

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-1

## Samenvatting van de kenmerken van het product

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin CF 200 mg, omhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 200 mg ofloxacin.

Voor de hulpstoffen zie 6.1, *Lijst van hulpstoffen*.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "200" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ofloxacin CF 200 mg omhulde tabletten zijn geschikt voor het behandelen van de volgende bacteriële infecties, wanneer deze door voor ofloxacin gevoelige verwekkers zijn veroorzaakt, zoals:

- 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, en urethritis en cervicitis, die niet door gonococci veroorzaakt wordt.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antibiotica.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-2

## 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 te worden, omdat een vermindering van de absorptie van ofloxacin kan optreden.

### *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. Individuele doses dienen normaliter met ongeveer gelijke intervallen gegeven te worden per 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:

Indicatie	Eenmalige en dagelijkse dosering	Gebruikelijke therapieduur
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

### *Gestoorte nierfunctie:*

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-3

Creatinine Klaring	Plasma Creatinine	Onderhoudsdosering
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
Haemo- of peritoneaaldialyse		100 mg ofloxacin per dag

*Gestoorde leverfunctie:*

Bij patiënten met een ernstige 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 niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen of bij jongeren in de groeifase.

*Ouderen:*

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

*Duur van de behandeling:*

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de infectie en de reactie op behandeling.

De gebruikelijke therapieduur staat vermeld in de tabel.

In sommige gevallen kan een behandelingsduur van minimaal 5 dagen voldoende zijn.

#### 4.3 Contra-indicaties

Ofloxacin CF 200 mg mag niet worden gebruikt:

- bij patiënten die overgevoelig zijn voor ofloxacin, andere chinolonen of één van de overige bestanddelen van de tabletten.
- bij patiënten die last hebben gehad van epilepsie of een bestaande aandoening van het centraal zenuwstelsel waarbij de drempelwaarde voor het krijgen van epileptische aanvallen verlaagd is.
- bij patiënten die last hebben gehad van een peesafwijking of beschadiging die gerelateerd is met eerdere fluoroquinolon therapie.
- bij kinderen of jongeren in de groeifase, en bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven, omdat het risico van schade aan het kraakbeen van groeischijven in gewrichten in het groeiende individu niet geheel kan worden uitgesloten op grond van dierproeven.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ofloxacin tabletten zijn niet het eerste keus geneesmiddel in de behandeling van pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* of *Chlamydia pneumoniae* of angina tonsillaris veroorzaakt door *β-hemolytische streptococci*.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-4

#### *Overgevoelighedsreacties*

Ofloxacin kan zo nu en dan zeer ernstige en mogelijk fatale allergische en overgevoelighedsreacties veroorzaken na toediening van de eerste dosis. Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen zich ontwikkelen tot levensbedreigende shock, zelf na de eerste toediening. In deze gevallen dient de therapie met ofloxacin te worden gestopt en dient passende behandeling (bijvoorbeeld voor de behandeling van shock) te worden gestart (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

#### *Superinfectie*

Het gebruik van ofloxacin, met name bij langdurig gebruik, kan resulteren in een sterke overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, met name enterokokken, resistente stammen van sommige organismen of Candida. Indien een superinfectie vermoed of wordt vermoed, dienen *in vitro* gevoeligheidstesten uitgevoerd te worden en er dient een alternatieve behandeling gegeven te worden.

#### *Door Clostridium difficile veroorzaakte aandoeningen*

Diarree, in het bijzonder wanneer deze ernstig, langdurig en/of met bloed gepaard gaat, die tijdens of na behandeling met ofloxacin optreedt, kan een aanwijzing zijn dat dit door Clostridium difficile veroorzaakt wordt. In zijn ernstigste vorm kan dit lijden tot pseudomembraneuze colitis. Wanneer er een verdenking van pseudomembraneuze colitis is, moet de behandeling met ofloxacin onmiddellijk gestaakt worden. Behandeling met geschikte specifieke antibiotica moet zonder uitstel worden gestart (bijvoorbeeld orale vancomycine, orale teicoplanine of metronidazol). Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn in deze gevallen gecontra-indiceerd.

#### *Tendinitis*

Tendinitis wordt zelden waargenomen bij behandeling met chinolonen en kan incidenteel leiden tot peesscheuring van met name de achillespees.

Wanneer een peesontsteking vermoed wordt dient de behandeling met ofloxacin onmiddellijk beëindigd te worden en dient de betreffende pees adequaat verzorgd te worden (bijvoorbeeld door immobilisatie). Het risico van tendinitis is het hoogst bij ouderen en bij patiënten die behandeld worden met corticosteroiden.

#### *Patiënten met aanleg voor convulsies*

Ofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met epilepsie of met aanleg voor plotselinge epileptische aanvallen. Net als voor andere chinolonen moet ofloxacin met de grootst mogelijke voorzichtigheid worden voorgeschreven bij patiënten die aanleg hebben voor het krijgen van convulsies. Dergelijke patiënten, zijn patiënten met laesies in het centrale zenuwstelsel in de anamnese of 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 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie". In het geval van convulsies dient de behandeling met ofloxacin gestaakt te 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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-5

#### *Patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen*

Psychotische reacties zijn gemeld bij patiënten behandeld met fluoroquinolonen. In sommige gevallen verergerden deze tot suïcidale gedachten of gedrag waarmee men zichzelf in gevaar bracht, inclusief zelfmoordpogingen, soms na een eenmalige dosering. In het geval zich dergelijke reacties voordoen, dient de behandeling met ofloxacin gestaakt te worden en dienen gepaste maatregelen te worden genomen.

Ofloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen of psychiatrische aandoeningen.

#### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Ofloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, omdat leverbeschadiging op kan treden. Gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidend tot leverfalen (inclusief gevallen met fatale afloop) zijn gerapporteerd bij fluoroquinolonen. Patiënten moet worden geadviseerd de behandeling te stoppen en contact te zoeken met hun arts als zich tekenen voordoen van leverziekte zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritis of gevoelige buik (zie rubriek 4.8).

#### *Vitamine K antagonisten*

Als gevolg van toegenomen protrombinetijd en INR en/of bloedingen bij patiënten behandeld met fluoroquinolonen, inclusief ofloxacin, in combinatie met vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld warfarine), dient coagulatie regelmatig te worden gecontroleerd, wanneer deze medicatie gelijktijdig wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### *Preventie tegen fotosensibilisering*

Alhoewel overgevoeligheid voor licht zelden voorkomt bij het gebruik van ofloxacin, wordt aanbevolen dat patiënten sterk stralende zon of kunstmatige bestraling met UV-licht (hoogtezon, solarium) vermijden.

#### *Myasthenia gravis*

Ofloxacin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met myasthenia gravis. Verergering van myasthenia gravis kan optreden gedurende de behandeling met ofloxacin.

#### Hartaandoeningen

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

- aangeboren syndroom met lange 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
- hartaandoening (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

(Zie rubriek 4.2 'Ouderen', rubriek 4.5, 4.8 en 4.9)

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-6

#### *Hypoglykemie*

Zoals bij alle chinolonen, is hypoglykemie gerapporteerd, doorgaans bij diabeten die gelijktijdig orale bloedglucose verlagende middelen (bijvoorbeeld glibenclamide) of insuline gebruiken. Bij deze diabetische patiënten is zorgvuldige controle van het bloedglucose aanbevolen (zie rubriek 4.8).

#### *Perifere neuropathie*

Sensorische of sensomotorische perifere neuropathie welke zich snel uitent, is gerapporteerd bij patiënten behandeld met fluoroquinolonen, inclusief ofloxacin. Ofloxacin dient te worden gestopt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart. Dit om het risico op de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

#### *Patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie*

Patiënten met latente of gediagnosticeerde glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie kunnen gepredisponeerd zijn om hemolytische reacties te ontwikkelen als zij behandeld worden met chinolonen. Ofloxacin dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt in deze patiënten.

#### *Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen*

Ofloxacin CF tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen 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**

#### *Antacida, sucralfaat en metaal kationen*

Het gelijktijdig toedienen van magnesium/aluminium antacida, sucralfaat, magnesiumhydroxides, aluminiumfosfaten, zink, ijzerpreparaten en didanosine kauwbare/gebufferde tabletten kan de absorptie van ofloxacin verminderen. Ofloxacin dient derhalve 2 uur voor inname van zulke preparaten te worden ingenomen.

#### *Theofylline, fenbufen of gelijksoortige NSAID's*

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. Ofloxacin geeft waarschijnlijk echter 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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-7

#### *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 klasse III, tricyclische anti-depressiva, macroliden en antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

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

Bij behandeling met hoge doses chinolonen kan er een verstoring van de excretie en een stijging van de serumspiegels van deze chinolonen optreden als deze samen toegediend worden met andere geneesmiddelen die een renale tubulaire secretie ondergaan (bijv. probenecide, cimetidine, furosemide en methotrexaat).

#### *Vitamine K antagonisten*

Een toegenomen effect van cumarine derivaten zich uitend in verlenging van de stollingstijd is gezien bij gelijktijdig gebruik van ofloxacin en vitamine K antagonisten. Coagulatie testen dienen regelmatig uitgevoerd te worden bij deze patiënten.

#### *Glibenclamide*

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

#### *Beïnvloeding van laboratoriumtesten*

Opiaat- of porfyrienebepalingen in de urine kunnen bij behandeling met ofloxacin ten onrechte positief zijn. Het kan nodig zijn positieve opiaat- of porfyrienebepalingen te bevestigen middels meer specifieke methoden.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap*

Uit een beperkte hoeveelheid gegevens bij mensen is niet gebleken dat het gebruik van fluorochinolonen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico op 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 moedermelk. Ofloxacin dient niet te worden gebruikt gedurende de periode van lactatie, vanwege potentiële schade aan de gewrichten in de groeifase en andere serieuze toxiciteit bij het zogende kind. Borstvoeding dient te worden gestopt tijdens de behandeling met ofloxacin (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-8

#### 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 visuele stoornissen 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 totale frequentie van bijwerkingen die optraden in klinische trials was ongeveer 7%. De meest voorkomende bijwerkingen betroffen het gastro-intestinale stelsel (ongeveer 5%) en het zenuwstelsel (ongeveer 2%).

Hieronder volgt een opsomming van bijwerkingen gebaseerd op post marketing surveillance ervaring en klinische studies waarin 'vaak' een frequentie weergeeft van > 1/100, <1/10; 'soms' > 1/1000, <1/100; 'zelden' > 1/10000, < 1/1000; 'zeer zelden' < 1/10000.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

<b>Systeem orgaan klasse</b>	<b>Vaak (≥ 1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10000 tot &lt; 1/1000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10000)</b>	<b>Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie, pathogeen resistentie			
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen				Anemie, hemolytische anemie, leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie, pancytopenie	Agranulocytose, beenmergdepressie
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, angio oedem	Anafylactische shock, anafylactoïde shock	

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-9

Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie		Hyperglycemie of hypoglycemie in diabetes behandeld met hypoglycemische middelen (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		Agitatie, Slaapstoornissen, slapeloosheid	Psychotische stoornis (bijvoorbeeld hallucinaties), angst, verwardheid, depressie		Psychotische stoornis en depressie met gevaar voor zichzelf inclusief suïcidale gedachten en zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, rusteloosheid	Slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, parosmie	Perifere sensorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, convulsies, extrapyramidale symptomen of andere aandoeningen van musculaire coördinatie, intense dromen (inclusief nachtmerries)	
Oogaandoeningen		Oogirritatie	Gezichtsstoornissen		

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-10

Evenwichtsor- gaan- en ooraandoe- ningen		Evenwichts- stoornissen		Tinnitus, gehoorverlies	
Hartaandoe- ningen			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (met name gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT- verlenging), verlenging QT-interval in het ECG(zie rubriek 4.4 en 4.9)
Bloedvat- aandoe- ningen			Hypotensie	Circulatoire collaps (als gevolg van een sterke bloeddrukda- ling)	
Ademhalings stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoe- ningen		Hoest, nasofaryn- gitis	Dyspnoe, broncho- spasmen		Allergische pneumonitis, ernstige dyspnoe
Maagdarm- stelselaan- doeningen	Maagklach- ten	Abdominale pijn, diarree, misselijkheid, braken	Enterocolitis, soms met bloed	Pseudo- membraneu- ze colitis	
Lever- en galaandoe- ningen			Verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, γ-GT en/of alkalische fosfatase), verhoogd bloed bilirubine	Cholestati- sche geelzucht, ernstige leverbescha- diging	Hepatitis, die ernstig kan zijn

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-11

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritis, rash	Urticaria, blozen, hyperhidrosis, pustulaire rash	Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, fotosensitiviteitsreactie, fixed drug eruption, vasculaire purpura, vasculitis die in exceptionele gevallen kan leiden tot huidnecrose	Stevens' Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde pustulaire exantheem, drug rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Tendinitis	Artralgie, myalgie, peesscheuring (bijvoorbeeld achillespees) die kan optreden binnen 48 uur na start van de behandeling en bilateraal kan zijn	Rhabdomyolyse en/of myopatie, spierzwakte, spierscheuring
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogd serum creatinine	Acuut nierfalen, verstoorde nierfunctie	Acute interstitiële nefritis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen					Aanvallen van porfyrie in patiënten met stoornissen in de porfyriestofwisseling

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-12

Algemene aandoe- ningen en toedienings- plaatsstoor- nissen			Malaise		
--	--	--	---------	--	--

Op zeer zeldzame gevallen na (bijvoorbeeld incidentele gevallen van reuk-, smaak- of gehoorverlies) verdwijnen de geconstateerde bijwerkingen na het stoppen van de behandeling met ofloxacin.

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen van overdosering*

De belangrijkste verschijnselen die te verwachten zijn na een acute overdosering, zijn symptomen van het centraal zenuwstelsel zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsvermindering en epileptische aanvallen, en ook gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid en erosie van het maagslijmvlies.

### *Behandeling van overdosering*

In het geval van overdosering wordt aanbevolen stappen te ondernemen om alle niet geabsorbeerde ofloxacin te verwijderen, door bijvoorbeeld maagspoeling, toediening van adsorbentia en natriumsulfaat, indien mogelijk binnen 30 minuten; antacida worden aanbevolen voor bescherming van het maagslijmvlies.

De eliminatie van ofloxacin kan verhoogd worden door geforceerde diuresis.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### *Werkingsmechanisme*

Farmacotherapeutische groep: fluoroquinolonen

ATC-code: J 01 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.

De aanbevelingen van NCCLS voor MIC breekpunten zijn als volgt:

$S \leq 2$  mg/l en  $R \geq 8$  mg/l.

Middelmatige gevoeligheid bij 4 mg/ml.

*Haemophilus influenza* en *Neisseria gonorrhoea* zijn uitzonderingen met breekpunten bij  $S \leq 0.25$  mg/l en  $R \geq 1$  mg/l.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-13

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

Volgens DIN 58 940 zijn voor ofloxacin de volgende grenswaarden van toepassing:  $S \leq 1$  mg/l,  $I = 2$  mg/l en  $R \geq 4$  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.

	Europese waarden voor verkregen bacteriële resistentie voor ofloxacin
<b>Normaal gevoelig:</b>	
<b>Aerobe grampositieve micro-organismen</b>	
<i>S. aureus</i> - methicilline gevoelig	0.3 - 12.6%
<i>S. pyogenes</i>	2-5%
<b>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</b>	
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.3-7.3%
<i>Citrobacter</i> spp.	3-15%
<i>Enterobacter</i> spp.	2-13%
<i>E. coli</i>	1-8%
<i>H. Influenzae</i>	1%
<i>Klebsiella</i> spp.	1-10%
<i>Moraxella</i> spp.	0-0.2%
<i>Morganella morganii</i>	0-6.9%
<i>N. gonorrhoeae</i>	25%
<i>Proteus</i> spp.	1-15%
<i>Serratia marcescens</i>	2-2.4%
<b>Overige</b>	
<i>Chlamydia</i> spp.	
<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</i> spp.	20-40%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5.1-11%

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-14

<b>Overige</b>	
<i>Mycoplasma spp.</i>	0-5.3%
<i>Ureaplasma spp.</i>	0-2.1%
<b>Resistent:</b>	
<i>Anaerobe bacteriën</i>	
<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 snel en bijna volledig geabsorbeerd wanneer het wordt toegediend aan nuchtere vrijwilligers. 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 geglycuronideerde vorm in de gal teruggevonden. De farmacokinetiek van ofloxacin na intraveneuze toediening lijkt zeer op die van orale toediening. In patiënten met nierinsufficiëntie is de plasma-halfwaardetijd verlengd; totale en renale klaring nemen evenredig af met de creatinineklaring.

## 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, wat aangeeft dat deze waargenomen effecten weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

Gewrichtstoxiciteit bij jonge ratten en honden is 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-15

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 een 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

Lactose anhydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose (E460), hydroxypropylcellulose (E464), natriumzetmeelglycolaat (type A), polysorbaat 80, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose, titaandioxide (E171), colloïdaal watervrije silica (E551), macrogol 400, talk (E553b).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

36 maanden

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar Ofloxacin CF 200 mg in de oorspronkelijke verpakking.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC blisterverpakking met 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 of 100 filmomhulde tabletten

### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Ofloxacin CF 200 mg</b> , omhulde tabletten	RVG 28728	
200 mg ofloxacin per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics</b>		1.3.1.1-16

## 7. HOUDER VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur  
Nederland

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

RVG 28728

## 9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van goedkeuring: 3 december 2003

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening: 12 april 2011, betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/016157	<b>Rev.</b> 4.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------