

1.Dénomination du médicament

OFLOCINE-PERFUSION, ofloxacin 200 mg

2. Composition qualitative et quantitative

Ofloxacin.....200 mg
Pour 100 ml de solution pour perfusion

Excipient(s) à effet notoire : Sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Solution pour perfusion

4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

Oflocine-perfusion (200mg/100ml) solution pour perfusion est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacin avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte

- Pyélonéphrite aiguë et infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite d'origine bactérienne, orchio-épididymite
- Pathologie inflammatoire pelvienne, en association à d'autres antibiotiques.

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Oflocine-perfusion (200mg/100ml) doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés :

- Cystite aiguë non compliquée
- Urétrite
- Infections ostéoarticulaires
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Sinusite aiguë d'origine bactérienne
- Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique
- Pneumonie communautaire.

Situations particulières

Traitement curatif de la maladie du charbon.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique.

Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec.

L'emploi d'ofloxacin dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Sujet aux fonctions rénales normales

400 mg/jour répartis en deux perfusions espacées de 12 heures. Les doses intraveineuses sont approximativement la moitié de la dose orale. Il est recommandé 200 mg une fois par jour pour l'infection urinaire et 200 mg deux fois par jour pour une infection plus sérieuse comme la pneumonie ou la septicémie.

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 par 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'ofloxacin. 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 :

- Insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min): une perfusion de 200 mg toutes les 24 heures.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 ml/min): une perfusion de 200 mg toutes les 48 heures.

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

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'ofloxacin 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 de 30 minutes pour 200mg de solution d'ofloxacin à injecter.

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*.

*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'ofloxaciné 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 ofloxaciné devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Infections dues aux streptocoques et au pneumocoque

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

Infections urinaires

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) 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 de l'appareil génital

Les infections de l'appareil génital peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

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'ofloxaciné doit être interrompue et un traitement adapté (par exemple traitement du choc) doit être mis en place.

Infections 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 ofloxaciné, peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques. Si une colite pseudo-membraneuse est suspectée, l'ofloxaciné doit être immédiatement interrompue.

Une antibiothérapie spécifique adaptée doit être initiée dans les meilleurs délais. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Patients prédisposés aux convulsions

Comme avec d'autres quinolones, l'ofloxaciné 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 ofloxaciné doit être interrompu.

Tendinites

Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Les personnes âgées sont plus sujettes aux tendinites. La rupture du tendon semble être favorisée par la co-administration de corticoïdes.

Si une tendinite est suspectée, le traitement par ofloxacinine doit être arrêté immédiatement.

Un traitement approprié (par exemple immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint.

Patients insuffisants rénaux

Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de l'ofloxacinine, 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 ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones dont l'ofloxacinine. Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers des idées suicidaires ou vers des attitudes de mise en danger du patient lui-même incluant des tentatives de suicide parfois après une seule dose. Dans les situations où un patient développe ces réactions, l'ofloxacinine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être instituées.

L'ofloxacinine doit être utilisée avec précaution chez les patients aux antécédents de troubles psychotiques ou chez les patients ayant des troubles psychiatriques.

Patients insuffisants hépatiques / avec des altérations graves du foie

L'ofloxacinine 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'ofloxacinine. 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'ofloxacinine, 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'ofloxacinine (voir rubrique 4.5).

Myasthénie

L'ofloxacinine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

Prévention de la photosensibilité

En raison du risque de photosensibilité, l'exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets doit être évitée pendant la durée du traitement par ofloxacinine.

Infections secondaires

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacinine, 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*.

Troubles cardiaques

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, y compris l'ofloxacinine, 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'ofloxacin, dans ces populations (voir rubrique 4.2 chez le patient âgé, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Hypoglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un anti-diabétique oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Chez ces patients diabétiques, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Neuropathies périphériques

Des neuropathies périphériques sensitives ou sensitivo-motrices, qui peuvent survenir rapidement, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones dont l'ofloxacin. Le traitement par ofloxacin doit être arrêté si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de minimiser le risque possible d'une évolution irréversible (voir rubrique 4.8).

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. L'ofloxacin doit être administrée avec précaution chez ces patients.

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.

Interaction 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 354 mg de sodium dose administrée, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

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).

Antivitamine K

Les tests de coagulation doivent être contrôlés chez des patients traités par antivitamine K en raison d'une possible augmentation de l'effet des dérivés coumariniques.

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

En particulier, en cas de traitement à forte dose, une altération réciproque de l'excrétion et une augmentation des concentrations sériques doivent être envisagées lorsque les quinolones sont administrées simultanément à d'autres médicaments qui subissent également une sécrétion tubulaire rénale (notamment probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate).

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.

+ Mycophénolate mofetil

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

Interactions 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.

Problèmes particuliers 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

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'ofloxacin ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3).

L'ofloxacin 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'ofloxacin (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

+ Infections et infestations

Fréquent : Infections fongiques, Résistance bactérienne

+ Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Anémie, Anémie hémolytique, Leucopénie, Eosinophilie, Thrombocytopénie

Fréquence indéterminée : Agranulocytose, Insuffisance médullaire

+ Affections du système immunitaire

Rare : Réaction anaphylactique*, Réaction anaphylactoïde*, Angiooedème*.

Très rare : Choc anaphylactique*, Choc anaphylactoïde*

+ Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Anorexie

Fréquence indéterminée : Hypoglycémie chez les patients diabétiques traités par des hypoglycémifiants*, Coma hypoglycémique, Hyperglycémie.

+ Affections psychiatriques**

Fréquent : Agitation, Troubles du sommeil, Insomnie

Peu fréquent : Troubles psychotiques (par exemple hallucination), Anxiété, Etat confusionnel, Cauchemars, Dépression

Fréquence indéterminée : Troubles psychotiques et dépression mettant en danger le patient lui-même, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide*, Nervosité.

+ Affections du système nerveux**

Peu fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées

Rare : Somnolence, Paresthésies, Dysgueusie, Parosmie

Très rare : Neuropathie sensorielle périphérique*, Neuropathie sensitivomotrice périphérique*, Convulsions, Symptômes extra-pyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire.

Fréquence indéterminée : Tremblement, Dyskinésie, Agueusie Syncope

+ Affections oculaires**

Peu fréquent : Irritation oculaire

Rare : Troubles visuels

Fréquence indéterminée : Uvéite

+ Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquent : Vertiges

Très rare : Acouphènes, Perte de l'audition

Fréquence indéterminée : Troubles de l'audition

+ Affections cardiaques

Rare : Tachycardie

Fréquence indéterminée : 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

Fréquent : Phlébites

Rare : Hypotension

Fréquence indéterminée : Pendant la perfusion d'ofloxacin, 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

Peu fréquent : Toux, Rhinopharyngite

Rare : Dyspnée, Bronchospasme

Fréquence indéterminée : Pneumonie allergique, Dyspnée sévère

+ Affections gastro- intestinales

Peu fréquent : Douleurs abdominales, Diarrhée, Nausées, Vomissements

Rare : Entéocolites, parfois hémorragiques

Très rare : Colites pseudomembraneuses*

Fréquence indéterminée : Dyspepsie, Flatulence, Constipation, Pancréatite

+ Affections hépatobiliaires

Rare : Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines), Augmentation de la bilirubine sanguine

Très rare : Ictère cholestatique

Fréquence indéterminée : Hépatite pouvant être sévère*, Des cas de lésions hépatiques graves, notamment des cas d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortelle, ont été signalés avec l'ofloxacin, principalement chez des patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes*

+ Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Prurit, Rash

Rare : Urticaire, Bouffées de chaleur, Hyperhidrose, Eruption pustuleuse

Très rare : Erythème polymorphe, Nécrolyse épidermique bulleuse, Réaction de photosensibilisation, Eruption médicamenteuse, Purpura vasculaire, Vascularite, pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutanée

Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, Eruption médicamenteuse, Syndrome de Lyell, Stomatite, Dermate exfoliative

+ Affections musculo- squelettiques et systémiques et affections osseuses**

Rare : Tendinites

Très rare : 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

Fréquence indéterminée : Rhabdomyolyse et/ou myopathie, Faiblesse musculaire, Déchirure musculaire, Rupture musculaire, Possible aggravation de myasthénie*, Rupture du ligament, Arthrite.

+ Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Augmentation de la créatinine sérique

Très rare : Insuffisance rénale aiguë

Fréquence indéterminée : Néphrite interstitielle aiguë

+ Affections congénitales, familiales et génétiques

Fréquence indéterminée : Crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie

+ **Troubles généraux et anomalies au site d'administration****

Fréquent : Réactions au site de perfusion (douleur, rougeur)

* 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).

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'ofloxacin sont des symptômes du système nerveux central tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience et des crises convulsives, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions de la muqueuse gastrique.

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. L'hémodialyse, incluant la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire, n'est pas efficace pour éliminer l'ofloxacin. 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.

Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone.

Code ATC: **J01MA01**

Formule chimique : $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ (+). C'est la 9-fluoro-2, 3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido-(1, 2, 3-de)-1, 4- benzoxazine-6-acide carboxylique.

Mécanisme d'action

L'ofloxacin diffère des autres fluoroquinolones par sa structure tricyclique.

La cible bactérienne principale d'ofloxacin, comme d'autres quinolones sont les enzymes de l'ADN gyrase qui comportent quatre sous-unités; deux A et deux B. Des études génétiques et biochimiques ont identifié la sous-unité A d'ADN gyrase (topoisomérase type II) comme la cible des quinolones. Les quinolones inhibent toutes les activités enzymatiques de l'ADN gyrase.

De plus, ofloxacin a un deuxième mécanisme d'action, indépendant de son effet sur la synthèse d'A.R.N. La Rifampine, qui inhibe la synthèse d'A.R.N., empêche l'action bactéricide des quinolones comme l'acide nalidixique, mais a beaucoup moins d'effet sur l'action d'ofloxacin.

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'ofloxacin :

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

- **Aérobies à Gram positif :** *Bacillus anthracis* (1), *Corynebactéries* (\$), *Staphylococcus méticilline-sensible*, *Streptococcus* (\$)
- **Aérobies à Gram négatif :** *ordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Morganella morganii*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia* dont *Yersinia pestis*
- **Anaérobies :** *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*
- **Autres :** *Chlamydiae* (\$), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* (\$), *Ureaplasma urealyticum* (\$)

ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RÉSISTANCE ACQUISE > 10%)

- **Aérobies à Gram positif :** *Staphylococcus méticilline-résistant* (2)
- **Aérobies à Gram négatif :** *Acinetobacter* (essentiellement *Acinetobacter baumannii*) (+), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* (+), *Pseudomonas aeruginosa* (+), *Serratia*

ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES

- **Aérobies à Gram positif :** *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*
- **Anaérobies :** à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes*

(\$) 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'ofloxacin a in vitro une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Distribution

Ofloxacin pénètre bien dans beaucoup de liquides du corps. Une très forte concentration du médicament est trouvée dans la salive, les sécrétions nasales, les larmes, les sécrétions des bronches et le crachat. La concentration d'Ofloxacin dans le crachat et les sécrétions bronchiques est 70-115 %. Des études de la concentration dans la sécrétion des bronches suggèrent qu'ofloxacin, à une dose orale de 400mg, a probablement une action thérapeutique contre la plupart des pathogènes respiratoires. Après l'administration orale de 200mg, d'ofloxacin, 42-71 % sont retrouvés dans le liquide cérébro-spinal.

La pénétration d'Ofloxacin dans le tissu pulmonaire est très élevée (avec des niveaux de ratios tissu / sérum de 2). La pénétration d'Ofloxacin dans l'os a aussi été étudiée. Le rapport des niveaux os / sérum était 0.61 %. La concentration va jusqu'à 112 % dans liquide séminal prostatique.

Comme d'autres quinolones, ofloxacin pénètre dans les cellules humaines (leucocytes polynucléaires) à une très forte concentration. Ofloxacin passe dans le lait chez le rat, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme ; cependant on ne recommande pas l'utilisation d'ofloxacin chez des femmes qui allaitent.

Ofloxacin est une molécule énantiomorphe et la pharmacocinétique des énantiomères d'ofloxacin a été étudiée chez le rat après l'administration orale de S-(-)-14C-OFLX et R-(+)-14C-OFLX à une dose de 20 mg.kg⁻¹. Le S-(-)-isomère a été éliminé du sang beaucoup plus rapidement que le R-(+)-isomère. Des différences isomériques ont aussi été observées dans l'excrétion de la radioactivité particulièrement dans la bile. La différence dans l'excrétion biliaire au niveau des isomères, peut être due à la stéréo-sélectivité de la glucuronidation de s-(-)-OFLX en ester glucuronide. Une étude pharmacocinétique de population a été faite. Chez 522 patients la clairance avec une fonction rénale normale était 0.178 l.h⁻¹.kg⁻¹ et le volume apparent de distribution de 1.46 l.kg⁻¹. Chez des sujets âgés de 45 ans ou plus, il y avait, en moyenne, une réduction de 32 % de la clairance et un volume de distribution plus élevé de 6 %.

Métabolisme

Le métabolisme joue un rôle très limité dans l'élimination d'ofloxacin. Trois métabolites d'ofloxacin ont été trouvés : ofloxacin-glucuronide, déméthyl-ofloxacin et ofloxacin-N-oxide. L'excrétion urinaire de déméthyl et N-oxyde ofloxacin représente moins de 5 % d'une dose orale.

Excrétion

Ofloxacin est largement excrétée par les reins sous forme inchangée. Jusqu'à 80 % d'une dose orale sont éliminées dans l'urine en 48 h. sous forme native.

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. Données pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, Acide chloridrique, Hydroxide de sodium et Eau PPI.
Excipient(s) à effet notoire : Sodium

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

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité
Avant ouverture : Pas de précautions particulières de conservation.
Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 100 ml de solution injectable pour perfusion, boîte de 1 flacon en verre.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utiliser immédiatement après ouverture.
Vérifier que la solution est limpide.
Vérifier l'ouverture scellée avec des bouchons en caoutchouc butyle
Vérifier l'absence de fuite, éliminer tout flacon endommagé ou partiellement utilisée

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MEDICALE PHARMACEUTIQUE

20 rue de Lamirault- 77090 Collégien – FRANCE

Fabricant

BENGBU TUSHAN PHARMACEUTICAL CO

Bengbu, Anhui Province – CHINE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

NA

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

NA

10. Date de mise à jour du texte

01/12/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I: A délivrer sur ordonnance