

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin Mylan 400 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Ofloxacin Mylan 400 mg bevat 400 mg ofloxacin.

Elke tablet bevat ook 228 lactose anhydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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 verdeeld worden in gelijke helften.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- Infecties van de lagere luchtwegen waaronder pneumonie, bronchitis en acute exacerbaties van chronische bronchitis veroorzaakt door gramnegatieve aërobe bacteriën. (Ofloxacin is niet het middel van eerste keus bij pneumonieën veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* of *Chlamydia pneumoniae*).
- Hogere en lagere urineweginfecties, waaronder ongecompliceerde (cystitis) en gecompliceerde urineweginfecties.
- Ongecompliceerde urethrale en cervicale gonorrhoe, niet door gonococci veroorzaakte urethritis en cervicitis.

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

#### **Wijze van toediening:**

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) ingenomen worden, omdat een vermindering van de absorptie van ofloxacin kan optreden. (zie rubriek 4.5. Interacties).

**Algemeen aanbevolen 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. 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>	<i>Gebruikelijke therapieduur</i>
Ongecompliceerde urineweg /cervicale gonorrhoe	400 mg	eenmalige toediening
Ongecompliceerde lagere urineweg infecties	200 mg-400 mg per dag	3 dagen
Gecompliceerde hogere urineweg infecties	400 mg per dag, eventueel verhogen tot 2 maal daags 400 mg	7-10 dagen
Infecties van de lagere luchtwegen	400 mg per dag, eventueel verhogen tot 2 maal daags 400 mg	7-10 dagen
Niet door gonococci veroorzaakte urethritis en cervicitis	400 mg per dag	7-10 dagen

Een eenmalige dosis van 400 mg ofloxacin is voldoende voor de behandeling van ongecompliceerde gonorrhoe.

**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
Hemo- of peritoneaaldialyse		100 mg ofloxacin per dag

**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.

**Kinderen:**

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

**Ouderen:**

Aanpassing van de dosering voor ouderen is niet nodig, tenzij dosisverlaging nodig is wegens een gestoorde nier- of leverfunctie.

### ***Duur van de behandeling:***

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.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ofloxacin dient niet te worden gebruikt:

- Bij patiënten die overgevoelig zijn voor ofloxacin, andere chinolonen of voor één van de hulpstoffen van de tabletten.
- Bij 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.
- Bij patiënten die in het verleden hebben geleden aan peesaandoeningen die gerelateerd waren aan het gebruik van fluorochinolonen.
- Bij kinderen of jongeren in de groeifase, bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven, omdat het risico van schade aan het kraakbeen van gewrichten in het groeiende individu op grond van dierproeven niet geheel kan worden uitgesloten.
- Bij 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**

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

#### ***Secundaire infectie***

Gebruik van ofloxacin kan resulteren in een woekering van niet-gevoelige soorten, met name enterococci, resistente stammen van sommige candida-soorten. Nauwlettende opvolging van de patiënten is essentieel en periodieke *in vitro* gevoeligheidstests kunnen nuttig zijn. Als superinfectie zich voordoet, moet er een geschikte behandeling ingesteld worden.

#### ***Tendinitis***

Als tendinitis wordt vermoed, moet de behandeling met ofloxacin onmiddellijk beëindigd worden en de aangedane pees moet op de gepaste manier behandeld worden (bv. immobilisatie). Het risico op tendinitis is het hoogst bij bejaarden en patiënten die corticosteroiden gebruiken.

**Overgevoeligheid en allergische reacties werden gemeld voor fluorochinolonen na de eerste toediening. Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen evolueren naar levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In deze gevallen moet de behandeling met ofloxacin stopgezet worden en de geschikte behandeling (bv. behandeling tegen shock) ingezet worden.**

#### ***Door Clostridium difficile veroorzaakte aandoeningen***

Diarree, in het bijzonder wanneer deze ernstig is, langdurig is en/of met bloed gepaard gaat, die tijdens of na behandeling met ofloxacin optreedt, kan een aanwijzing zijn voor een aandoening die door *Clostridium difficile* wordt veroorzaakt. In zijn ernstigste vorm kan dit lijden tot pseudomembraneuze colitis. Wanneer er een verdenking van pseudomembraneuze colitis is, moet de behandeling gestaakt worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn in deze gevallen gecontraïndiceerd.

#### ***Patiënten die gevoelig zijn voor convulsies***

Ofloxacin is gecontraïndiceerd bij patiënten met epilepsie of een bekende predispositie voor epileptische aanvallen. Net als voor andere chinolonen geldt, moet ofloxacin met de grootst mogelijke voorzichtigheid worden voorgeschreven bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met

fenbufen of gelijksoortige NSAID's of met geneesmiddelen die de drempelwaarde voor het ontstaan van toevallen verlagen (bijvoorbeeld theofylline)(zie rubriek 4.5).

**In geval van stuipen moet de behandeling met ofloxacin beëindigd worden.**

***Patiënten met een verminderde nierfunctie***

Gezien het feit dat ofloxacin voornamelijk renaal wordt uitgescheiden dient de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie aangepast te worden (zie rubriek 4.2. Dosering en toediening).

***Patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornis***

Psychotische reacties werden gemeld bij patiënten die fluorochinolonen kregen. In sommige gevallen zijn deze geëvolueerd naar suïcidaal denken of zelfbedreigend gedrag met zelfdodingspogingen), soms na een eenmalige dosis. Als de patiënt deze reacties vertoont, moet de behandeling met ofloxacin stopgezet worden en moeten de geschikte maatregelen 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. **Gevalen 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: Bijwerkingen)

***Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten***

**Vanwege de mogelijke stijgingen in stollingstesten (FT/INR) 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***

Ofloxacin moet voorzichtig worden gebruikt door patiënten met een voorgeschiedenis van myasthenia gravis.

***Preventie van fotosensibilisatie***

Hoewel fotosensibilisatie door het gebruik van ofloxacin maar zelden optreedt, wordt aanbevolen dat patiënten sterk stralende zon of kunstmatige bestraling met UV-licht (hoogtezon, solarium) vermijden.

***Verlenging van het QT-interval***

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

- 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**);
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie);
- ouderen;
- hartaandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

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

***Hypoglykemie***

Zoals met alle chinolonen werd hypoglykemie gemeld, gewoonlijk bij suikerpatiënten met gelijktijdige behandeling met een oraal antidiabeticum (bv. glibenclamide) of met insuline. Bij deze suikerpatiënten is zorgvuldige opvolging van de suikerspiegel aanbevolen. (zie rubriek 4.8)

### ***Perifere neuropathie***

Sensorische of sensorimotorische perifere neuropathie werd gemeld bij patiënten op fluorochinolonen, ook ofloxacin, die zeer snel kan beginnen. De behandeling met ofloxacin moet stopgezet worden als de patiënt symptomen krijgt van neuropathie. Dit zou het mogelijke risico op het ontwikkelen van een onomkeerbare toestand beperken (zie rubriek 4.8).

### ***Patiënten met glucose-6- fosfaatdehydrogenasedeficiëntie***

Patiënten met een 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.

### ***Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen***

Patiënten met zeldzame erfelijkheidsaandoeningen of galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet nemen.

Voor de behandeling van ernstige en/of levensbedreigende infecties is parenterale therapie geïndiceerd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### ***Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen***

Evenals andere fluorochinolonen moet ofloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, macroliden, **antipsychotica**). (Zie rubriek 4.4. Verlenging van het QT-interval).

### ***Antacida, Sucralfaat, ijzerpreparaten***

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

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

Er kan een verdere verlaging van de drempelwaarde op het ontstaan van cerebrale toevallen optreden wanneer gelijktijdig met chinolonen andere middelen die de drempelwaarde verlagen worden gebruikt, bijvoorbeeld theofylline. Echter, ofloxacin geeft waarschijnlijk geen farmacokinetische interactie met theofylline in tegenstelling tot andere fluorochinolonen. Een verdere drempelverlaging voor het optreden van epileptische aanvallen kan ook optreden door het gelijktijdig gebruik met bepaalde NSAID's.

### ***Probenecide, cimetidine, furosemide of methotrexaat***

Bij behandeling met hoge doses chinolonen kan, indien gelijktijdig gebruikt met andere, via de renale tubuli uitgescheiden geneesmiddelen (bijvoorbeeld probenecide, cimetidine, furosemide, methotrexaat), de excretie verminderd en de serumspiegels verhoogd worden.

### ***Vitamine K-antagonisten***

Een verlenging van de stollingstijd is gezien bij gelijktijdig gebruik van ofloxacin en anticoagulantia. Coagulatie onderzoek moet worden uitgevoerd bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten vanwege een mogelijke toename van het effect van coumarinederivaten.

### ***Glibenclamide***

Ofloxacin kan een geringe verhoging van de plasmaspiegel van glibenclamide veroorzaken. Omdat dit sneller tot hypoglykemie kan leiden wordt aanbevolen in dit geval de bloedsuikerspiegel nauwkeurig in de gaten te houden.

### ***Beïnvloeding van laboratoriumtesten***

Opiaat- of porfyrienebepalingen in de urine kunnen bij behandeling met ofloxacin vals positief zijn. Het kan dan nodig zijn om de positieve opiaat- of profyrinetests te bevestigen door meer specifieke methoden.

## **4.6 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 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Daarom dient ofloxacin niet gegeven te worden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties).

### ***Lactatie***

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: Contra-indicaties).

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

Omdat er zo nu en dan gevallen van slaperigheid, bekwaamheidsvermindering, duizeligheid en visusstoornissen gemeld zijn, 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	schimmelinfectie, resistentie tegen ziekteverwekkers			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			anemie hemolytische anemie, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie	agranulocytose beenmerg- depressie
Immuunsysteem- aandoeningen		anafylactische reactie , anafylactoïde reactie , angio-oedeem *	anafylactische shock , anafylactoïde shock	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexie		hypoglykemie bij diabetici behandeld met hypoglykemiërende stoffen (zie rubriek 4.4)
Psychiatrische stoornissen	agitatie, slaapstoornissen, slapeloosheid	psychotische stoornis (bv. hallucinatie), angst, toestand van verwarring, nachtmerries, depressie		psychotische stoornis en depressie met zelfbedreigend gedrag tot suïcidale ideeën of zelfdodings- pogingen) (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel- aandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn	slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, parosmie	perifere sensorische neuropathie , perifere sensorisch- motorische neuropathie , stuipen , extrapiramidale symptomen of andere stoornissen van spiercoördinatie	
Oog- aandoeningen	oogirritatie	stoornissen bij het zien		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen	vertigo		oorsuizen, gehoorverlies	
Hart- aandoeningen		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)
Bloedvat- aandoeningen		hypotensie		

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Soms (≥1/1.000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens)*</b>
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	hoesten, nasofaryngitis	dyspneu, broncho- spasme		allergische pneumonitis, ernstige dyspneu
Maagdarmsstelsel aandoeningen	buikpijn, diarree, misselijkheid, braken	enterocolitis, soms hemorragisch	pseudo- membraneuze colitis	
Lever- en galaandoeningen		stijging in leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, gamma- GT en/of alkalische fosfatase) Stijging in bloedbilirubine waarden	cholestatische geelzucht	hepatitis, die ernstig kan zijn
Huid- en onderhuid- aandoeningen	jeuk, uitslag	netelroos, opvliegers, hyperhydrose pustulaire uitslag	erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, lichtgevoelig- heidsreactie , geneesmiddel- uitslag vasculaire purpura, vasculitis, die in uitzonderlijke gevallen kan leiden tot huidnecrose	Stevens-Johnson- syndroom, acute veralgemeende exanthemateuze pustulosis, geneesmiddel- uitslag
Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen		tendinitis	arthralgie, myalgie, peesruptuur (bv. achillespees) die kan optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling en bilateraal kan zijn.	rabdomyolyse en/of myopathie, spierzwakte spierscheuren, spierrupturen
Nier- en urineeweg- aandoeningen		stijging in serum- creatinine	acut nierfalen	acute interstitiële nephritis
Congenitale, familiaire en genetische aandoeningen				aanvallen van porfyrie bij patiënten met porfyrie

\* postmarketing ervaring

#### 4.9 Overdosering

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

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. De handelingen dienen, indien mogelijk, binnen 30 minuten te worden uitgevoerd. Antacida worden aanbevolen voor de bescherming van het maagslijmvlies.

In geval van overdosering **dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is.**

De eliminatie van ofloxacin kan verhoogd worden door geforceerde diurese.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### *Werkingsmechanisme*

Farmacotherapeutische groep: fluorochinolonen  
ATC code: J01 MA 01

Ofloxacin remt de bacteriële DNA replicatie in een reeks grampositieve en gramnegatieve pathogene bacteriën door remming van bacteriële topoisomerasen, met name DNA gyrase en topoisomerase IV. Het is actief na orale toediening. Therapeutische doses ofloxacin hebben geen farmacologisch effect op het willekeurige en autonome zenuwstelsel.

De aanbevelingen van NCCLS voor MIC breekpunten zijn als volgt:

$S \leq 2 \text{ mg/l}$  en  $R \geq 8 \text{ mg/l}$

Middelmatige gevoeligheid bij 4 mg/ml

*Haemophilus influenza* en *Neisseria gonorrhoea* zijn uitzonderingen met breekpunten bij  $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$  en  $R \geq 1 \text{ mg/l}$

De algemene aanbevelingen van BSAC zijn  $S \leq 2 \text{ mg/l}$  en  $R \geq 4 \text{ mg/l}$

Volgens DIN 58 940 zijn voor ofloxacin de volgende grenswaarden van toepassing:

$S \leq 1 \text{ mg/L}$ ,  $I=2 \text{ mg/L}$  en  $R \geq 4 \text{ mg/L}$ .

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. De informatie die hieronder wordt weergegeven geeft slechts bij benadering richtlijnen over waarschijnlijkheden of micro-organismen al of niet gevoelig voor ofloxacin zullen zijn.

Alleen die organismen die relevant zijn voor de indicaties worden aangehaald.

	<b>Europese waarden voor verkregen bacteriële resistentie voor ofloxacin</b>
<b>Normaal gevoelig:</b>	
<b>Aerobe grampositieve micro-organismen</b>	
<i>S. aureus – methicilline gevoelig</i>	0,3-12,6%
<i>S. pyogenes</i>	2-5%
<b>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</b>	
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,3-7,3%
<i>Citrobacter spp.</i>	3-15%
<i>Enterobacter spp.</i>	2-13%
<i>E. coli</i>	1-8%
<i>H. Influenzae</i>	1%
<i>Klebsiella spp.</i>	1-10%
<i>Moraxella spp.</i>	0-0,2%
<i>Morganella morganii</i>	0-6,9%
<i>N. gonorrhoeae</i>	25%
<i>Proteus spp.</i>	1-15%
<i>Serratia marcescens</i>	2-2,4%
<b>Overige</b>	
<i>Chlamydia spp.</i>	
<i>L. pneumophila</i>	
<b>Middelmatig gevoelig:</b>	
<b>Aerobe grampositieve micro-organismen</b>	
<i>S. pneumoniae</i>	70%
<i>Providentia</i>	17,1%
<b>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</b>	
<i>E. faecalis</i>	50%
<i>P. aeruginosa</i>	20-30%
<i>Serratia spp.</i>	20-40%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5,1-11%
<b>Overige</b>	
<i>Mycoplasma spp.</i>	0-5,1%
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-2,1%
<b>Resistent:</b>	
<b>Anaerobe bacteriën</b>	
<i>S. aureus – methicilline resistent</i>	69,2-85,7%
<i>T. pallidum</i>	

### **Resistentie**

Het resistentiemechanisme berust voornamelijk op een of meerdere mutaties in de enzymen waarop ofloxacin aangrijpt, wat in het algemeen leidt tot kruisresistentie met andere werkzame stoffen binnen dezelfde klasse. Resistentiemechanismen gebaseerd op efflux pomp- en impermeabiliteit zijn ook beschreven en kunnen een variabel effect hebben op resistentie voor werkzame stoffen binnen andere klassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

Ofloxacin wordt in geconjugeerde 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 gyrase-remmers.

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**

Maïszetmeel  
Lactose anhydraat  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumzetmeel glycollaat (type A)  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Talk  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
IJzeroxide geel (E172)

Ofloxacin Mylan 400 mg, filmomhulde tabletten  
Versie Oktober 2011

IJzeroxide zwart (E172)  
Carnaubawas

## **6.2 Gevallen van overeenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium PVC/PVDC blisters en polypropyleen flacons met gezegelde polyethyleen sluiting.  
Verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgroottes: 5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 50, 100, 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes 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**

Mylan B.V.  
Dieselweg 25  
3752 LB Bunschoten

## **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 27754

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

26 juli 2002  
Renewal: 11 juni 2007

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.9: 19 oktober 2011