

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ofloxin 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje léčivou látku ofloxacinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 95,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé, kulaté bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a s ražbou „200“ na straně druhé. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ofloxin je indikován u dospělých k léčbě následujících bakteriálních infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- akutní pyelonefritida a komplikované infekce močových cest,
- bakteriální prostatitida, epididymoorchitida,
- zánětlivé onemocnění pánve, v kombinaci s dalšími antibakteriálními látkami,
- salmonelóza.

U níže uvedených indikací má být přípravek Ofloxin použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné (viz bod 4.4):

- nekomplikovaná cystitida,
- uretritida,
- infekce kostí a kloubů,
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání,
- akutní bakteriální sinusitida,
- akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně bronchitidy,

- komunitní pneumonie.

Přípravek Ofloxin lze podávat k profylaxi bakteriální infekce u pacientů s neutropenií.

Ofloxacin není účinný proti bakterii *Treponema pallidum*.

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování, způsob podání a délka léčby závisí na povaze a závažnosti infekce.

Dávkování u pacientů s normální renální funkcí

Indikace	Denní dávkovací režim (podle závažnosti)	Délka léčby (podle závažnosti)
Komplikované infekce močových cest	200 mg 2× denně (může být zvýšena na 400 mg 2× denně)	7-21 dnů
Akutní pyelonefritida	200 mg 2× denně (může být zvýšena na 400 mg 2× denně)	7-10 dnů (může být prodloužena na 14 dnů)
Bakteriální prostatitida	200 mg 2× denně (může být zvýšena na 400 mg 2× denně)	2-4 týdny* 4-8 týdnů*
Epididymoorchitida	200 mg 2× denně (může být zvýšena na 400 mg 2× denně)	14 dní
Zánětlivé onemocnění pánve	400 mg 2× denně	14 dní
Nekomplikovaná cystitida	200 mg 2× denně nebo 400 mg 1× denně	3 dny 1 den
Negonokoková uretritida	300 mg 2× denně	7 dní
Gonokoková uretritida způsobená citlivými bakteriemi <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (viz bod 4.4)	400 mg v jedné dávce	1 den
Infekce kostí a kloubů	200 mg 2× denně	3-4 týdny (v individuálních případech může být prodloužena)
Komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání	200 mg 2× denně	Viz obecné informace v bodě „Délka léčby“
Akutní bakteriální sinusitida	200 mg 2× denně	Viz obecné informace v bodě „Délka léčby“
Akutní exacerpace CHOPN, včetně bronchitidy	200 mg 2× denně	Viz obecné informace v bodě „Délka léčby“
Komunitní pneumonie	200 mg 2× denně	Viz obecné informace v bodě „Délka léčby“

*U prostatitidy lze po pečlivém opakovaném vyšetření pacienta zvážit delší trvání léčby.

Léčba perorálně podávaným ofloxacinem může být také použita pro doléčení pacientů, kteří prokázali zlepšení během počáteční léčby intravenózně podávaným ofloxacinem.

V jednotlivých případech může být nezbytné zvýšit dávku při léčbě závažných infekcí způsobených patogeny s různou citlivostí (např. infekce dýchacích cest nebo kostí) nebo v případě nedostatečné odpovědi pacienta. V takových případech může být dávka zvýšena až na 400 mg ofloxacinu 2× denně. Totéž platí u infekcí se současně působícími kofaktory.

Při profylaxi infekce u silně imunokompromitovaných pacientů jsou doporučeny dávky ofloxacinu 400-600 mg denně.

Děti a dospívající

Ofloxacin nesmí být podáván dětem a dospívajícím (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Kromě nezbytnosti zvážit možnou poruchu funkce ledvin se u starších pacientů nevyžaduje úprava dávkování (viz bod 4.4 Srdeční poruchy).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, stanovenou jako clearance kreatininu nebo sérový kreatinin, se doporučuje následující dávkování:

Dávka má být snížena následovně:

Clearance kreatininu	Jednotlivá dávka *	Interval
50-20 ml/min	100-200 mg	24 hodin
≤ 20 ml/min** nebo hemodialýza nebo peritoneální dialýza	100 mg nebo 200 mg	24 hodin 48 hodin

*Podle indikace nebo dávkovacího intervalu.

**U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u dialyzovaných pacientů mají být monitorovány sérové koncentrace ofloxacinu.

Pokud není možné clearance kreatininu změřit, lze ji odhadnout s ohledem na hladiny kreatininu v séru za použití následujícího Cockcroftova vzorce pro dospělé:

Muži:

$Cl_{Cr} [ml/min] = \{ \text{tělesná hmotnost [kg]} \times (140 - \text{věk [v letech]}) \} / (72 \times \text{sérová koncentrace kreatininu [mg/dl]})$

nebo

$Cl_{Cr} [ml/min] = \{ \text{tělesná hmotnost [kg]} \times (140 - \text{věk [v letech]}) \} / (0,814 \times \text{sérová koncentrace kreatininu } [\mu\text{mol/l}])$

Ženy:

$Cl_{Cr} [ml/min] = 0,85 \times (\text{hodnota vypočtená pro muže})$

V jednotlivých případech (viz výše) však může být nutné zvýšit výše uvedenou dávku.

Porucha funkce jater

Vylučování ofloxacinu může být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (např. při cirhóze s ascitem) sníženo. V takových případech je proto doporučeno, aby maximální denní dávka ofloxacinu nepřekročila 400 mg.

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Ofloxin se polykají celé, nežvýkají se, zapíjejí se dostatečným množstvím vody (1/2-1 sklenice). Mohou se užít nalačno nebo s jídlem. Nemají se užívat současně s antacidy (viz bod 4.5).

V jedné dávce může být podáno až 400 mg ofloxacinu. Denní dávka se obvykle podává ve dvou stejných dávkách (ráno a večer). Je důležité udržovat přibližně stejné dávkovací intervaly. Jedna denní dávka dvou potahovaných tablet s 200 mg ofloxacinu má být užita nejlépe ráno.

Délka léčby

Délka léčby závisí na patogenní odpovědi a klinickém obrazu. Obecně má léčba trvat nejméně 2-3 dny po tom, co ustoupí horečka a ostatní příznaky.

U akutních infekcí trvá délka léčby obvykle 7-10 dnů.

Délka léčby nemá překročit 2 měsíce, dokud nebudou k dispozici další údaje.

4.3 Kontraindikace

Ofloxacin se nesmí podávat:

- pacientům s hypersenzitivitou na ofloxacin, ostatní chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- pacientům s epilepsií nebo s CNS sníženým prahem pro vznik záchvatů,
- pacientům s onemocněním/poškozením šlach v souvislosti s předchozí léčbou chinolony,
- dětem či dospívajícím až do 18 let věku*,
- během těhotenství*,
- během kojení*.

* protože na základě studií na zvířatech nelze úplně vyloučit poškození chrupavek rostoucího organismu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ofloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba ofloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Riziko rezistence

Meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA má velmi pravděpodobně zkříženou rezistenci na fluorochinolony včetně ofloxacinu. Proto se ofloxacin nedoporučuje k léčbě známých nebo suspektních infekcí MRSA, pokud laboratorní výsledky nepotvrdily citlivost organismu na ofloxacin (a běžně doporučovaná antibiotika k léčbě infekcí MRSA jsou považována za nevhodná).

Escherichia coli

Rezistence *E. coli* – nejběžnějšího patogenu podílejícího se na infekcích močových cest – na fluorochinolony se liší v celé Evropské unii. Je vhodné, aby lékař vzal v úvahu místní prevalenci rezistence *E. coli* na fluorochinolony.

Neisseria gonorrhoeae

Z důvodu vzrůstající rezistence *N. gonorrhoeae*, nemá být ofloxacin používán jako empirická léčba při podezření na gonokokovou infekci (uretrální gonokoková infekce, zánětlivé pánevní onemocnění a epididymoorchitida), pokud patogen nebyl identifikován a potvrzen jako citlivý vůči ofloxacinu. Pokud se po 3 dnech léčby nedosáhne klinického zlepšení, má být léčba znovu přehodnocena.

Zánětlivé pánevní onemocnění

Pro zánětlivé pánevní onemocnění má být ofloxacin zvažován pouze v kombinaci s anaerobním krytím.

P. aeruginosa

Nozokomiální a jiné závažné infekce způsobené bakterií *P. aeruginosa* mohou vyžadovat kombinovanou léčbu. V případě specifických infekcí způsobených zejména bakterií *P. aeruginosa* musí být testovány úrovně rezistence, aby byla zajištěna cílená léčba.

Streptokoky

Přípravek Ofloxin není indikován k léčbě akutní anginy tonsillaris způsobené beta-hemolytickými streptokoky.

Riziko rezistence

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky a s časem. Proto jsou požadovány lokální informace o rezistenci; má se provést mikrobiologická diagnóza s izolací patogenu a prokázání jeho citlivosti, zejména u závažných infekcí nebo při nereagování pacienta na léčbu.

Infekce kostí a kloubů

U infekcí kostí a kloubů musí být zvažována potřeba kombinované léčby s jinými antiinfekčními látkami.

Závažné bulózní reakce

Ve spojitosti s ofloxacinem byly hlášeny případy závažných bulózních kožních reakcí, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud se objeví kožní a/nebo slizniční reakce.

Hypersenzitivní reakce

U fluorochinolonů byly po prvním podání zaznamenány hypersenzitivita a alergické reakce. Anafylaktické a anafylaktoidní reakce mohou vést až k život ohrožujícímu šoku, a to i po prvním podání. V tomto případě má být léčba ofloxacinem přerušena a má být zahájena odpovídající okamžitá

lčba (např. lčba šoku, včetně podávání antihistaminik, kortikosteroidů, sympatomimetik a v případě potřeby podpurná ventilace).

Onemocnění způsobená bakterií *Clostridium difficile*

Průjem, zejména těžký přetrvávající a/nebo s příměsí krve, v průběhu nebo po ukončení léčby ofloxacinem (i několik týdnů po ukončení léčby), může být známkou onemocnění vyvolaného *Clostridium difficile* (CDAD). Závažnost CDAD se může pohybovat od mírné formy až po život ohrožující, nejzávažnější formou je pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů se závažným průjmem během léčby ofloxacinem nebo po jejím ukončení. Je-li podezření na pseudomembranózní kolitidu, je nutno ihned ukončit léčbu ofloxacinem a bez prodlení poskytnout pacientovi vhodnou léčbu (např. perorální léčbu specifickými antibiotiky/chemoterapeutiky s prokázanou klinickou účinností, jako jsou vankomycin p. o., teikoplanin p. o. nebo metronidazol). Přípravky inhibující peristaltiku jsou v tomto stavu přísně kontraindikovány.

Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné, tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Léčba ofloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienti je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

Pacienti s predispozicí k záchvatům

Chinolony mohou snižovat práh pro vznik záchvatů a mohou vyvolat záchvaty. Ofloxacin je kontraindikován u pacientů s epilepsií v anamnéze nebo se sníženým CNS prahem záchvatů (viz bod 4.3). Stejně jako u jiných chinolonů, ofloxacin má být používán s extrémní opatrností u pacientů s predispozicí k záchvatům, jako např. pacienti s lézí CNS, pacienti současně léčení fenbufenem a jinými nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo léčivými přípravky snižujícími práh záchvatů, jako je např. teofylin (viz také bod 4.5).

V případě nástupu záchvatů musí být léčba ukončena. Jsou indikovány vhodné standardní léčebné postupy (např. udržování průchodnosti dýchacích cest a podávání antikonvulziv, jako jsou diazepam nebo barbituráty).

Tendinitida a ruptura šlachy

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

Při prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu ofloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nesmí používat.

Porucha funkce ledvin

Ofloxacin je vylučován převážně ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin má být proto ofloxacin podáván pouze po úpravě dávky (viz bod 4.2), současně má být lékařsky monitorována funkce ledvin.

Psychotické reakce

Během léčby byly u pacientů léčených chinolony včetně ofloxacinu hlášeny deprese a psychotické reakce. V některých případech progredovaly až k sebevražedným myšlenkám nebo vedly k sebepoškozování, včetně pokusu o sebevraždu (viz bod 4.8) - někdy už po jedné dávce ofloxacinu. Pokud se u pacienta vyskytnou tyto reakce, léčba ofloxacinem musí být ihned přerušena už při prvních projevech těchto příznaků. Pacient má být navíc poučen, aby se poradil se svým ošetřujícím lékařem. Je třeba zvážit alternativní antibiotickou léčbu bez fluorochinolonů a provést příslušná opatření. Ofloxacin se má podávat s opatrností pacientům s psychotickými poruchami v anamnéze nebo pacientům s psychiatrickým onemocněním.

Porucha funkce jater

Během léčby ofloxacinem může dojít k poškození jater. U pacientů s poruchou funkce jater má být ofloxacin podáván pouze, pokud je funkce jater lékařsky monitorována. V souvislosti s podáváním fluorochinolonů byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí až k selhání jater (včetně fatálních případů). Pacienti mají být poučeni, aby ukončili léčbu a kontaktovali svého lékaře, pokud se vyskytnou příznaky jaterního onemocnění, jako jsou ztráta chuti k jídlu, žloutenka, tmavé zbarvení moči, svědění nebo bolesti břicha. (viz bod 4.8).

Souběžná léčba antagonisty vitamínu K

Vzhledem k možnému zvýšení hodnot koagulačních testů (PT/INR) a/nebo krvácení u pacientů léčených fluorochinolony včetně ofloxacinu, v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarinem) mají být prováděny koagulační testy, pokud jsou tyto léky podávány současně (viz bod 4.5).

Myasthenia gravis

Fluorochinolony, včetně ofloxacinu, mají neuromuskulární blokujičtí aktivitu a mohou zhoršit svalovou slabost u pacientů s. myasthenia gravis. Užívání fluorochinolonů u pacientů s dg. myasthenia gravis bylo v postmarketingovém sledování spojeno se závažnými nežádoucími účinky, včetně úmrtí a nutnosti podpory dýchání. Ofloxacin se nedoporučuje u pacientů s dg. myasthenia gravis.

Prevence fotosenzitivity

Byly hlášeny případy fotosenzitivity s ofloxacinem (viz bod 4.8). Pacientům se doporučuje nevystavovat se zbytečně prudkému slunečnímu záření nebo umělému UV záření (horské slunce, solárium) během léčby a 48 hodin po přerušení léčby, aby se předešlo fotosenzibilizaci.

Sekundární infekce

Stejně jako u jiných antibiotik může podávání ofloxacinu, zvláště dlouhodobé, vyvolat proliferaci rezistentních mikroorganismů. Proto je třeba pravidelně kontrolovat stav pacienta. Dojde-li k sekundární infekci, musí být provedena patřičná opatření.

Srdeční poruchy

U pacientů, kteří užívají fluorochinolony včetně ofloxacinu, byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu (viz bod 4.8).

Opatrnost je nutná při užívání fluorochinolonů, včetně ofloxacinu, u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou např.:

- vrozený syndrom prodlouženého QT intervalu;
- současné užívání jiných léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická a tetracyklická antidepresiva, makrolidy, imidazolové antifungální látky, některé antihistaminy bez sedativního účinku [např. astemizol, terfenadin, ebastin], antipsychotika);
- nekorigovaná elektrolytová dysbalance (např. hypokalemie, hypomagnesemie);
- starší pacienti;

- onemocnění srdce (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, bradykardie).

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější k lékům prodlužujícím QT interval. Proto je třeba dbát u této populace zvýšené opatrnosti při podávání fluorochinolonů, včetně ofloxacinu (viz také body 4.2 „Starší pacienti“, 4.5, 4.8 a 4.9).

Dysglykemie

U všech fluorochinolonů, včetně ofloxacinu, byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii i hyperglykemii, nejčastěji u starších pacientů. U pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykemie (viz bod 4.8.).

Pokud pacienti vykazují abnormální hladiny glukózy v krvi, má být léčba přípravkem Ofloxin okamžitě přerušena a má být zvážena alternativní antibiotická léčba bez fluorochinolonů.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestezii, hypestezii, dysestezii nebo slabosti. Pacienti léčení ofloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

Pacienti s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

Pacienti s latentním nebo diagnostikovaným deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, kteří jsou léčeni chinolony, mohou být náchylní k hemolytickým reakcím. Pokud se má tedy u těchto pacientů užívat ofloxacin, má být pacient monitorován s ohledem na potenciální výskyt hemolýzy.

Poruchy zraku

Při zhoršení zraku nebo jakémkoliv účinku na oči je třeba okamžitě navštívit očního lékaře (viz body 4.7 a 4.8).

Interference s laboratorními testy

Pacienti léčení ofloxacinem mohou mít falešně pozitivní výsledky na stanovení opioidů nebo porfyrinů v moči. Pro potvrzení pozitivity testu opioidů nebo porfyrinů může být nutné provést stanovení specifitější metodou.

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po podání fluorochinolonů.

U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony se proto mají používat až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo s kongenitálním onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi

- jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behcetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále

- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteriitida nebo obrovskobuněčná arteriitida, nebo zjištěná ateroskleróza či Sjögrenův syndrom) nebo dále
- k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Jiné poznámky

Pacienti, kteří reagovali na jiné chinolony vážnými nežádoucími účinky (např. závažnými neurologickými reakcemi), jsou vystaveni většímu riziku, že budou mít podobné nežádoucí účinky i při léčbě ofloxacinem.

Přípravek Ofloxin obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida, sukralfát, kationty kovů

Souběžný příjem antacid obsahujících hliník nebo hořčík nebo sukralfátu může zmírnit účinky ofloxacinu. Totéž platí i pro další přípravky, které obsahují kovové ionty (hliník, železo, hořčík nebo zinek). Ofloxacin se proto musí podávat přibližně 2 hodiny před podáním takových přípravků.

Teofylin, fenbufen nebo podobná NSAID

Při klinické studii nebyly nalezeny žádné farmakokinetické interakce ofloxacinu s theofylinem. Může však dojít k výraznému snížení prahu mozkových záchvatů, jsou-li chinolony podávány současně s theofylinem, nesteroidními antiflogistiky nebo jinými přípravky, které práh záchvatů snižují.

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Ofloxacin, stejně jako ostatní chinolony, má být používán s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická a tetracyklická antidepresiva, makrolidy, imidazolové antifungální látky a antimalarika, některé antihistaminy bez sedativního účinku [např. astemizol, terfenadin, ebastin], antipsychotika) (viz bod 4.4).

Antagonisté vitamínu K

U pacientů léčených ofloxacinem v kombinaci s antagonisty vitamínu K (např. warfarin) byly hlášeny zvýšené hodnoty testů srážlivosti (PT/INR) a/nebo krvácení, které může být závažné. U pacientů podstupujících souběžnou léčbu antagonisty vitamínu K se proto doporučuje pečlivé sledování stavu koagulace.

Glibenklamid

Ofloxacin může způsobovat mírné zvýšení hladin sérových koncentrací glibenklamidu. Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti výskytu hypoglykemie se proto při souběžném podávání ofloxacinu a glibenklamidu doporučuje pečlivé sledování hladin glukózy v krvi.

Probenecid, cimetidin, furosemid, methotrexát

Probenecid snižuje celkovou clearance ofloxacinu o 24 % a zvyšuje AUC o 16 %. Pravděpodobný mechanismus je kompetice nebo inhibice aktivního transportu při renální tubulární exkreci. Při současném podávání ofloxacinu a jiných léčivých přípravků podléhajících vylučování renální tubulární sekrecí, jako např. probenecid, cimetidin, furosemid nebo methotrexát, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože jejich souběžné podávání může způsobit zvýšené sérové hladiny a více nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují dostatečné údaje o podávání ofloxacinu těhotným ženám. Na základě omezeného množství údajů u lidí nebylo použití fluorochinolonů v prvním trimestru těhotenství spojeno se zvýšeným rizikem závažných malformací nebo jiných nežádoucích účinků. U nedospělých a nenarozených zvířat byly při expozici chinolonů pozorovány účinky na kloubní chrupavky, ale žádné teratogenní účinky. Nelze vyloučit, že tento léčivý přípravek způsobuje poškození kloubních chrupavek dětského nebo dospívajícího organismu/plodu. Ofloxacin je proto v těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Ofloxacin je v malém množství vylučován do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku artritidy a jiných závažných toxických účinků na kojence má být kojení během léčby ofloxacinem přerušeno (viz body 4.3 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. vertigo/závrať, ospalost, poruchy vidění) mohou snížit pacientovu schopnost soustředit se a reagovat, a mohou tak představovat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení auta nebo obsluze strojů). Pacienti proto mají před zahájením řízení vozidla nebo obsluhy strojů pozorovat své reakce na léčbu.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje jsou založeny na klinických studiích a rozsáhlých postmarketingových zkušenostech.

MedDRA třídy orgánových systémů	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (Frekvenci nelze z dostupných údajů určit)***
Infekce a infestace	zvýšený výskyt rezistentních bakterií a plísní (viz bod 4.4)			
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie, hemolytická anemie, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie, pancytopenie	agranulocytóza, útlum kostní dřeně

Poruchy imunitního systému		anafylaktická / anafylaktoidní hypersenzitivní reakce***, angioedém***	vaskulitida, která může také postihnout vnitřní orgány, anafylaktický / anafylaktoidní šok***	
Poruchy metabolismu a výživy		ztráta chuti k jídlu, hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)		hyperglykemie, hypoglykemie – zejména u pacientů léčených antidiabetiky (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy*	agitovanost, poruchy spánku, insomnie	psychotické reakce (např. halucinace), anxieta, zmatenost, intenzivní sny (dokonce noční můry), deprese, delirium		psychotické reakce a deprese se sebepoškozováním včetně sebevražedných myšlenek či pokusů o sebevraždu (viz bod 4.4), nervozita
Poruchy nervového systému*	neklid, bolest hlavy, závrať	somnolence, senzorické poruchy, jako je parestezie (např. hypestezie nebo hyperestezie), poruchy chuti a čichu (včetně anosmie), zhoršení paměti	periferní senzorická nebo senzomotorická neuropatie***, křeče***, extrapyramidové příznaky nebo jiné poruchy svalové koordinace (viz bod 4.4)	třes, dyskineze, augeuzie, synkopa, benigní intrakraniální hypertenze
Poruchy oka*	podráždění očí, pocit pálení v očích, konjunktivitida	poruchy zraku (např. rozmazané vidění, diplopie a chromatopsie)		uveitida
Poruchy ucha a labyrintu*	vertigo	poruchy rovnováhy	tinnitus, ztráta sluchu	poškození sluchu
Srdeční poruchy**	palpitace	tachykardie		komorové arytmie a torsades de pointes (hlášeny především u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu), prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.9)

Cévní poruchy**		hypotenze, hypertenze		závažná hypotenze až kolaps se ztrátou vědomí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	suchý kašel, nasofaryngitida, rýma	dyspnoe, bronchospasmus		alergická pneumonitida, těžká dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	žaludeční potíže, bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení	enterokolitida (někdy s příměsí krve)	pseudomembranózní kolitida*** (viz bod 4.4)	dyspepsie, flatulence, zácpa, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest		porucha funkce jater zvýšením jaterních enzymů (ALAT, ASAT, LDH, gama-GT, alkalické fosfatázy), a/nebo bilirubinu	cholestatická žloutenka	hepatitida, která může být závažná; závažné poškození jater***, během léčby ofloxacinem byly hlášeny případy těžké poruchy funkce jater, včetně případů s akutním selháním jater, někdy i fatálním, především u pacientů s jaterním onemocněním (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	kožní reakce jako pruritus a vyrážka	návaly horka, pocení, kopřivka, vezikulární nebo pustulózní vyrážka,	závažné mukokutánní reakce (erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza), fotosenzitivita (příznaky podobné spálení kůže od slunce, změna barvy nebo oddělení nehtů), cévní purpura, vaskulitida, která může vést ve výjimečných případech až k nekróze kůže	exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, lékový exantém, stomatitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		tendinitida	kloubní a svalové obtíže (např. bolesti), ruptura šlach (např. Achillovy šlachy), viz také bod 4.4, může se objevit již do 48 hodin od zahájení léčby a může být i oboustranná	rhabdomyolýza a/nebo myopatie, svalová slabost (která může mít zvláštní význam u pacientů s myasthenia gravis), natržení svalu, ruptura svalu, ruptura vazy, artritida
Poruchy ledvin a močových cest		porucha funkce ledvin (např. zvýšením kreatininu v séru)	akutní selhání ledvin	akutní intersticiální nefritida
Vrozené, familiální a genetické vady				ataky porfyrie u pacientů s porfyrií
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*				astenie, pyrexie, bolest (včetně bolesti zad, hrudi a končetin)

*V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

**U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

***Postmarketingové sledování.

Poznámky

Kromě velmi vzácných případů (např. izolované případy poruch čichu, chuti a sluchu) se pozorované nežádoucí účinky vyřešily po přerušení léčby ofloxacinem.

Některé nežádoucí účinky (např. pseudomembranózní kolitida, hypersenzitivní reakce, záchvaty) mohou být v některých případech akutně život ohrožující a mohou vyžadovat okamžitá protipatření (viz také bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy intoxikace

Mezi hlavní příznaky akutního předávkování lze zahrnout (mimo jiné) CNS symptomy, jako jsou zmatenost, závratě, porucha vědomí a křeče, prodloužení QT intervalu a gastrointestinální reakce, jako jsou nauzea nebo slizniční eroze.

V průběhu postmarketingového sledování byly pozorovány vlivy na CNS zahrnující stavy zmatenosti, křeče, halucinace a třes.

Léčba intoxikace

V případě předávkování má být zahájena symptomatická léčba.

Z důvodu možného prodloužení QT intervalu má být provedeno monitorování EKG. Může být nezbytné sledovat a stabilizovat i funkce dalších orgánů a životně důležité funkce na jednotce intenzivní péče.

Pokud se vyskytnou záchvaty křečí, doporučuje se okamžitá léčba antikonvulziv.

V případě masivního předávkování se doporučují následující opatření: odstranit veškerý neabsorbovaný ofloxacin, doporučují se opatření, jako jsou výplach žaludku, podávání absorpčních činidel a síranu sodného (pokud možno po dobu prvních 30 minut), stejně jako antacid k ochraně žaludeční sliznice, léčba diurézou za účelem podpory eliminace jakékoli absorbované látky.

Část ofloxacinu lze odstranit z těla hemodialýzou. Peritoneální dialýza a CAPD nejsou v odstraňování ofloxacinu z těla účinné. Neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony,
ATC kód: J01MA01.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ofloxacinu je založen na poškození syntézy DNA inhibicí bakteriální topoizomerázy II (gyrázy) a topoizomerázy IV, což vede k baktericidnímu účinku.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Účinnost je primárně závislá na poměru mezi maximální hladinou v séru (C_{max}) a minimální inhibiční koncentrací (MIC) příslušného patogenu nebo na poměru mezi AUC (plocha pod křivkou) a MIC příslušného patogenu.

Mechanismus rezistence

Rezistence na ofloxacin může být založena na následujících mechanismech:

- Změny cílové struktury: Nejběžněji se rezistence na ofloxacin a další fluorochinolony vyvíjí v důsledku mutací cílové struktury u topoizomerázy II nebo topoizomerázy IV.
- Jiné mechanismy rezistence vedou ke snížení koncentrace fluorochinolonu v místě účinku. To je způsobeno sníženou penetrací buněk v důsledku snížené tvorby porinů nebo zvýšenou sekrecí z buňky efluxními pumpami.

- Přenositelná, plazmidem kódovaná rezistence byla prokázána u bakterií *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. a dalších *Enterobacteriaceae*.

U ofloxacinu existuje částečná nebo zkřížená rezistence s jinými fluorochinolony.

Hraniční hodnoty

Ofloxacin se testuje s použitím standardní diluční metody. Minimální inhibiční koncentrace citlivých a rezistentních mikrobů byly stanoveny následovně:

Hraniční hodnoty dle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 9.0) :

Patogen	citlivé	rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,25 mg/l
druhově nespecifické hraniční hodnoty*	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾nutná vysoká denní dávka

*převážně na základě sérové farmakokinetiky

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit místně i časově. Proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při adekvátní léčbě závažných infekcí. V případech, kdy je místní prevalence rezistence taková, že prospěšnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná, je vhodné poradit se s odborníkem. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby má být zjištěna mikrobiologická diagnóza s identifikací patogenu a jeho citlivosti na ofloxacin.

Prevalence získané rezistence

Normální citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Acinetobacter pittii</i> [§]
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
<i>Salmonella enterica</i> (pouze <i>enteritis salmonellae</i>) [°]
<i>Serratia marcescens</i>

Další mikroorganismy
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^{°§}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{°§}
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{°§}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{°§}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{°§}
Druhy, u kterých může získaná rezistence představovat během používání problém
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-senzitivní)
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentní) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [§]
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Campylobacter jejuni</i> [§]
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [§]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [§]
Přirozeně rezistentní druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecium</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>

Výše uvedené kategorie jsou téměř výhradně založeny na údajích o ciprofloxacinu a levofloxacinu.

°V době zveřejnění této tabulky nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Citlivost se usuzuje z primární literatury, standardních prací a léčebných pokynů.

§Přirozená citlivost většiny izolátů je v kategorii I (citlivé při zvýšené expozici).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání u dobrovolníků na lačno se ofloxacin rychle a téměř úplně vstřebává. Průměrná maximální sérová koncentrace po jedné perorální dávce 200 mg je 2,5-3 µg/ml a je dosažena během 1 hodiny. Sérový eliminační poločas je 6,0-7,0 hodin a je lineární. Zdánlivý distribuční objem je 120 litrů. Po opakovaném podávání ofloxacinu nejsou sérové koncentrace signifikantně zvýšeny (akumulační faktor: 1,5). Koncentrace ofloxacinu v moči a koncentrace v místě infekce močových cest přesahují

koncentrace naměřené v plazmě 5 až 100krát. Vazba na plazmatické proteiny je asi 25%. Biotransformace ofloxacinu je méně než 5%.

Dva hlavní metabolity v moči jsou N-desmethyl-ofloxacin a ofloxacin N-oxid. Eliminace je převážně renální. Osmdesát až 90 % dávky je vyloučeno do moči v nezměněné formě. Ve žluči je ofloxacin v glukuronizované formě. Farmakokinetika ofloxacinu po intravenózní infuzi se velmi podobá farmakokinetice po perorálním podání. U pacientů s poruchou funkce ledvin je sérový poločas prodloužen, celková a renální clearance je snížena ve vztahu ke clearance kreatininu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ofloxacin má ve vysokých dávkách neurotoxický potenciál a způsobuje reverzibilní změny varlat. Preklinické studie s jednorázovým a opakovaným podáváním u dospělých zvířat a farmakologické bezpečnostní studie neprokázaly žádné další specifické riziko spojené s podáváním ofloxacinu.

Podobně jako další inhibitory gyrázy může ofloxacin během fáze růstu u nedospělých zvířat způsobit poškození velkých, nosných kloubů. Rozsah poškození chrupavky je závislý na věku, druhu a dávce a může být výrazně redukován snížením tlaku na klouby.

Ofloxacin nemá žádný účinek na fertilitu nebo perinatální a postnatální vývoj a ve studiích se zvířaty při terapeutických dávkách nezpůsobil žádné teratogenní nebo jiné embryotoxické účinky.

Pro ofloxacin nebyly provedeny žádné konvenční dlouhodobé studie kancerogenity. Ve studiích *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že ofloxacin není mutagenní. Údaje o fototoxicitě, fotomutagenitě a fotokarcinogenitě ofloxacinu ukazují pouze na slabý fotomutagenní nebo fototumorigenní účinek *in vitro* nebo *in vivo* v porovnání s jinými fluorochinolony.

Neexistují žádné známky kataraktogenního nebo kokataraktogenního účinku po expozici ofloxacinu. Je známo, že některé inhibitory gyrázy mají potenciál pro prodloužení QT intervalu. Dosavadní preklinické studie ukázaly, že ofloxacin má ve srovnání s výše zmíněnými inhibitory gyrázy pouze slabý potenciál pro prodloužení QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy

kukuřičný škrob

povidon 25

krospovidon

poloxamer 188

magnesium-stearát

mastek

Potahová vrstva tablety

hypromelóza

makrogol 6 000

mastek

oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 14 nebo 20 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/846/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03. 11. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 5. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 6. 2021