

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin Viatris 200 mg, filmomhulde tabletten
Ofloxacin Viatris 400 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ofloxacin Viatris 200 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg ofloxacin.

Ofloxacin Viatris 400 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg ofloxacin.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ofloxacin Viatris 200 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat ook 96,00 mg lactose.

Ofloxacin Viatris 400 mg

Elke filmomhulde tablet bevat ook 228,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ofloxacin Viatris 200 mg

Een witte biconvexe capsule-vormige, filmomhulde tablet met de inscriptie 'OF', een deelstreep en de inscriptie '200' aan de ene zijde en aan de andere zijde de inscriptie 'G'.

Ofloxacin Viatris 400 mg

Een gele biconvexe capsule-vormige, filmomhulde tablet met de inscriptie 'OF', een deelstreep en de inscriptie '400' aan de ene zijde en aan de andere zijde de inscriptie 'G'.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De volgende indicaties zijn beperkt tot volwassenen.

Ofloxacin is bestemd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties, indien veroorzaakt door voor ofloxacin gevoelige pathogenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties;
- Niet door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis;
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*.

Bij de volgende indicaties mag ofloxacin uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële geneesmiddelen te gebruiken die doorgaans aanbevolen worden voor de behandeling van deze infecties:

- acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis;
- buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie;
- ongecompliceerde cystitis;
- urethritis.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van anti-microbiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van ofloxacin wordt vastgesteld aan de hand van het type en de ernst van de infectie. De dosering voor volwassenen varieert van 200 tot 800 mg per dag.

Doseringen tot 400 mg kunnen als een eenmalige dosis gegeven worden, bij voorkeur 's ochtends. In het algemeen dienen de verschillende doses met ongeveer gelijke intervallen gegeven te worden over de dag.

In individuele gevallen kan het nodig zijn de dosering te verhogen tot een maximale totale dosering van 800 mg per dag, die als tweemaal daags 400 mg gegeven moet worden binnen ongeveer gelijke tijdsintervallen. Dit kan van toepassing zijn bij infecties veroorzaakt door pathogenen met verminderde of wisselende gevoeligheid voor ofloxacin, bij ernstige en/of gecompliceerde infecties (bijvoorbeeld van de ademhalings- of urinewegen) of wanneer de patiënt niet adequaat reageert.

De volgende doseringen worden aanbevolen:

| <i>Indicatie</i> | <i>Eenmalige en dagelijkse dosering</i> |
|---|--|
| Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 400 mg |
| Ongecompliceerde cystitis | 200 mg - 400 mg per dag |
| Acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties | 400 mg per dag, eventueel verhogen tot 2 maal daags 400 mg |
| buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van bronchitis | 400 mg per dag, eventueel verhogen tot 2 maal daags 400 mg |
| Niet door gonococci veroorzaakte urethritis en cervicitis | 400 mg per dag |

Een eenmalige dosis van 400 mg ofloxacin is voldoende voor de behandeling van door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*.

Speciale patiëntgroepen

Gestoorte nierfunctie

De doseringen, volgend op een normale eerste startdosis, moeten verlaagd worden bij patiënten met een gestoorde nierfunctie op basis van de creatinine klaring of de hoeveelheid creatinine in het plasma.

| <i>Creatinine Klaring</i> | <i>Plasma Creatinine</i> | <i>Onderhoudsdosering*</i> |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 20 tot 50 ml/min* | 1,5 tot 5 mg/dl | 100 mg tot 200 mg ofloxacin per dag |
| < 20 ml/min** | > 5 mg/dl | 100 mg ofloxacin per dag |

* Volgens de indicatie of het dosisinterval

** De serum concentraties van ofloxacin dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige nierafwijkingen en bij dialyse patiënten.

Patiënten die hemodialyse of peritoneaaldialyse ondergaan dienen 100 mg ofloxacin per dag te krijgen.

Wanneer creatinine niveaus niet gemeten kunnen worden, kan het worden bepaald met referentie naar serum creatinine niveaus door gebruik te maken van de volgende Cockcroft formule voor volwassenen:

$$\begin{array}{l} \text{Mannen:} \quad \text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{weight(kg)} \times (140 - \text{leeftijd in jaren})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \\ \text{of} \\ \text{Vrouwen:} \quad \text{ClCr (ml/min)} = \frac{\text{weight(kg)} \times (140 - \text{leeftijd in jaren})}{0.814 \times \text{serum creatinine (\mu mol/l)}} \\ \text{0.85 x (above value)} \end{array}$$

Gestoorte leverfunctie

Bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (bijvoorbeeld bij levercirrose met ascites) kan de uitscheiding van ofloxacin verminderd zijn. In zulke gevallen wordt aanbevolen de dagdosis van 400 mg niet te overschrijden, vanwege de mogelijke afname van excretie.

Ouderen

Aanpassing van de dosering voor ouderen is niet nodig, tenzij dosisverlaging nodig is wegens een gestoorde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 QT interval prolongatie).

Pediatrische patiënten

Ofloxacin is gecontraïndiceerd bij kinderen of bij jongeren in de groeifase (zie rubriek 4.3).

Duur van de behandeling

De behandeling dient niet de 2 maanden te overschrijden.

Een dagelijkse dosering van 400 mg kan als éénmalige gift ingenomen worden. In dat geval is het wenselijk ofloxacin 's ochtends in te nemen.

Een dagelijkse dosering van meer dan 400 mg moet verdeeld worden over twee giften en ongeveer gelijke tussenpozen worden toegediend.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ofloxacin tabletten dienen zonder te kauwen met een ruime hoeveelheid vloeistof ingenomen te worden, voor of tijdens de maaltijd. De tabletten mogen niet binnen twee uur na inname van antacida, sucralfaat of metaalionen bevattende preparaten (aluminium, ijzer, magnesium of zink), didanosine kauwbare of gebufferde tabletten (voor HIV) ingenomen worden, omdat een vermindering van de absorptie van ofloxacin kan optreden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Ofloxacin dient niet te worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, andere fluorochinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met epilepsie in de anamnese of een bestaande aandoening van het centraal zenuwstelsel waarbij de drempelwaarde voor het krijgen van epileptische aanvallen verlaagd is.
- Patiënten die in het verleden hebben geleden aan peesaandoeningen die gerelateerd waren aan het gebruik van fluorochinolonen.
- Kinderen of jongeren in de groeifase, bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven, omdat het risico van schade aan het kraakbeen van de groeischijf in het groeiende individu niet geheel kan worden uitgesloten.
- Patiënten met latente of bestaande glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie, wegens hemolytische reacties die kunnen optreden tijdens de behandeling met chinolonen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van ofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van patiënten met ofloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Ofloxacin is niet het eerste keus geneesmiddel bij de behandeling van pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* of *Chlamydia pneumoniae*.

Methicilline-resistente S.aureus

Methicilline-resistente *S.aureus* is zeer waarschijnlijk co-resistent tegen fluorochinolonen, waaronder ofloxacin. Daarom wordt ofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties, tenzij laboratoriumresultaten gevoeligheid van het organisme hebben bevestigd voor ofloxacin (en algemeen aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties als ongepast worden beschouwd).

Weerstand tegen fluorochinolonen van E. coli

De meest voorkomende ziekteverwekker betrokken bij urineweginfecties - varieert in de hele Europese Unie. Voorschrijvers wordt aangeraden om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie in *E. coli* voor fluorochinolonen.

Streptococcus pneumoniae, β -haemolytic Streptococci en Mycoplasma

Ofloxacin is niet het eerste-keus geneesmiddel voor gebruik bij pneumonie veroorzaakt door Pneumococci of Mycoplasma of infecties veroorzaakt door β -haemolytic Streptococci.

Neisseria gonorrhoeae infecties

Vanwege de toename in de resistentie van *N. gonorrhoeae*, dient ofloxacin niet als empirische behandeloptie bij vermoedelijke gonokokken infectie, tenzij het pathogeen is geïdentificeerd en bevestigd als vatbaar voor ofloxacin. Wanneer er na drie dagen behandeling geen klinische verbetering is bereikt, dient de behandeling te worden heroverwogen.

Overgevoeligheid en allergische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties werden gerapporteerd na eerste toediening fluorochinolonen. Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen zich ontwikkelen tot levensbedreigende shock, zelfs na eerste toediening. In deze gevallen dient ofloxacin gestaakt te worden en dient er een geschikte behandeling (bijvoorbeeld behandeling voor shock) te worden gestart.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Aorta-aneurysma en dissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom, of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroiden.

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Ernstige bulleuze reacties

Gezellen van ernstige blaasvormige huidreacties zoals het Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gerapporteerd met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden geadviseerd hun arts onmiddellijk voorafgaand aan de voortzetting van de behandeling te contacteren als huid en / of mucosale reacties optreden.

Door Clostridioides difficile veroorzaakte aandoeningen

Diarrée, in het bijzonder wanneer deze ernstig is, langdurig is en/of met bloed gepaard gaat, die tijdens of na behandeling met ofloxacin optreedt (tot enkele weken na de behandeling), kan symptomatisch zijn voor pseudomembraneuze colitis (*Clostridioides difficile* - Associated Diarrhoea – CDAD).. CDAD kan variëren in ernstigheid van mild tot de meest ernstige vorm die levensbedreigend is (zie

rubriek 4.8). Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree ontwikkelen tijdens of na behandeling met ofloxacin. Wanneer er een verdenking van pseudomembraneuze colitis is, moet de behandeling met ofloxacin direct gestaakt worden.

Er moet meteen met een geschikte en specifieke antibioticabehandeling worden gestart (bijvoorbeeld orale vancomycine, orale teicoplanine of metronidazole). Producten die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontraïndiceerd.

Patiënten die gevoelig zijn voor convulsies

Chinolonen kunnen de drempel voor convulsies verlagen of kunnen convulsie veroorzaken. Ofloxacin is gecontraïndiceerd bij patiënten met een verleden met epilepsie of een bekende predispositie voor epileptische aanvallen (zie rubriek 4.3). Patiënten met een bekende dispositie voor epileptische aanvallen waaronder die met bestaand centraal zenuwstelsel lesies, of die gelijktijdig behandeld worden met fenbufen en gelijksoortige NSAID's of met geneesmiddelen die de drempelwaarde voor het ontstaan van epileptische toevallen verlagen, bijvoorbeeld theofylline (zie rubriek 4.5).

In geval van stuipen moet de behandeling met ofloxacin beëindigd worden (zie rubriek 4.5).

Tendonitis en peesruptuur

Tendonitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het starten van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en zijn gemeld tot enkele maanden na het staken van chinolonen en fluorochinolonen. Het risico van tendonitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en bij patiënten die corticosteroiden gebruiken. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden worden vermeden. De dagelijkse dosis moet worden aangepast bij oudere patiënten op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Nauwkeurige controle van deze patiënten is daarom noodzakelijk als ze ofloxacin voorgeschreven krijgen.

Alle patiënten dienen hun arts te raadplegen indien zij symptomen van tendinitis krijgen. Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Gezien het feit dat ofloxacin voornamelijk renaal wordt uitgescheiden, dient de dosering van ofloxacin bij patiënten met nierinsufficiëntie aangepast te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornis

Psychotische reacties werden gemeld bij patiënten die fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, kregen. In sommige gevallen zijn deze geëvolueerd naar suïcidale gedachten of zelfbedreigend gedrag met zelfdodingspogingen), soms na een eenmalige dosis van ofloxacin (zie rubriek 4.8). Als de patiënt deze reacties vertoont, moet de behandeling met ofloxacin meteen stopgezet worden bij de eerste tekenen van deze reacties en moeten de patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies.

Alternatieve non-fluoroquinolon antibacteriële behandeling zou overwogen moeten worden en geschikte maatregelen moeten getroffen worden.

Ofloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen of bij patiënten met een psychiatrische aandoening.

Patiënten met een verstoorde leverfunctie

Ofloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verstoorde leverfunctie, omdat leverschade kan optreden. Gevallen van fulminante hepatitis die zich kan ontwikkelen tot leverfalen (tot fatale gevallen) werden gemeld met fluorochinolonen. De patiënten moeten aangeraden worden om met de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts als ze tekenen en symptomen van leveraandoening krijgen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of pijnlijke buik (zie rubriek 4.8).

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Vanwege de mogelijke stijgingen in stollingstesten (PT [prothrombine tijd] /INR [International Normalized Ratio]) en/of bloeding bij patiënten behandeld met fluorochinolonen, ook ofloxacin, in combinatie met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine), moeten stollingstesten regelmatig uitgevoerd worden wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Myasthenia gravis

Fluorochinolonen, waaronder ofloxacin, hebben neuromusculaire blokkerende activiteit en kunnen spierzwakte verergeren bij patiënten met myasthenia gravis. Meldingen na het op de markt brengen van ernstige bijwerkingen, waaronder sterfgevallen en de eis voor respiratoire ondersteuning, zijn geassocieerd met fluorochinolonen gebruik bij patiënten met myasthenia gravis. Ofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

Superinfectie

Zoals met andere antibiotica, kan het gebruik van ofloxacin, zeker bij langdurige therapie, leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen, vooral Enterococci, resistente stammen van sommige organismen of Candida. Herhaalde evaluatie van de toestand van de patiënt is essentieel en periodieke *in vitro* gevoeligheidstesten kunnen bruikbaar zijn. Als tijdens de behandeling secundaire infectie optreedt, moeten passende maatregelen worden genomen.

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie is gemeld met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat patiënten zich niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatige UV-stralen (bijv. hoogtezon, solarium), tijdens de behandeling en gedurende 48 uur na staken van de behandeling om fotosensibilisatie te voorkomen.

Verlenging van QT interval

Zeer zelden zijn er gevallen gemeld van QT prolongatie bij patiënten die fluorochinolonen gebruiken.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van fluorochinolonen, bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- Ouderen en vrouwen die gevoeliger kunnen zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen; Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze populaties bij de inname van fluorochinolonen, waaronder ofloxacin;
Niet behandelde elektrolyten onbalans (bijvoorbeeld hypokalemie, hypomagnesie);
- aangeboren syndroom met lang QT-interval;
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica);
- hartaandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie).

(Zie rubriek 4.2. "Ouderen" en rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9).

Dysglycemie

Zoals met alle chinolonen werden veranderingen in bloedsuiker waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie vaker in ouderen gemeld, gewoonlijk bij suikerpatiënten met gelijktijdige behandeling

met een oraal antidiabeticum (bv. glibenclamide) of met insuline. Er zijn gevallen gemeld van hypoglycemisch coma. Bij suikerpatiënten is zorgvuldige opvolging van de suikerspiegel aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Ofloxacin behandeling moet onmiddellijk gestopt worden indien een patiënt een **verstoring** in bloedsuiker meldt en een alternatieve non-fluoroquinolon antibacteriële behandeling dient overwogen te worden.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dyesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met glucose-6- fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met latente of vastgestelde deficiëntie in glucose-6- fosfaatdehydrogenase kunnen vatbaarder zijn voor hemolytische reacties als ze behandeld worden met chinolonen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van ofloxacin aan zulke patiënten, mogelijk ontstaan van hemolyse moet worden gecontroleerd.

Interferentie met laboratoriumtests

Bij patiënten behandeld met ofloxacin kan bepaling van opiaten of porfyriene niveaus in de urine vals-positieve resultaten geven. Het kan nodig zijn om dit te bevestigen door meer specifieke methode.

Kruisresistentie met verschillende quinolonen is aangetoond.

Visie aandoeningen

Indien het gezichtsvermogen minder wordt of andere effecten op de ogen worden ervaren, dient onmiddellijk een oftalmoloog geraadpleegd worden.

Hulpstoffen met bekend effect

Ofloxacin bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijkheidsaandoeningen of galactose intolerantie, algehele lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet nemen.

Ofloxacin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida, Sucralfaat, ijzerpreparaten

Tegelijkertijd toegediende magnesium/aluminium antacida, sucralfaat, zink- of ijzerpreparaten en didanosine kauwbare/gebufferde tabletten, kunnen de absorptie van ofloxacin verminderen. Ofloxacin dient derhalve 2 uur voor inname van zulke preparaten te worden ingenomen.

Theofylline, fenbufen of vergelijkbare niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

Er zijn geen farmacokinetische interacties gevonden van ofloxacin met theofylline in een klinische studie. Echter, een duidelijke verlaging van de cerebrale convulsiedrempel kan optreden wanneer chinolonen tegelijk worden toegediend met theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, of andere middelen, die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen.

In het geval van convulsieve toevallen dient de behandeling met ofloxacin gestaakt te worden.

Probenecide, cimetidine, furosemide en methotrexaat

Probenecide verlaagde de totale klaring van ofloxacin met 24% en verhoogde de AUC met 16%. Het voorgestelde mechanisme is een competitie of remming voor actief transport in de tubulaire excretie. Voorzichtigheid is geboden wanneer ofloxacin wordt toegediend met geneesmiddelen die effect hebben op de tubulaire renale secretie zoals probenecide, cimetidine, furosemide en methotrexaat.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Ofloxacin, net als andere fluorochinolonen, moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval (bv Klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, en antipsychotica) verlengen (zie rubriek 4.4 QT-interval verlenging).

Vitamine K-antagonisten

Verhoogde coagulatiestesten (PT / INR) en / of bloeden, die ernstig kunnen zijn, zijn gemeld bij patiënten behandeld met ofloxacin in combinatie met een vitamine K antagonist (bijv. warfarine). Coagulatie onderzoek moet daarom worden uitgevoerd bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten vanwege een mogelijke toename van het effect van coumarinderivaten (zie rubriek 4.4).

Glibenclamide

Ofloxacin kan een geringe verhoging van de plasmaspiegel van glibenclamide veroorzaken wanneer gelijktijdig toegediend. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten die gelijktijdig worden behandeld met ofloxacin en glibenclamide zorgvuldig worden gecontroleerd. Omdat dit sneller tot hypoglykemie kan leiden, wordt aanbevolen in dit geval de bloedsuikerspiegel nauwkeurig in de gaten te houden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een klein aantal gegevens bij mensen is niet gebleken dat het gebruik van fluorochinolonen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico van misvormingen of andere bijwerkingen op de uitkomst van de zwangerschap geeft. In dierproeven is schade aan het gewrichtskraakbeen in onvolwassen dieren geconstateerd, maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Daarom dient ofloxacin niet gegeven te worden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Ofloxacin wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Vanwege de kans op atropathie en andere ernstige toxiciteit bij zuigelingen, moet de borstvoeding gestopt worden tijdens de behandeling met ofloxacin (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat er zo nu en dan gevallen van sufheid/slaperigheid, bekwaamheidsvermindering, duizeligheid/draaierigheid en visusstoornissen gemeld zijn, welke een effect kunnen hebben op het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en te reageren, en daarom een risico inhouden in situaties waar dit vermogen vereist is (bijvoorbeeld het besturen van een voertuig of het bedienen van machines) is het van belang dat de patiënt weet hoe hij/zij reageert op ofloxacin alvorens aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen. Alcohol kan deze effecten versterken.

4.8 Bijwerkingen

De informatie hieronder is gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide postmarketing ervaring.

| Systeem/ orgaanklassen | Soms (≥1/1.000 tot <1/100) | Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) | Zeer zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens)* |
|--|--|---|--|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Overgroei van ongevoelige micro-organismen incl. schimmels | | | |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | | | anemie, hemolytische anemie, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie | agranulocytose beenmergdepressie pancytopenie |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | anafylactische reactie **, anafylactoïde reactie **, angio-oedeem ** | anafylactische shock **, anafylactoïde shock ** | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Anorexie, hypoglykemische coma | | hypoglykemie bij diabetici behandeld met hypoglykemiërende stoffen (zie rubriek 4.4), hyperglykemie |
| Psychiatrische stoornissen* | agitatie, slaapsstoornissen, slapeloosheid | psychotische stoornis (bv. hallucinatie), angst, toestand van verwarring, nachtmerries, depressie, delirium | | psychotische stoornis en depressie met zelfbedreigend gedrag tot suïcidale ideeën of zelfdodingspogingen) (zie rubriek 4.4) zenuwachtigheid |
| Zenuwstelsel-aandoeningen* | duizeligheid, hoofdpijn | paresthesie, dysgeusie, parosmie, geheugenstoornis | perifere sensorische neuropathie **, perifere sensorisch-motorische neuropathie **, stuipen **, extrapiramidale symptomen of andere stoornissen van spiercoördinatie | tremor, dyskinesie, ageusie, syncope, Benigne intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) |
| Oogaandoening en* | oogirritatie | stoornissen bij het zien | | uveïtis |

| Systeem/ orgaanklassen | Soms (≥1/1.000 tot <1/100) | Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) | Zeer zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens)* |
|--|--|--|--|--|
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen* | vertigo | | oorsuizen, gehoorverlies | |
| Hartaandoeningen*** | | tachycardie | | ventrikularitmie en torsades de pointes (overwegend gemeld bij patiënten met risicofactoren voor verlenging van het QT-interval), verlengd QT-interval op het ecg) (zie rubriek 4.4 en 4.9) |
| Bloedvataandoeningen*** | | hypotensie | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | hoesten, nasofaryngitis | dyspneu, bronchospasme | | allergische pneumonitis (pneumonie), ernstige dyspneu |
| Maagdarmlaandoeningen | buikpijn, diarree, misselijkheid, braken | enterocolitis, soms hemorragisch | pseudomembraneuze colitis** | Dyspepsie, Flatulentie, Constipatie, pancreatitis |
| Lever- en galaandoeningen | | stijging in leverenzymen (ALT, AST, LDH, gamma-GT en/of alkalische fosfatase), stijging in bloedbilirubine waarden | cholestatische geelzucht | hepatitis, die ernstig kan zijn.** Ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen van acuut leverfalen, soms dodelijk, zijn gemeld met ofloxacin, met name bij patiënten met onderliggende leveraandoeningen (zie rubriek 4.4) |

| Systeem/ orgaanklassen | Soms (≥1/1.000 tot <1/100) | Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) | Zeer zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens)* |
|---|--|---|---|---|
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | jeuk, uitslag | netelroos, opvliegers, hyperhydrose, pustulaire uitslag | erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, lichtgevoeligheid s-reactie*, geneesmiddel- uitslag vasculaire purpura, vasculitis, die in uitzonderlijke gevallen kan leiden tot huidnecrose (vasculitis presenteert zich over het algemeen met petechiën, bloedende blaasjes en kleine puistjes met korstjes en kan zelfs inwendige organen aantasten) | Stevens-Johnson- syndroom, acute gegenaraliseerde exanthemateuze pustulosis, geneesmiddeluitslag, stomatitis exfoliatieve dermatitis |
| Skeletspierstels el- en bindweefsel- aandoeningen* | | tendinitis | arthralgie, myalgie, peesruptuur (bv. achillespees) zoals het geval is met fluoroquinolonen , dit effect kan optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling en bilateraal kan zijn. | rabdomyolyse en/of myopathie, spierzwakte, spierscheuren, spierrupturen scheuren van pezen arthritis |
| Nier- en urine- aandoeningen | | stijging in serum- creatinine | acuut nierfalen | acute interstitiële nefritis |
| Congenitale, familiaire en genetische aandoeningen | | | | aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie |

| Systeem/ orgaanklassen | Soms (≥1/1.000 tot <1/100) | Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) | Zeer zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens)* |
|---|--|---|--|--|
| Algemene en toedieningsplaat s aandoeningen | | | | Asthenie, pyrexie, pijn (waaronder pijn in de rug, borst en extremiten) |

* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

** Postmarketing ervaring

*** Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

De belangrijkste te verwachten symptomen van een acute overdosering zijn CZS symptomen zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsvermindering en epileptische aanvallen en vergroting van QT interval, maar ook gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid en erosie van het maagdarmslijmvlies.

Effecten op het centraal zenuwstelsel waaronder verwardheid, convulsie, hallucinatie en tremor zijn gemeld na het op de markt brengen.

Behandeling

In het geval van overdosering wordt aanbevolen stappen te ondernemen om alle niet geabsorbeerde ofloxacin te verwijderen, door bijvoorbeeld een maagspoeling of het toedienen van adsorbentia en natriumsulfaat. Deze handelingen dienen, indien mogelijk, binnen 30 minuten te worden uitgevoerd. Antacida worden aanbevolen voor de bescherming van het maagdarmslijmvlies.

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is. Antaciden kunnen worden gebruikt ter bescherming van de darmmucosa. Een fractie van ofloxacin kan worden verwijderd uit het lichaam met hemodialyse. Peritoneale dialyse en CAPD zijn niet effectief tegen het verwijderen van ofloxacin uit het lichaam. Er zijn geen specifieke meldingen.

De eliminatie van ofloxacin kan verhoogd worden door geforceerde diurese.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële chinolonen, fluoroquinolonen

ATC code: J01 MA 01

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel bevat ofloxacin, een breed-spectrum anti-infectie middel dat tot de fluoroquinolonen groep behoort. Ofloxacin werkt op zowel grampositieve als gramnegatieve bacteriën.

Resistentie

Resistentie voor ofloxacin is verworven in een meerstapsproces op de specifieke plek door mutaties in de twee type II topoisomerasen, DNA gyrase en topoisomerase IV. Andere mechanismen van resistentie zoals permeabiliteitsbarrières (vaak bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxsystemen kunnen ook de gevoeligheid voor ofloxacin beïnvloeden.

Prevalentie van resistentie kan, afhankelijk van tijd en plaats, voor de geselecteerde soorten verschillen. Plaatselijke informatie over resistentie is daarom gewenst, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Als dit nodig is dient hulp van een expert gezocht te worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie zo is dat het gebruik van het middel in sommige typen infecties heroverwogen moet worden

Gevoeligheidstest breekpunten

Minimale remmende concentratie (MIC) breekpunten vastgesteld door het Europese comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST) zijn als volgt:

| Organismen | Minimale remmende concentratie (mg/l) | |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| | Gevoelig | resistentie |
| <i>Enterobacterales</i> | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,06 | > 0,06 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0,25 | > 0,25 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0,125 | > 0,25 |

PK-PD relatie

Fluoroquinolonen hebben een dosis-afhankelijke bacteriedodende activiteit met een gematigd post-antibiotisch effect. Voor deze klasse van antibiotica is de ratio tussen de oppervlakte onder de curve (AUC) en de minimale remmende concentratie (MIC) of tussen de maximale concentratie (C_{max}) en de MIC, voorspellend voor het klinische succes.

Bacteriologische activiteit

De volgende pathogenen kunnen worden beschouwd als gevoelig:

- *Meticillineresistente Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Enterobacter, Citrobacter*
- *Proteus (indole-negative and indole-positive)*
- *Salmonella, Shigella*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Campylobacter jejuni*

- *Vibrio cholerae*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Hafnia spp.*
- *Aeromonas spp.*
- *Plesiomonas spp.*
- *Chlamydiae*
- *Legionella pneumophila*.

Matig gevoelige bacteriën zijn onder meer:

- *Serratia marcescens*
- *Enterococcus faecium*
- *Clostridium tetani*
- *Enterococci*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Streptococcus viridans*
- *Mycoplasma hominis*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium fortuitum*.

Bacteriën die worden beschouwd als resistent:

- *Fusobacterium spp.*
- *Eubacterium spp.*
- *Peptococci*
- *Peptostreptococci*
- *Treponema pallidum*
- *Clostridium difficile*
- *Nocardia asteroides*
- *Bacteroides spp.*
- *Ureaplasma urealyticum*.

In het geval van een urineweginfectie kan een MIC < 16 µg/ml nog als vatbaar worden beschouwd.

Therapeutische doses ofloxacin hebben geen farmacologische effecten op het willekeurige of autonome zenuwstelsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ofloxacin wordt na orale toediening aan vrijwilligers op een nuchtere maag snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd. De piek plasmaconcentratie na een enkelvoudige toediening van 200 mg bedraagt gemiddeld 2,6 µg/ml en wordt binnen 1 uur bereikt. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 5,7 tot 7 uur en is niet dosis afhankelijk.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume bedraagt 120 liter. Na meervoudige toediening stijgt de plasmaconcentratie niet wezenlijk (cumulatiefactor bij tweemaal daagse toediening: 1,5). De binding aan plasmaproteïnen bedraagt ca. 25%.

Biotransformatie

De biotransformatie van ofloxacin is lager dan 5%. De twee belangrijkste metabolieten die in de urine gevonden worden zijn N-desmethyl-ofloxacin en ofloxacin-N-oxide.

Eliminatie

Uitscheiding vindt hoofdzakelijk renaal plaats. Tussen 80-90% van de dosering wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Ofloxacin wordt in geglycuronideerde vorm in de gal teruggevonden. De farmacokinetiek van ofloxacin na intraveneuze toediening lijkt zeer op die van orale toediening. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de plasma-halfwaardetijd verlengd; totale en renale klaring nemen evenredig af met de creatinineklaring. In geval van nierinsufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd.

Niet-klinisch relevante interacties zijn gezien met voedsel en er is geen interactie gevonden tussen ofloxacin en theofylline.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten in conventionele studies naar veiligheid, farmacologie, acute toxiciteit, herhaalde dosis toxiciteit en reproductie studies, zijn alleen waargenomen na blootstellingen beduidend hoger dan de maximale blootstelling aan mensen. Dit geeft aan dat deze waargenomen effecten voor klinisch gebruik weinig relevant zijn.

Gewrichtstoxiciteit is bij jonge ratten en honden waargenomen na blootstelling aan doseringen binnen het humane therapeutische bereik. Ofloxacin bezit een neurotoxisch potentieel en veroorzaakt reversibele afwijkingen aan de testes in hoge doseringen.

Mutageniteit studies toonden geen mutageniteit van ofloxacin aan. Ofloxacin is echter, net als sommige andere chinolonen, fototoxisch in dieren bij blootstelling aan doseringen binnen het humane therapeutische bereik. Het fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene potentieel van ofloxacin is vergelijkbaar met dat van andere gyaseremmers.

Preklinische gegevens uit conventionele genotoxiciteit studies laten geen bijzondere gevaren zien voor de mens, het carcinogene potentieel is niet onderzocht.

Reproductie toxiciteit

Ofloxacin heeft geen nadelig effect op de fertiliteit, peri- of postnatale ontwikkeling en therapeutische doseringen leiden niet tot enige teratogene of andere embryotoxische effecten bij dieren. Ofloxacin passeert de placenta en de waarden die bereikt worden in het vruchtwater zijn ongeveer 30% van de maximale concentraties gemeten in het serum van de moeder.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ofloxacin Viatri 200 mg

Tabletkern

Maïszetmeel

Lactose anhydraat

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose natrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Talk

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Carnaubawas

Ofloxacin Viatri 400 mg

Tabletkern

Maïszetmeel

Lactose anhydraat

Hydroxypropylcellulose

Natriumzetmeel glycollaat (type A)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Talk

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium PVC/PVDC blisters en polypropyleen flacons met gezegelde polyethyleen sluiting (met optionele polyethyleen 'ullage filler').

Verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgroottes: 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 50, 100, 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ofloxacin Viatris 200 mg - RVG 27753
Ofloxacin Viatris 400 mg - RVG 27754

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2002
Datum van laatste verlenging: 11 juni 2007

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 7: 13 december 2023