie

Tel : +216 72 235 006 / Fax : +216 72 235 016

E-mail : contact@labomedis.com

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

9233441H

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

Première autorisation : 26/07/2021

Premier renouvellement : 26/07/2011

Deuxième renouvellement : 26/07/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.