

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ofloxacin Sandoz 200 mg, filmomhulde tabletten
Ofloxacin Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel

200 mg resp. 400 mg ofloxacin per filmomhulde tablet.

Hulpstoffen

Zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Ofloxacin Sandoz 200 mg:

crèmekleurige tot witte filmomhulde tabletten, met de inscriptie "200" op de ene zijde en een breukgleuf aan de andere zijde.

Ofloxacin Sandoz 400 mg:

crèmekleurige tot witte filmomhulde tabletten, met de inscriptie "400 | 400" op de ene zijde en een breukgleuf aan de andere zijde.

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 aerobe bacteriën. (Ofloxacin is niet het middel van eerste keus bij pneumonien 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 Sandoz 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.

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 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:

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
Ongecompliceerde 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 voor patiënten met een gestoorde nierfunctie op basis van de creatinine klaring of de hoeveelheid creatinine in het plasma.

Creatinineklaring	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

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 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.

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 dient niet te worden gebruikt bij overgevoeligheid voor chinolonen, bij epilepsie en bij een verhoogde neiging tot het ontwikkelen van epileptische aanvallen. Bij kinderen en bij jongeren in de groeifase dient Ofloxacin Sandoz niet te worden toegediend, aangezien nog onvoldoende ervaring is opgedaan met deze groepen en de veiligheid dus nog niet vaststaat.

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*.

Ofloxacin kan zo nu en dan zeer ernstige en mogelijk fatale overgevoeligheidsreacties veroorzaken na toediening van de eerste dosis (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Gebruik van ofloxacin kan resulteren in een sterke overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, met name enterokokken, resistente stammen van sommige organismen of candida. Het is essentieel dat patiënten zorgvuldig geobserveerd worden en periodieke *in vitro* gevoeligheidstesten kunnen nuttig zijn. Bij het optreden van een superinfectie dient een geschikte therapie ingezet 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 gestaakt worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen zijn in deze gevallen gecontra-indiceerd.

Tendinitis

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 corticosteroïden.

Bij patiënten met aanleg voor convulsies

Ofloxacin is gecontra-indiceerd 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 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'

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.

Preventie tegen fotosensibilisering

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

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van fluoroquinolonen 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 III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden en antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- ouderen
- hartaandoeningen (bijv. hartfalen, myocard infarct, bradycardie)

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

Overige waarschuwingen

Verergering van myasthenia gravis kan optreden gedurende de behandeling met ofloxacin.

Bij langdurige therapie, wordt het regelmatig controleren van de hematologische parameters en bloed samenstelling aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ofloxacin aan psychotische patiënten of patiënten met een psychiatrisch verleden.

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

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

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.

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.

Een verlenging van de stollingstijd is gezien bij gelijktijdig gebruik van ofloxacin en anticoagulantia.

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.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Evenals andere fluoroquinolonen moet Ofloxacin Sandoz 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).

Beïnvloeding van laboratoriumtesten

Opiaat- of porfyrienebepalingen in de urine kunnen bij behandeling met ofloxacin vals positief zijn.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebaseerd op een gering aantal humane data is niet gebleken dat het gebruik van fluoroquinolonen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico van misvormingen of andere nadelige effecten op de uitkomst van de zwangerschap geeft. In dierproeven is schade aan het gewrichtskraakbeen in jonge dieren geconstateerd, maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Daarom dient ofloxacin niet te worden gegeven tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Lactatie

Ofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk in geringe hoeveelheden. Gelet op de mogelijkheid van arthropatie en andere nadelige effecten in de zuigeling dient borstvoeding te worden gestopt tijdens de behandeling met ofloxacin.

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 visus 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 5.0%) en het zenuwstelsel (ongeveer 2.0%),

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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- anemie
- leukopenie, (waaronder agranulocytose)
- trombocytopenie
- pancytopenie.

In incidentele gevallen kan dit het gevolg zijn van beenmergdepressie. In zeer zeldzame gevallen kan een hemolytische anemie ontstaan.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden:

- Hyper- of hypoglykemie kan ontstaan in incidentele gevallen, vooral bij patiënten met diabetes mellitus.

Psychische stoornissen

Zeer zelden:

- intense dromen (inclusief nachtmerries)
- psychotische reacties (waaronder agitatie, angst, depressie, zelfmoordneigingen en hallucinaties)
- verwardheid.

Deze bijwerkingen zijn bij sommige patiënten al na de eerste dosis ofloxacin opgetreden. De behandeling dient in deze gevallen onmiddellijk gestaakt te worden.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- slaapstoornissen
- rusteloosheid.

Zelden:

- slaperigheid
- neuropathie en gevoelloosheid
- visusstoornissen
- extrapyramidale symptomen.

Zeer zelden:

- convulsies
- tinnitus
- onvaste tred en tremor (als gevolg van musculaire coördinatioestoornissen of extrapyramidale symptomen)
- paresthesie of hypoesthesie
- visusstoornissen (bijv. onduidelijk zien, dubbel zien en het onjuist zien van kleuren)
- gehoorstoornissen (waaronder, in uitzonderingsgevallen, gehoorverlies)
- smaak- en reukstoornissen (waaronder, in uitzonderingsgevallen, verlies van smaak- en reukzin).

Deze bijwerkingen zijn bij sommige patiënten al na de eerste dosis ofloxacin opgetreden. De behandeling dient in deze gevallen onmiddellijk gestaakt te worden.

Hartaandoeningen

Soms:

- tachycardie
- tijdelijke daling van de bloeddruk.

Zeer zelden

- circulatoire collaps (als gevolg van een sterke bloeddrukdaling).

Niet bekend

- ventriculaire aritmie en torsades 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).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak:

- misselijkheid
- braken
- diarree
- buikpijn
- maagklachten
- verminderde eetlust.

Zelden:

- pseudomembraneuze colitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden:

- stijging van de leverenzymwaarden (alkaline fosfatase, SCOT, SGPT)
- storing van de leverfunctie met verhoogde bilirubine waarden.

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen:

- cholestatische icterus.
- hepatitis of ernstige leverbeschadiging

Huid- of onderhuidaandoeningen

Soms:

- huiduitslag
- pruritus
- urticaria.

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen:

- blaren
- zweren
- flushes
- erythema multiforme.
- Stevens-Johnson syndroom
- Lyell syndroom
- vasculitis (kan zich manifesteren als petechiae, haemorrhagische bullae en puistjes met korstvorming en in uitzonderlijke gevallen huidlesies waaronder huidnecrose. Vasculitis kan ook inwendige organen aantasten).

Fotosensibiliteit

Zeer zelden:

- Fotosensibilisatie van de huid (bijvoorbeeld zonverbrandingsverschijnselen, verkleuring, afschilferen of loslaten van nagels).

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer zelden:

- Peesaandoeningen, waaronder ontsteking en peesrupturen (bijvoorbeeld de achillespees) vooral bij patiënten die tegelijkertijd met corticosteroïden worden behandeld. Deze bijwerking kan binnen 48 uur na de eerste dosis unilateraal of bilateraal plaatsvinden (zie ook rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik'). Indien zich symptomen van tendinitis voordoen, moet de behandeling met ofloxacin onmiddellijk gestaakt worden en een geschikte therapie gestart worden voor de aangedane pees.

Nier- en urinewegstoornissen

Zeer zelden:

- verstoring van de nierfunctie.

Incidentele gevallen:

- acute interstitiële nefritis, of een stijging van het serumcreatinine, hetgeen kan leiden tot acuut nierfalen.

Algemene stoornissen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden:

- malaise

Zeer zelden:

- anafylactische of anafylactoïde reacties (soms zelfs bij de eerste behandeling). In het ernstigste geval kan dit leiden tot ernstige dyspnoe (ook door bronchospasmen), bloeddrukdaling en/of shock. Overige symptomen kunnen zijn brandende ogen, irritatie van de farynx/larynx, lage bloeddruk, angio-oedeem van de huid en slijmvlies in het gezicht, de tong en larynx, koorts, eosinofilie of een allergische pneumonitis.

In dergelijke gevallen moet de behandeling met ofloxacin onmiddellijk te worden gestaakt.

- Een aanzienlijke stijging of daling van de bloedglucosespiegel (vooral bij patiënten met diabetes mellitus).
- Sedatie, artralgie, myalgie en spierzwakte (vooral van belang bij patiënten met myasthenia gravis).
- In incidentele gevallen kunnen spier- en gewrichtsklachten symptomen van rhabdomyolyse zijn.

Langdurige behandeling met antibiotica kan leiden tot een toename van resistente micro-organismen. Derhalve dient de toestand van de patiënt regelmatig gecontroleerd te worden. In het geval een infectie optreedt als gevolg van de behandeling, moeten adequate maatregelen genomen worden.

Het kan niet worden uitgesloten dat ofloxacin een aanval van porfyrie kan induceren in gepredisponeerde personen.

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

4.9 Overdosering

De belangrijkste te verwachten symptomen van een acute overdosering zijn CZS symptomen zoals verwardheid, duizeligheid, bewustzijnsvermindering en epileptische

aanvallen en 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 maagspoeling, toediening van adsorbentia en natriumsulfaat, indien mogelijk binnen 30 minuten; antacida worden aanbevolen voor de bescherming van het maagslijmvlies.

De eliminatie van ofloxacin kan verhoogd worden door geforceerde diuresis.

Hemodialyse is niet zinvol.

In het 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 EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene Informatie

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.

Overige Informatie

De aanbevelingen van het NCCLS voor MIC breekpunten zijn als volgt:

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

Middelmatige gevoeligheid bij 4 mg/l.

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

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 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.

Normaal gevoelig:	Europese waarden voor verkregen bacteriële resistentie voor ofloxacin
Aerobe grampositieve micro-organismen	
<i>S. aureus</i> – methicilline gevoelig	0.3-12.6 %
<i>S. pyogenes</i>	2-5 %
Aerobe gramnegatieve micro-organismen	
<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 %

Normaal gevoelig:	Europese waarden voor verkregen bacteriële resistentie voor ofloxacin
Klebsiella spp.	1-10 %
Moraxella spp.	0-0.2 %
Morganella morganii	0-6.9 %
N. gonorrhoeae	25 %
Proteus spp.	1-15 %
Serratia marescens	2-2.4 %
Overige	
Chlamydia spp.	
L. pneumophila	
Middelmatig gevoelig	
Aerobe grampositieve micro-organismen	
S. pneumoniae	70 %
Providentia	17.1 %
Aerobe gramnegatieve micro-organismen	
E. faecalis	50 %
P. aeruginosa	20-30 %
Serratia spp.	20-40 %
Stenotrophomonas maltophilia	5.1-11 %
Overige	
Mycoplasma spp.	0-5.3 %
Ureaplasma spp.	0-2.1 %
Resistent	
Anaerobe bacteriën	
S. aureus – methicilline resistent	69.2-85.7 %
T. pallidum	

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 piekplasmaconcentratie 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 van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, herhaalde toxiciteit en reproductie toxiciteit werden alleen gezien bij blootstellingswaarden die voldoende boven de maximale humane blootstelling lagen. De klinische relevantie van deze bevindingen is dan ook gering.

Gewrichtstoxiciteit in juveniele ratten en honden is waargenomen bij blootstellingswaarden in de humane therapeutische range. Ofloxacin is potentieel neurotoxisch en veroorzaakt reversibele afwijkingen aan de testes bij hoge doseringen.

Mutageniteit van ofloxacin was niet aangetoond in mutageniteitsstudies. Echter, zoals enkele andere quinolones is ofloxacin fototoxisch in dieren bij humane relevante blootstellingswaarden. De fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene potentiaal van ofloxacin is vergelijkbaar met die van andere gyrase-remmers.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, maïszetmeel, povidon 25, crospovidon, poloxameer 188, magnesiumstearaat, talk (E553B), hypromellose (E464), macrogol 6000 en titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zitten per 5, 10, 20 of 50 verpakt in een blisterverpakking in een kartonnen doosje.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

geen bijzonderheden.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

In het register ingeschreven onder

Ofloxacin Sandoz 200 mg, filmomhulde tabletten	RVG 28950
Ofloxacin Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 28951

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

Datum van goedkeuring: 3 augustus 2004

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste volledige herziening: 4 augustus 2004

Laatste gedeeltelijke herziening: 13 april 2011, betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.8, 4.9.