ANSM - Mis à jour le : 04/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ofloxacine.....200,000 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MONOFLOCET 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes (voir rubrique 4.4 et 5.1). MONOFLOCET doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'ofloxacine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte

MONOFLOCET 200 mg comprimé pelliculé est indiqué en traitement monodose des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte non ménopausée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Femme adulte

400 mg en une seule prise, soit 2 comprimés dosés à 200 mg.

Population pédiatrique

MONOFLOCET 200 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (voir rubrique 4.3).

Durée de traitement

1 jour.

Mode d’administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris à jeun ou au cours d’un repas.

Ne pas prendre OFLOCET/MONOFLOCET en même temps que des antiacides (voir rubrique 4.5).

Il est préférable d’administrer la dose le matin.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à l'ofloxacine, à d’autres quinolones ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chez les patients épileptiques.
- Chez les patients avec antécédents de tendinopathie liée à l’administration de quinolones.
- Chez les enfants ou adolescents en période de croissance*(voir section 4.4).
- Chez les femmes enceintes ou qui allaitent* (voir rubriques 4.6).

* à partir des données observées en expérimentation animale, un risque d’atteinte du cartilage chez des êtres en croissance ne peut pas être complètement exclu.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L’utilisation de l’ofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l’utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par l’ofloxacine devra être instauré uniquement en l’absence d’alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Risques de résistance

La prévalence des résistances acquises peut varier en fonction de la géographie et du temps. Il est utile de disposer d’informations sur la prévalence de la résistance locale ; un diagnostic microbiologique avec isolement du pathogène et preuve de sa sensibilité doit être recherché, surtout pour le traitement d’infections sévères ou en cas d’insuffisance de réponse au traitement.

Infections à *Escherichia coli*

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (agent pathogène le plus fréquemment responsable des infections du tractus urinaire) varie au sein de l’Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de

Escherichia coli aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique d'ofloxacine ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance de *Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

Le traitement en dose unique n'est pas adapté aux infections urinaires de la femme enceinte (voir rubrique 4.6).

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont l'ofloxacine. En conséquence, l'ofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'ofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

Réactions bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que syndrome de Steven-Johnson ou syndrome de Lyell ont été rapportées avec l'ofloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si des réactions surviennent au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie ont été rapportées avec les fluoroquinolones après la première administration. Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent mettre en jeu le pronostic vital même dès la première prise. Dans ces cas, l'ofloxacine doit être interrompue et un traitement adapté (par exemple traitement du choc) doit être mis en place.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, survenant pendant ou jusqu'à 10 semaines après un traitement par ofloxacine, peut être le signe d'une colite associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital ; la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par ofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, l'ofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des crises convulsives. L'ofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3).

Comme avec d'autres quinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives.

Ces patients peuvent présenter des lésions pré-existantes du système nerveux central, et recevoir un traitement concomitant par le fenbufène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables ou des médicaments abaissant le seuil épileptogène comme la théophylline (voir rubrique 4.5).

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

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par l'ofloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Tendinite et ruptures des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par l'ofloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.

Concernant plus spécifiquement l'enfant, si des douleurs articulaires apparaissent au cours du traitement par l'ofloxacine, celui-ci doit être interrompu et l'articulation concernée mise au repos; un avis spécialisé sera requis.

Patients avec antécédents de troubles psychotiques

Des réactions psychotiques incluant des idées suicidaires et tentatives de suicides ont été rapportées chez des patients prenant des fluoroquinolones dont l'ofloxacine, parfois seulement après une prise unique (voir rubrique 4.8). Dans les situations où un patient développe ces réactions, le traitement par ofloxacine doit être arrêté immédiatement dès les premiers signes ou symptômes de ces réactions et il faut recommander aux patients de contacter leur médecin prescripteur pour avis. Un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé et des mesures appropriées doivent être instituées.

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu des troubles psychiatriques.

Patients insuffisants hépatiques / avec des altérations graves du foie

L'ofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique car le traitement peut provoquer des lésions du foie. Des cas d'hépatites fulminantes pouvant conduire à une insuffisance hépatique (y compris à issue fatale) ont été rapportés avec l'ofloxacine. Les patients doivent être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, une coloration foncée des urines, un prurit ou un abdomen

douloureux à la palpation (voir rubrique 4.8).

Patients traités par antivitamine K

Compte tenu de l'augmentation éventuelle des résultats de tests de coagulation (Temps de Quick/INR) et/ou des saignements chez des patients traités par fluoroquinolone dont l'ofloxacine, en association avec des traitements antivitamine K (par exemple la warfarine), les tests de coagulation doivent être contrôlés lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante à l'ofloxacine (voir rubrique 4.5).

Myasthénie

Les fluoroquinolones, dont l'ofloxacine ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients présentant une myasthénie. Au cours du suivi post-commercialisation, des effets indésirables graves incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire ont été associés à la prise de fluoroquinolones chez des patients souffrant de myasthénie.

L'ofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Prévention de la photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'ofloxacine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent éviter de s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons ultraviolets artificiels (lampes à bronzer, solarium), durant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement, pour éviter la photosensibilisation.

Infections secondaires

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'ofloxacine, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Allongement de l'intervalle QT

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

- Un syndrome du QT long congénital.
- Un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques).
- Un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie).

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

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont l'ofloxacine, dans ces populations (voir rubrique 4.2, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Anévrisme aortique, dissection aortique, et régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et de la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), ainsi que des cas de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant ou encore de valvulopathie cardiaque, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- à la fois à l'anévrisme aortique, à la dissection aortique, et à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple les troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- à l'anévrisme et à la dissection aortiques (par exemple les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton), l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore

- à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple l'endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

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

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la

glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Le traitement par OFLOCET doit être interrompu immédiatement si un patient signale des troubles de la glycémie et un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par l'ofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase latent ou diagnostiqué, peuvent être prédisposés à des réactions d'hémolyse s'ils sont traités par quinolones. Par conséquent, si l'ofloxacine doit être utilisée chez ces patients, il convient de surveiller la survenue potentielle d'une hémolyse.

Patients avec des désordres héréditaires rares

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant des désordres héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interférence avec les tests de laboratoire

La recherche d'opiacés ou de porphyrines dans les urines peut donner des résultats faussement positifs pendant le traitement par ofloxacine. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés ou de porphyrines par des méthodes de détection plus spécifiques.

L'activité de l'ofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK en particulier au cours de tuberculoses pulmonaire ou ostéoarticulaire.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antiacides, sucralfate, cations métalliques

Des antiacides contenant l'aluminium (dont le sucralfate) et les hydroxydes de magnésium, le phosphate d'aluminium, le zinc, le fer, sont responsables de la réduction de l'absorption des comprimés d'ofloxacine.

L'ofloxacine doit être administrée dans un délai approximativement de 2 heures des antiacides.

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été retrouvée entre l'ofloxacine et la théophylline au cours d'une étude clinique. Cependant une diminution prononcée du seuil épileptogène peut survenir lorsque les quinolones sont administrées simultanément à la théophyllline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme avec d'autres fluoroquinolones, l'ofloxacine doit être utilisée avec prudence chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4)

Antivitamines K

Une augmentation des tests de la coagulation (PT/INR) et/ou des saignements pouvant être sévères, ont été rapportés chez les patients traités par ofloxacine en association avec les AVK (par exemple warfarine).

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt. (voir rubrique 4.4).

Glibenclamide

L'ofloxacine peut provoquer une légère augmentation des concentrations sériques de glibenclamide si celui-ci est administré de façon concomitante. Il est par conséquent recommandé que les patients traités simultanément par ofloxacine fassent l'objet d'une surveillance particulièrement étroite.

Probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate

Le probénécide abaisse la clairance totale de l'ofloxacine de 24 % et augmente l'Aire Sous la Courbe de 16 %. Le mécanisme invoqué est une compétition ou une inhibition pour le transport actif dans le cadre de l'excrétion tubulaire rénale.

La prudence est recommandée lorsque l'ofloxacine est administrée simultanément à d'autres médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale (notamment probénécide, cimétidine, furosémide ou méthotrexate), en particulier en cas de traitement à forte dose.

Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Mycophénolate mofétil

Diminution des concentrations de l’acide mycophénolique d’environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d’efficacité.

Problème particulier du déséquilibre de l’INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base de données limitées chez l’Homme, l’utilisation des fluoroquinolones au cours du premier trimestre de la grossesse n’a pas été associée à une augmentation des risques de malformations majeures ou d’autres effets indésirables sur l’issue de la grossesse. Les études chez l’animal ont montré des lésions du cartilage articulaire chez les animaux immatures, mais pas d’effet tératogène. Par conséquent, l’ofloxacine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3).

En outre, pour des raisons d’efficacité, les traitements monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

Allaitement

L’ofloxacine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. A cause du risque d’arthropathie et d’autres toxicités graves chez l’enfant allaité, l’allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec l’ofloxacine (voir rubrique 4.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des réactions (par exemple sensations vertigineuses/vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et par conséquent constituent un risque dans les situations où ces capacités sont d’une importance particulière (par exemple conduire un véhicule ou utiliser une machine).

4.8. Effets indésirables

L’information ci-dessous est basée sur les données provenant des essais cliniques et sur la longue expérience acquise après la mise sur le marché.

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)**	**Très rare (1/10 000)**

Infections et infestations	Infections fongiques, Résistance bactérienne		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, Anémie hémolytique, Leucopénie, Eosinophilie, Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique*, Réaction anaphylactoïde*, Angioedème*	Choc anaphylactique*, Choc anaphylactoïde*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4).	
Affections psychiatriques[1]	Agitation, Troubles du sommeil, Insomnie	Troubles psychotiques (par exemple hallucination), Anxiété, Etat confusionnel, Cauchemars, Dépression, Délire, Troubles de la mémoire.	
Affections du système nerveux[1]	Sensations vertigineuses, Céphalées	Somnolence, Paresthésies, Dysgueusie, Parosmie.	Neuropathie sensorielle périphérique*, Neuropathie sensitivomotrice périphérique*, Convulsions, Symptômes extra-pyramidaux ou autres troubles de la coordination musculaire
Affections oculaires[1]	Irritation oculaire	Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe[1]	Vertiges		Acouphènes, Perte de l’audition

Affections cardiaques **		Tachycardie	
Affections vasculaires **		Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, Rhinopharyngite	Dyspnée, Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Diarrhée, Nausées, Vomissements	Entérocolites, parfois hémorragiques	Colites pseudomembraneuses[1]
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines), Augmentation de la bilirubine sanguine	Ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, Rash	Urticaire, Bouffées de chaleur, Hyperhidrose, Eruption pustuleuse	Erythème polymorphe, Nécrolyse épidermique bulleuse, Réaction de photosensibilisation*, Eruption médicamenteuse, Purpura vasculaire, Vascularite, pouvant conduire exceptionnellement à une nécrose cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses[1]		Tendinites	Arthralgies, Myalgies, Rupture tendineuse (par exemple, tendon d'Achille) qui peut survenir dans les 48 heures après le début du traitement et peut être bilatérale
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de la créatinine sérique	Insuffisance rénale aiguë
Affections congénitales, familiales et génétiques			
Troubles généraux et conditions liées au site d'administration[1]			

*voir rubrique 4.4

** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), et de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

1 De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur

des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez l'enfant: arthropathies (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'analyse du recueil des cas de surdosage chez l'homme montre que le plus souvent il s'agit de patients âgés et que la cause de surdosage est dans 1/3 des cas, l'absence d'adaptation de la dose à la fonction rénale.

Les signes les plus fréquents observés suite à un surdosage d'ofloxacine sont des symptômes du système nerveux central tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience et des crises convulsives, des allongements de l'intervalle QT ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions de la muqueuse gastrique.

Des effets sur le SNC incluant état confusionnel, convulsion, hallucination, et tremblement ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place.

Des anti-acides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique.

Il est utile de connaître la fonction rénale (créatininémie) pour juger des possibilités d'élimination du produit. Il est recommandé d'éviter un surmenage musculo-tendineux pendant les jours suivants et de reprendre ensuite progressivement l'activité physique habituelle. Une fraction de l'ofloxacine peut être éliminée du corps par hémodialyse. La dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire, ne sont pas efficaces pour éliminer l'ofloxacine. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Un suivi électrocardiographique (ECG) doit être effectué en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, code ATC : J01MA01.

L'ofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones.

Mécanisme d'action

Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

Concentrations critiques

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

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par *l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour l'ofloxacine (2012.01.01, v.2.0)

Organismes	**Sensible (S) (mg/l)**	**Résistant (R) (mg/l)**
Enterobacteriaceae	? 0.5	> 1
Staphylococcus spp.	? 1	> 1
Streptococcus pneumoniae	? 0.12	> 4
Haemophilus influenzae	? 0.5	> 0.5
Moraxella catarrhalis	? 0.5	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	? 0.12	> 0.25
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	? 0.5	> 1

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

Les fluoroquinolones ont une activité bactéricide concentration-dépendante avec un effet post-antibiotique modéré. Pour cette classe d'antibiotiques, le rapport entre l'aire sous la courbe (AUC), et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou le rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la CMI est prédictif du succès clinique.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la localisation géographique et de la période pour certaines espèces. Il est utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

La résistance à l'ofloxacine s'acquiert par étapes successives par mutations des sites cibles des deux types de topoisomérases de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes membranaire (fréquents chez *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à l'ofloxacine.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'ofloxacine :

CLASSES

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

*incluant des espèces ayant une sensibilité intermédiaire

Bacillus anthracis

Bordetella pertussis

Campylobacter

Chlamydia

Chlamydophila pneumoniae

Corynebacteria

Enterobacter

Haemophilus influenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Proteus vulgaris

Salmonella

Shigella

Streptococci

Ureaplasma urealyticum

Yersinia

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

Inconstantly susceptible microorganisms (possibility of acquired resistance) :

Citrobacter freundii

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia

Staphylococci coagulase negative

Staphylococcus aureus (methicillin-sensitive)

Streptococcus pneumonia

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES

Acinetobacter baumannii

Bacteroides spp.

Clostridium difficile

Enterococci

Listeria monocytogenes

Staphylococci methi-R

Nocardia.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Absorption

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

Distribution

La concentration sérique maximale, après une prise unique de 200 mg est comprise entre 2,5 et 3 microg/ml en moyenne.

La demi-vie sérique d'élimination est de 6 à 7 heures. Cette élimination est linéaire. Le volume de distribution apparent est de 120 litres.

Après administrations répétées, la concentration sérique n'est pas notablement augmentée (facteur multiplicatif de l'ordre de 1,5).

Les concentrations d'ofloxacine dans l'urine et au site de l'infection urinaire dépassent de 5 à 100 fois celles mesurées dans le sérum.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, environ 10 %.Le volume apparent de distribution est élevé: environ 1,5 l/kg.

L'ofloxacine présente une forte affinité tissulaire, les taux dans les tissus étant supérieurs aux concentrations sériques notamment au niveau du parenchyme pulmonaire, des glandes salivaires, de la muqueuse oropharyngée, de la peau, du muscle, de l'os, de la prostate, des ganglions, des tissus de la sphère gynécologique, ainsi que dans la salive et le mucus bronchique.

Biotransformation

La biotransformation est très faible (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines).

Elimination

L'excrétion est essentiellement rénale (80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée).

Chez le sujet âgé

Après une prise unique de 200 mg ou 400 mg, la demi-vie est allongée sans modification importante de la concentration sérique maximale.

Chez le sujet insuffisant rénal

La demi-vie est allongée et les clairances totale et rénale sont diminuées en fonction du degré de l'atteinte rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, carmellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 2 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TAMRISA ACCESS
22, RUE DE LA FÉDÉRATION
75015 PARIS

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

- 34009 339 124 8 2 : 2 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I