

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GAMOFLO 200 mg comprimés pelliculés sécables boîte de 14

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ofloxaciné200.00 mg
Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipient à effet notoire: Lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées chez l'adulte :

- au traitement des infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non ;
- au traitement de l'urétrite gonococcique et non gonococcique ;
- au traitement des infections sévères dans les manifestations prostatiques ;
- au traitement des infections gynécologiques hautes (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) ;
- au traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;
- au traitement de la suppuration bronchique, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse :
 - chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans),
 - chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives ;
- au traitement des infections ORL suivantes :
 - sinusites chroniques,
 - poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature) et des cavités d'évidement,
 - préparations préopératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses.

Elles sont réservées au secteur hospitalier et limitées chez l'adulte aux infections sévères à bacilles Gram - et à staphylocoques définis comme sensibles dans leurs manifestations :

- septicémiques,
- respiratoires,
- ORL chroniques,
- rénales et urogénitales, y compris prostatiques,
- gynécologiques,
- osseuses et articulaires,
- cutanées,
- abdominales et hépatobiliaires.

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Les streptocoques et pneumocoques n'étant que modérément sensibles à l'ofloxaciné, le produit ne doit pas être prescrit en première intention lorsque l'un de ces germes est suspecté.

*Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être*

envisagée, en particulier en cas de suspicion d'échec. L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter*, est déconseillé

4.2. Posologie et mode d'administration

Adulte :

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

400 mg/jour en deux prises (soit un comprimé matin et soir).

Pour le traitement de la suppuration bronchique, la posologie est de 400 mg/jour en une seule prise.

Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 600 ou 800 mg/jour chez des malades de poids élevé, et/ou en cas d'infections sévères, notamment chez l'immuno-déprimé, ou en cas d'infection d'origine nosocomiale à germes Gram - multirésistants tels que *pseudomonas*, *acinetobacter* et *serratia*.

Pour ces derniers germes ainsi que pour *Staphylococcus aureus*, l'association à un autre antibiotique, adapté au germe causal, est recommandée.

Pour le traitement des infections gynécologiques hautes, la durée du traitement sera de 3 semaines.

Dans les infections urinaires basses de la femme, trois situations sont envisageables :

- cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans : 2 comprimés en une seule prise
- cystites de la femme présentant les facteurs de risque suivants : cystites récidivantes, âge supérieur à 65 ans : le traitement est de 5 jours ;
- dans les autres cas d'infection urinaire basse (stase ou dilatation des voies urinaires par anomalie anatomique ou fonctionnelle, infection sur sonde, immunodépression, diabète, échec d'un traitement antibiotique antérieur), les schémas raccourcis ne s'appliquent pas.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 800 mg/jour en deux prises. La durée de traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Chez le sujet insuffisant rénal :

Il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale en espaçant les doses :

- insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min) : une prise de 200 mg toutes les 24 heures,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 ml/min) : une prise de 200 mg toutes les 48 heures.

Il est conseillé de procéder à un contrôle des taux sériques du principe actif chez les insuffisants rénaux et les hémodialysés.

Chez le sujet âgé :

Il convient d'adapter la posologie au degré de l'insuffisance rénale :

- pour une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min : la posologie unitaire doit être réduite de moitié, à savoir une prise de 200 mg toutes les 24 heures,
- pour une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min : une prise de 200 mg toutes les 48 heures.

Enfant :

Dans les cas exceptionnels du traitement des infections sévères (cf Contre-indications), le schéma posologique utilisable est le suivant : 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes, sans dépasser 400 mg/jour en deux prises.

4.3. Contre-indications

Absolues :

- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables).
- Hypersensibilité à l'ofloxacin ou à un produit de la famille des quinolones.
- Épilepsie.
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.
- L'administration de ce médicament contre-indique l'allaitement.

Relatives :

Enfant jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent : arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations ; toutefois, exceptionnellement, après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice/risque, la prescription d'ofloxacin est possible chez l'enfant à partir de 6 ans pour le traitement exceptionnel de certaines infections sévères en échec de traitement conventionnel pour lesquelles les résultats des examens bactériologiques peuvent justifier l'utilisation d'ofloxacin.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

- Infections à *Clostridium difficile* : comme avec d'autres antibactériens à large spectre, de rares cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés pendant ou après un traitement par ofloxacin. Il convient alors d'arrêter le traitement par ofloxacin si celui-ci est en cours, de mettre en route une antibiothérapie adaptée. Dans ce cas, l'utilisation d'inhibiteurs du péristaltisme est contre-indiquée (cf Effets indésirables).
- Éviter l'exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets pendant la durée du traitement, en raison du risque de photosensibilisation.
- Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille, et surviennent notamment chez le patient âgé. La rupture semble être favorisée par la corticothérapie au long cours (cf Contre-indications, Précautions d'emploi et Effets indésirables).
Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.
- Dans de très rares cas, des réactions psychotiques et un syndrome dépressif avec possible comportement à risque pour le patient (idées ou actes suicidaires) peuvent survenir dès les premières prises du traitement. L'ofloxacin doit alors être arrêtée et le médecin doit être informé immédiatement (cf Effets indésirables).
- L'activité de l'ofloxacin sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de tuberculose pulmonaire ou ostéoarticulaire.
- 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.
- L'ofloxacin appartient à la famille des quinolones. D'autres médicaments de cette famille ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un

syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi :

- Tendinites : l'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé (cf Contre-indications, Mises en garde et Effets indésirables).

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

- L'ofloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (cf Effets indésirables).
- L'ofloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (cf Effets indésirables).
- Dans le traitement des infections gynécologiques, il est nécessaire d'associer l'ofloxacin à un antibiotique possédant un spectre d'activité antibactérienne complémentaire, actif sur les streptocoques et les anaérobies (par exemple association de β -lactamines et d'inhibiteur de β -lactamases, ou association d'un macrolide ou antibiotiques apparentés ou β -lactamines avec un nitro-imidazolé...).

Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de l'ofloxacin, la posologie doit être adaptée chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale (cf Posologie/Mode d'administration).

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

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Didanosine : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé ou la poudre de DDI). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Fer (sels de) par voie orale : diminution de l'absorption digestive de la fluoroquinolone. Prendre les sels de fer à distance de la fluoroquinolone (plus de 2 heures, si possible).
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des fluoroquinolones (plus de 4 heures, si possible).
- Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la fluoroquinolone. Prendre le sucralfate à distance de la fluoroquinolone (plus de 2 heures, si possible).
- Zinc (sels de) par voie orale ; décrit pour des quantités de sels de zinc > 30 mg/j : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

Problèmes particuliers 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. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'ofloxacine pendant la grossesse. En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.

Allaitement :

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire du nouveau-né allaité.

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

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

- Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhée, vomissements ; très rares cas de colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations cutanées : éruptions érythémateuses maculopapuleuses, purpura vasculaire ; rarement : réaction de photosensibilisation ; exceptionnellement : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
- Atteintes de l'appareil locomoteur : douleurs musculaires et/ou articulaires, tendinites et ruptures du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi) ; très rares cas de rhabdomyolyse.
- Manifestations neurologiques : convulsions (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), confusion mentale, hallucinations, céphalées, troubles visuels, vertiges, paresthésies, troubles du sommeil, possible aggravation de myasthénie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Très rares cas de dépression et réactions psychotiques, pouvant s'accompagner de manière isolée d'idées ou d'actes suicidaires (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Manifestations allergiques : urticaire, exceptionnellement oedème de Quincke et choc de type anaphylactique.
- Thrombopénie, neutropénie, quelques rares cas d'hyperéosinophilie réversible à l'arrêt du traitement ; très rares cas d'agranulocytose.
- Augmentation de la créatininémie ; exceptionnellement insuffisance rénale aiguë.
- Augmentation modérée des transaminases ; exceptionnellement hépatite.

De plus, chez l'enfant : arthropathies (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

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 troubles neuropsychiatriques tels que confusion, crises convulsives, myoclonies et hallucinations et des troubles musculotendineux.

Par ailleurs, de possibles allongements de l'intervalle QT, de même que des troubles digestifs tels que nausées et érosion des muqueuses, ont été observés en cas de surdosage en lévofloxacine qui est l'énantiomère S(-) de l'ofloxacine. En cas de surdosage en ofloxacine, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre. Une surveillance clinique neurologique doit être effectuée. Il est conseillé d'effectuer une surveillance électrocardiographique (vérifier sur l'ECG l'intervalle QT). 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. L'hémodialyse, incluant la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire, n'est pas efficace pour éliminer l'ofloxacine. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01MA01).

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 1$ mg/l et $R > 4$ mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France ($> 10\%$; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

* Aérobie à Gram + : *Bacillus anthracis*^{*}, *Staphylococcus méti-S*.

* Aérobie à Gram - : *Acinetobacter*, essentiellement *Acinetobacter baumannii* (50-75 %), *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (15-25 %), *Enterobacter cloacae* (15-25 %), *Escherichia coli* (0-10 %), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca* (0-11 %), *Klebsiella pneumoniae* (0-25 %), *Legionella*, *Morganella morganii*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Proteus mirabilis* (0-10 %), *Proteus vulgaris*, *Providencia* (45-70 %), *Pseudomonas aeruginosa* (45-85 %), *Salmonella*, *Serratia* (40-45 %), *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia*.

* Anaérobies : *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*.

* Autres : *Mycoplasma hominis*.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

* Aérobie à Gram + : corynébactéries, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.

* Autres : *Chlamydiae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :

* Aérobie à Gram + : entérocoques, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus méti-R*^{**}.

* Anaérobies : à l'exception de *Mobiluncus* et *Propionibacterium acnes*.

Mycobactéries atypiques : l'ofloxacine a in vitro une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii* et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.

Bacillus anthracis : aucune étude animale d'infection expérimentale dans la maladie du charbon n'a été réalisée.

La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

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 µg/ml en moyenne et, après une prise unique de 400 mg, est de 4,7 à 6,5 µg/ml en moyenne.

La demi-vie sérique d'élimination est de 7 heures, et est indépendante de la dose.

Après administrations répétées, la concentration sérique n'est pas notablement augmentée (facteur multiplicatif de l'ordre de 1,5), ce qui traduit une faible accumulation plasmatique du produit.

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.

- Élimination :

La biotransformation est très faible (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines). 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, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose 5 cp, lactose monohydraté, macrogol 6000, poloxamere 188, povidone K-25, stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

48 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blisters thermoformés en Aluminium – PVC opaque

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9013582

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

Date de première autorisation de mise sur le marché : 30/07/2008

Date du dernier renouvellement d'AMM : 29/07/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)