

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OFLOCIM-OZ, (Ofloxacin 200 mg et Ornidazole 500 mg solution pour perfusion)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 100 mL contient:

Ofloxacin BP	200 mg
Ornidazole	500 mg
Eau pour injection BP	q.s.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OFLOCIM-OZ, solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des diarrhées liées à des infections mixtes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie intraveineuse

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

400 mg d'Ofloxacin/1000 mg d'Ornidazole/jour en deux prises.

Chez le sujet insuffisant hépatique

Chez le sujet ayant une altération de la fonction hépatique la demie-vie d'élimination étant plus longue (22 heures au lieu de 14 heures) et la clairance plus faible (35 ml/min contre 51 ml/min), l'intervalle des prises doit être doublé.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- chez les patients ayant une allergie (hypersensibilité) à l'ofloxacin, à d'autres quinolones, à l'ornidazole et substances apparentées (imidazolés) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients épileptiques,

- chez les patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de fluoroquinolones,
- 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

Liées à l'Ofloxacine.

Les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) sont susceptibles de présenter une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris l'ofloxacine. Par conséquent l'ofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections connues ou suspectées à SARM à moins que les résultats du laboratoire ont confirmé la sensibilité de l'organisme à l'ofloxacine (et souvent les agents antibactériens recommandés pour le traitement des infections à SARM sont considérés comme inappropriés).

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.

Infections urinaires

La résistance d'*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 urétrites et cervicites gonococciques et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

L'ofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à l'ofloxacine peut être exclue.

Pour les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par l'ofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à l'ofloxacine peut être exclue. Il est nécessaire d'associer l'ofloxacine à un antibiotique possédant un spectre d'activité antibactérienne complémentaire, actif sur les streptocoques et les anaérobies (par exemple, association de β -lactamines et d'inhibiteur de β -lactamase, ou association d'un macrolide ou antibiotiques apparentés ou β -lactamines avec un nitro-imidazolé.).

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

Population pédiatrique

L'ofloxacin ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance en raison d'une toxicité articulaire: arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations. Toutefois, exceptionnellement, après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, la prescription d'ofloxacin peut être envisagée chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans (cette barrière d'âge est due à la forme pharmaceutique, considérant que toute prise de solution pour perfusion est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route) et chez l'adolescent, pour le traitement exceptionnel de certaines infections sévères en échec de traitement conventionnel pour lesquelles les résultats des examens bactériologiques peuvent justifier l'utilisation d'ofloxacin.

Réactions cutanées

Des cas graves de réactions bulleuses cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec l'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si des réactions cutanées et/ou sur les muqueuses se produisent.

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'ofloxacin 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 plusieurs semaines après un traitement par ofloxacin, peut être le signe d'une colite pseudo-membraneuse. Le degré de gravité de la colite pseudo-membraneuse peut varier d'une forme bénigne à une forme plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par ofloxacin. Si une colite pseudo-membraneuse est suspectée, l'ofloxacin doit être immédiatement interrompue.

Une antibiothérapie spécifique adaptée doit être initiée dans les meilleurs délais (par exemple vancomycine par voie orale ou teicoplanine par voie orale ou métronidazole). L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épiléptogène et peuvent déclencher des crises. L'ofloxacin est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir

rubrique 4.3) et, comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacin 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, et des anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables ou des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme la théophylline (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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

Tendinites

Les tendinites, rarement observées avec les quinolones, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille. Les tendinites et les ruptures du tendon, parfois bilatérales, peuvent apparaître dans les 48 heures après le traitement avec ofloxacin et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Les personnes âgées de plus de 60 ans et les patients utilisant des corticoïdes sont plus sujets aux risques de tendinite et de rupture du tendon. Chez le sujet âgé, la dose journalière doit être ajustée selon la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Un contrôle rapproché de ses patients traités avec ofloxacin est par conséquent nécessaire. Tous les patients devraient consulter leur médecin s'ils éprouvent des symptômes de la tendinite.

Si une tendinite est suspectée, le traitement par ofloxacin doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié (par exemple immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Patients insuffisants rénaux

Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de l'ofloxacin, la posologie doit être adaptée chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

Patients avec antécédents de troubles psychotiques

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones dont l'ofloxacin. 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 (voir rubrique 4.8). Dans les situations où un patient développe ces réactions, l'ofloxacin doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être instituées.

L'ofloxacin 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'ofloxacin 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 les fluoroquinolones. 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 « Effets indésirables »).

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).

Myasthénie

Les fluoroquinolones, dont l'ofloxacin, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Depuis la commercialisation, les effets indésirables graves, y compris les décès et la nécessité d'une assistance respiratoire, ont été associés à l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients atteints de myasthénie. L'ofloxacin n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents connus de la myasthénie.

Prévention de la photosensibilité

Des cas de photosensibilisation ont été rapportés avec l'ofloxacin (voir rubrique 4.8). Il est recommandé que les patients ne doivent pas s'exposer inutilement aux rayons du soleil ou aux rayons UV artificiels (par exemple lampe de rayon de soleil, solarium), pendant le traitement et pendant les 48 heures qui suivent l'arrêt du traitement, afin d'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.

Allongement de l'intervalle QT

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

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

- 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 les fluoroquinolones, dont l'ofloxacin, dans ces populations,
- Un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- Un syndrome du QT long congénital,

- des manifestations cardiaques (telles qu'une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde ou une bradycardie),
- 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),

(Voir rubrique 4.2 chez le patient âgé, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Anévrisme aortique et dissection aortique

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice / risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique (par exemple, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension, une athérosclérose connue).

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des perturbations de la glycémie, incluant des hypoglycémies et hyperglycémies ont été rapportés généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été reportés. 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.

Par conséquent, si l'ofloxacin doit être utilisé chez ces patients, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être surveillée.

Troubles de la vision

Si la vision est altérée ou d'autres symptômes visuels apparaissent, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Interférence avec les examens de laboratoire

Chez les patients traités avec l'ofloxacin, la détermination d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faux positifs. Il peut être nécessaire de confirmer l'examen par une méthode plus spécifique.

Les patients atteints de troubles héréditaires rares

Liées à l'Ornidazole.

- Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges ou de confusion mentale ;
- Tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, fixées ou évolutives.

Précautions d'emploi

- Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de dyscrasie sanguine, ou de traitement à forte dose et/ou de traitement prolongé ;
- Ce produit appartient à la famille des nitro-5-imidazolés pour laquelle des cas de potentialisation avec le vécuronium (curarisant non dépolarisant) ont été signalés.

Excipients

Ce médicament contient 370 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 100 ml. Cela équivaut à 18,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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

Liées à l'Ofloxacin

Antiacides, sucralfate, cations métalliques

Des antiacides contenant l'aluminium (dont le sucralfate) et les hydroxydes de magnésium, le phosphate d'aluminium, le zinc, le fer, sont responsables de la réduction de l'absorption des solution pour perfusions d'ofloxacin. L'ofloxacin doit être administrée dans un délai approximativement de deux heures des antiacides.

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 épiléptogène

peut survenir lorsque les quinolones sont administrées simultanément à la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène.

Probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate

Le probénécide diminue la clairance totale de l'ofloxacin de 24%, et augmente l'aire sous la courbe de 16%. Le mécanisme proposé est une compétition ou une inhibition du transport actif au niveau de l'excrétion tubulaire rénale. Il faut être prudent lorsque l'ofloxacin est co-administrée avec des médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale comme le probénécide, la cimétidine, le furosémide et le méthotrexate.

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 »).

Antivitamine K

Des cas d'augmentation des résultats des tests de coagulation (PT / INR) et / ou des saignements, qui peuvent être graves, ont été rapportés chez des patients traités avec l'ofloxacin en association avec un antagoniste de la vitamine K (warfarine). Les tests de coagulation, par conséquent, doivent être surveillés chez les patients traités par antivitamines K (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.

Liées à l'Ornidazole

Association déconseillée :

+ Alcool

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie).

Association à prendre en compte :

+ Fluorouracile (et par extrapolation, tégaful et capécitabine)

Augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance. Surveillance particulière de l'association aux anticoagulants de type coumarinique, bien que la potentialisation de l'effet anticoagulant n'ait pas été observé avec l'ornidazole.

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

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 : « Contre-indications »).

L'administration de l'ornidazole pendant la grossesse et l'allaitement est à éviter faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

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 : « Contre-indications »).

L'administration de l'ornidazole pendant la grossesse et l'allaitement est à éviter faute de données cliniques et expérimentales exploitables.

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ 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
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique*, Réaction anaphylactoïde*, Angioœdème*	Choc anaphylactique*, Choc anaphylactoïde*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		Hypoglycémie chez les patients diabétiques traités par des hypoglycémifiants* (voir section 4.4), Hyperglycémie, Coma hypoglycémique
Affections psychiatriques		Agitation, Troubles du sommeil, Insomnie	Troubles psychotiques (par exemple hallucination), Anxiété,		Troubles psychotiques et dépression mettant en danger le patient lui-même, notamment

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Etat confusionnel, Cauchemars, Dépression		idées suicidaires ou tentatives de suicide* (voir section 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 Agueusie Syncope
Affections oculaires		Irritation oculaire	Troubles visuels		Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		Acouphènes, Perte de l'audition	Troubles de l'audition
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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
					de l'intervalle QT confirmé par l'ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9).
Affections vasculaires			Hypotension		
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* Ictère cholestatique	Dyspepsie, Flatulence, Constipation, Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines), Augmentation de la bilirubine sanguine		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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
					patients souffrant d'affections hépatiques sous-jacentes (voir rubrique 4.4).
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, Stomatite Dermatite exfoliative
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	Rhabdomyolyse et/ou myopathie, Faiblesse musculaire, Déchirure musculaire, Rupture musculaire, Rupture du ligament,

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				être bilatérale	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 conditions liées au site d'administration					Asthénie, Pyrexie, Douleurs (y compris les douleurs du dos, de la poitrine, et des extrémités).

* effets faisant suite à la longue expérience acquise après la mise sur le marché.

4.9. Surdosage

Les signes les plus importants attendus suite à un surdosage sont des symptômes du système nerveux central, tels que la confusion, les sensations vertigineuses, les troubles de la conscience et les convulsions, l'augmentation de l'intervalle QT ainsi que des réactions gastro-intestinales tels que les nausées et les érosions de la muqueuse.

Des effets sur le SNC, y compris l'état confusionnel, les convulsions, les hallucinations, et les tremblements ont été observés après la commercialisation.

Dans le cas où un traitement symptomatique du surdosage doit être mis en œuvre, la surveillance par ECG doit être réalisée, en raison de la possibilité de l'allongement de l'intervalle QT. Les antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. Une fraction de l'ofloxaciné peut être éliminée de l'organisme par hémodialyse. La dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire ne sont pas efficaces pour éliminer l'ofloxaciné. Aucun antidote spécifique n'existe.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Ofloxacin

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolones, code ATC : J01MA01.

L'ofloxacin 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'ofloxacin (2012.01.01, v.2.0)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 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. Elle 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'ofloxacin :

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES**Aérobies à Gram positif***Bacillus anthracis* (1)

Corynébactéries (\$)

Staphylococcus méticilline-sensible*Streptococcus* (\$)**Aérobies à Gram négatif***Bordetella 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* (\$)**Classes****ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES****(RESISTANCE 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'ofloxacine 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*.

Ornidazole

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIBACTERIENS, code ATC P01AB03

(P : Produits antiparasitaires, insecticides et répellents).

L'ornidazole est un anti-infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

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

S ≤ 4 mg/l et R > 4 mg/l

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. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
------------	--

ESPÈCES SENSIBLES Anaérobies Bacteroides fragilis Bifidobacterium Bilophila Clostridium Clostridium difficile Clostridium perfringens Eubacterium Fusobacterium Peptostreptococcus Porphyromonas Prevotella Veillonella	60 - 70 % 20 - 30 %
ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobie à Gram positif Actinomyces Anaérobies Mobiluncus Propionibacterium acnes	
ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE Entamoeba histolytica Giardia intestinalis Trichomonas vaginalis	

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ofloxacin

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Absorption

Après administration orale d'ofloxacin chez le sujet à jeun, l'absorption est importante et rapide, le pic sérique apparaissant au bout d'une heure en moyenne.

Distribution

La concentration sérique maximale, après une prise unique de 200 mg est comprise entre 2,5 et 3 µg/ml en moyenne et après une prise unique de 400 mg, est de 4,7 à 6,5 µg/ml en moyenne.

La demi-vie sérique d'élimination est de 7 heures et est indépendante de la dose.

Après administrations répétées, la concentration sérique n'est pas notablement augmentée (facteur multiplicatif de l'ordre de 1,5), ce qui traduit une faible accumulation plasmatique du produit.

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, de la prostate, des ganglions, des tissus de la sphère gynécologique, ainsi que dans la salive et le mucus bronchique.

Biotransformation – 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 ou 400 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.

Ornidazole

Absorption

L'absorption est rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures après administration per os.

Distribution

Après administration orale d'une seule dose de 750 mg d'ornidazole, la concentration plasmatique maximale est de 11 µg/ml.

La demi-vie plasmatique est de 12 à 14 heures

L'ornidazole diffuse dans tout l'organisme, passe dans le LCR et le placenta.

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 15%.

Biotransformation

L'ornidazole est métabolisé par le foie à 95% Cinq métabolites libres ou glucuro- et sulfo-conjugués sont identifiés.

Excrétion

L'élimination de l'ornidazole se fait principalement sous forme de métabolites inactifs, par voie rénale (65%) et biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'ornidazole s'est montré cancérigène chez l'animal, la pertinence de ces résultats chez l'Homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 100 ml

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé pour détecter toute particule. A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

CIMPRO HEALTHCARE LIMITED

SCO 5, FIRST FLOOR, VILLAGE GULLERWALA,

SAI ROAD, BADDI, Solan,

Himachal Pradesh – 173205, INDIA

Fabrique en Inde Par:

IVM PHARMACIA

Plot No. 5, Industrial Township, BhatoliKalan

Baddi, Distt. Solan (H.P.) – 173205, India

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

Sans objet.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.