

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ofloxacin AL 100
Ofloxacin 100 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 100 mg Ofloxacin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 40 mg Lactose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „100“.
Die Filmtablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Ofloxacin AL 100 ist zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen geeignet, wenn sie durch Ofloxacin-empfindliche Erreger verursacht worden sind:

- Infektionen der unteren Harnwege wie unkomplizierte Infektionen der Harnblase und der Harnröhre sowie gonorrhöische Urethritis.

Hinweis:

Ofloxacin ist auch zur Behandlung weiterer bakterieller Infektionen geeignet, allerdings in höherer Dosierung und mit längerer Therapiedauer.

Gegen *Treponema pallidum* ist Ofloxacin nicht wirksam.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von Ofloxacin AL 100 zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei normaler Nierenfunktion
Siehe Tabelle oben

Ältere

Das Alter allein begründet noch keine Dosisanpassung von Ofloxacin. Dennoch sollte eine möglicherweise eingeschränkte Nierenfunktion bei älteren Patienten beachtet werden, und eine entsprechende Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Herzkrankungen“).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – bestimmt als Kreatinin-Clearance oder als Serumkreatinin – wird folgende Dosierung vorgeschlagen: Die erste Dosis erfolgt entsprechend Art und Schwere der Erkrankung wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Die Erhaltungsdosis sollte wie folgt reduziert werden:

Siehe nebenstehende Tabelle

Im Einzelfall (siehe unten) kann es aber erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen.

Anwendungsgebiete	Einzel- und Tagesgaben
Unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege	2-mal 100 mg Ofloxacin pro Tag (entspr. 2-mal 1 Filmtablette Ofloxacin AL 100)
Unkomplizierte Gonorrhö	1-mal 400 mg Ofloxacin als Einmalgabe (entspr. 1-mal 4 Filmtabletten Ofloxacin AL 100)

Wenn die Kreatinin-Clearance nicht messbar ist, kann sie für Erwachsene mit Hilfe der Cockcroft-Formel mit dem Serum-Kreatinin-Wert als Referenz bestimmt werden:

Männer:

$$ClCr \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

oder

$$ClCr \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})}{0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (\mu mol/l)}}$$

Frauen:

$$ClCr \text{ (ml/min)} = 0,85 \times (\text{oberer Wert})$$

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion (z.B. bei Leberzirrhose mit Aszites) kann die Ausscheidung von Ofloxacin vermindert sein. Es wird daher empfohlen, in solchen Fällen eine Tageshöchstosis von 400 mg Ofloxacin nicht zu überschreiten.

Art der Anwendung

Ofloxacin AL 100 ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (1/2 bis 1 Glas Wasser) einzunehmen. Dies kann sowohl auf nüchternen Magen als auch zu den Mahlzeiten erfolgen.
Die gleichzeitige Gabe von Antazida sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Tagesdosis wird im Allgemeinen auf zwei gleich große Gaben (morgens und abends) verteilt. Es ist wichtig, dass die Zeitabstände zwischen den Gaben annähernd gleich sind.

Einzelgaben bis zu 400 mg Ofloxacin pro Tag werden vorzugsweise morgens eingenommen.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild.

- Für unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege reicht üblicherweise eine Behandlung mit 200 mg Ofloxacin pro Tag über 3 Tage aus.
- Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe genügt eine Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin.

Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen wird empfohlen, eine Behandlungsdauer von 2 Monaten nicht zu überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Ofloxacin AL 100 darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie oder erniedrigter Krampfschwelle des ZNS,
- bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase*,
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Sehnerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer früheren Chinolontherapie,
- während der Schwangerschaft*,
- während der Stillzeit*.

* Ausgehend von Tierversuchen, können Schäden am Wachstumsfugenknorpel im heranwachsenden Organismus nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

MRSA-Infektionen
Methicillin-resistente *S. aureus* verfügen sehr wahrscheinlich über eine Ko-Resistenz gegen Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin. Daher wird Ofloxacin für die Behandlung von nachgewiesenen oder vermuteten MRSA-Infektionen nicht empfohlen, es sei denn Laboruntersuchungen zeigen eine Empfindlichkeit der Organismen gegenüber Ofloxacin (und andere, üblicherweise empfohlene Antibiotika werden als unzweckmäßig betrachtet).

E. coli-Infektionen
Die Resistenz von *E. coli*, das häufigste Pathogen bei Harnwegsinfektionen, gegenüber Fluorchinolonen variiert innerhalb der EU. Ärzte sollten deshalb die lokale Prävalenz für die Resistenz von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen bei Verschreibungen berücksichtigen.

Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen
Fälle von schwerwiegenden bullösen Hautreaktionen, wie Steven-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden in Verbindung mit Ofloxacin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte geraten werden, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, bevor sie mit der Behandlung fortfahren, wenn Haut- oder Schleimhautreaktionen auftreten.

Kreatinin-Clearance	Serumkreatinin	Erhaltungsdosis
50 – 20 ml/min	1,5 – 5 mg/dl	100 mg – 200 mg Ofloxacin pro Tag
≤ 20 ml/min*	≥ 5 mg/dl	100 mg Ofloxacin pro Tag
Hämo- oder Peritonealdialyse*		100 mg Ofloxacin pro Tag

* Die Ofloxacin-Konzentration im Serum sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse-Patienten überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen nach der ersten Verabreichung von Fluorchinolonen sind berichtet worden. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können sich, auch schon nach der ersten Gabe, zu einem lebensbedrohlichen Schock entwickeln. In diesem Fall muss Ofloxacin abgesetzt werden und es müssen angemessene Notfallmaßnahmen (z.B. Schockbehandlung, u.a. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Clostridium difficile-assoziierte Erkrankungen (CDAD)

Diarrhö, insbesondere wenn sie schwerwiegend, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung (auch mehrere Wochen danach) mit Ofloxacin auftritt, kann ein Hinweis auf *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankungen (CDAD) sein. Diese können in leichten bis hin zu lebensbedrohlichen Formen auftreten, die schwerwiegendste ist die pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, dies bei der Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die während oder nach der Anwendung von Ofloxacin eine schwere Diarrhoe entwickeln. Wenn eine pseudomembranöse Kolitis vermutet oder nachgewiesen ist, sollte die derzeitige Behandlung mit Ofloxacin abgebrochen werden und unverzüglich eine angemessene Antibiotikatherapie (mit z.B. oralem Vancomycin, oralen Teicoplanin oder Metronidazol) begonnen werden. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen, sind bei Patienten, die eine schwere Diarrhoe entwickeln, kontraindiziert.

Tendinitis

Selten kann es unter der Behandlung mit Chinolonen zur Tendinitis kommen, die unter Umständen zur Sehnenruptur führen kann – vorwiegend bei der Achillessehne. Sehnenentzündungen und -rupturen, manchmal beidseitig, können bereits innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Ofloxacin, auftreten. Darüber wurde noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten (über 60 Jahre) oder bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden erhöht. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn diesen Patienten Ofloxacin verschrieben wird, ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung sollten die Patienten daher die Einnahme von Ofloxacin abbrechen, die betroffenen Gliedmaßen ruhigstellen und sofort ihren Arzt konsultieren, um eine geeignete Behandlung (z.B. Immobilisierung) der betroffenen Sehne einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Ofloxacin AL 100 ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie und sollte wie andere Chinolone auch nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Prädisposition für epileptische Anfälle, wie z.B. bei Patienten mit bestehenden ZNS-Läsionen, bei gleichzeitiger Behandlung mit

Fenbufen oder vergleichbaren nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von Krampfanfällen sollte die Behandlung mit Ofloxacin abgebrochen werden. Die üblichen, entsprechenden Notfallmaßnahmen sind angezeigt (z.B. Atemwege freihalten und Gabe von Antikonvulsiva wie Diazepam oder Barbiturate).

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Deshalb sollte Ofloxacin hier mit Vorsicht angewendet werden und auf ein eventuelles Auftreten von Hämolyse sollte geachtet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Ofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Unter Behandlung mit Ofloxacin können Leberschädigungen auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Ofloxacin nur unter ärztlicher Überwachung der Leberfunktion eingesetzt werden. Fälle von fulminanter Hepatitis, die zum Leberversagen (auch mit tödlichem Verlauf) führen können, sind unter Fluorchinolonen berichtet worden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung unterbrechen und ihren Arzt um Rat fragen sollen, wenn sich Anzeichen einer Lebererkrankung entwickeln, z.B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder ein druckempfindlicher Bauch (siehe Abschnitt 4.8).

Psychotische Reaktionen

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind psychotische Reaktionen berichtet worden. Manchmal steigerten sie sich bis hin zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten (inkl. Selbstmordversuch) – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Ofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Ofloxacin sofort abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Vorsicht ist angezeigt, wenn Ofloxacin bei Patienten mit psychotischen Störungen oder mit psychiatrischen Erkrankungen in der Krankengeschichte angewendet wird.

Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (TPZ/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, und gleichzeitig mit einem Vitamin K-Antagonisten (z.B. Warfarin) behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Myasthenia gravis

Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, blockieren die neuromuskuläre Aktivität und

können so bei Patienten mit Myasthenia gravis die Muskelschwäche verschlimmern. Sowohl das Auftreten von schweren Nebenwirkungen nach Markteinführung, einschließlich Todesfälle, als auch Situationen, in denen eine künstliche Beatmung notwendig war, wurden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis wird die Anwendung von Ofloxacin nicht empfohlen.

Prävention der Photosensibilisierung

Während der Behandlung mit Ofloxacin wurde über Photosensibilisierung berichtet. Obwohl eine Photosensibilisierung bei der Anwendung von Ofloxacin AL 100 nur sehr selten auftritt, wird empfohlen, dass sich Patienten, während sowie 48 Stunden nach der Behandlung, nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z.B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

Sekundärinfektionen

Insbesondere die längere Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung resistenter Bakterien und Pilze führen. Deshalb sollte der Zustand des Patienten in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert werden. Falls eine Sekundärinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Herzerkrankungen

Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:

- angeborenes Long-QT-Syndrom,
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika),
- unkorrigierte Störungen des Elektrolytgleichgewichtes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- Ältere,
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QT-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone einschließlich Ofloxacin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

(siehe Abschnitte 4.2 „Ältere“, 4.5, 4.8 und 4.9)

Dysglykämien

Wie bei allen Chinolonen sind Störungen des Blutglucose-Spiegels, sowohl Hypoglykämien als auch Hyperglykämie berichtet worden, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden; es wurden sogar Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Periphere Neuropathie

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Ofloxacin abgesetzt werden, um das mögliche Risiko für die Entwicklung eines irreversiblen Schadens zu minimieren.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Beeinflussung von Labortests

Opiat- oder Porphyrinbestimmungen im Urin können unter Behandlung mit Ofloxacin falsch-positiv ausfallen. Gegebenenfalls sollten positive Ergebnisse durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Warnhinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ofloxacin AL 100 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida, Sucralfat, Metallionen

Bei gleichzeitiger Einnahme von mineralischen Antazida oder Sucralfat kann die Resorption verringert und somit die Wirkung von Ofloxacin AL 100 abgeschwächt werden. Gleiches gilt auch für andere Präparate, die Metallionen (Aluminium, Eisen, Magnesium oder Zink) enthalten. Daher muss Ofloxacin AL 100 etwa 2 Stunden vor solchen Präparaten eingenommen werden.

Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht-steroidale Antiphlogistika

In klinischen Studien wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Ofloxacin mit Theophyllin gefunden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass es eher zu Krampfanfällen kommen kann, wenn gleichzeitig mit Chinolonen andere krampfschwelkende Arzneimittel angewendet werden. Dazu gehören z.B. manche nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Fenbufen) oder Theophyllin. Die Theophyllin-Konzentrationen im Serum werden allerdings nicht nennenswert durch Ofloxacin verändert.

Probenecid, Cimetidin, Furosemid, Methotrexat

Probenecid verringert die totale Clearance von Ofloxacin um 24%, und erhöht die AUC um 16%. Es wird vermutet, dass dieser Effekt auf einer Konkurrenz oder Hemmung des aktiven Transports über die renale tubuläre Ausscheidung beruht. Deshalb ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, die die renale tubuläre Ausscheidung beeinflussen, und/oder ebenfalls renal tubulär sezerniert werden wie z.B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid, Methotrexat.

Vitamin-K-Antagonisten

Es wurde über erhöhte Koagulationsparameter (PT/INR) und /oder Blutungen, die

schwerwiegend sein können, bei Patienten, die Ofloxacin in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) erhielten, berichtet. Es wird daher empfohlen, Patienten, die gleichzeitig mit Cumarinderivaten behandelt werden, sorgfältig bzgl. des Gerinnungsstatus zu überwachen.

Glibenclamid

Ofloxacin AL 100 kann zu einer geringen Erhöhung der Serumspiegel von Glibenclamid führen. Da es dann eher zu Hypoglykämien kommen kann, empfiehlt sich in solchen Fällen eine besonders genaue Blutzuckerüberwachung.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Ofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Makrolide, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel, einige nicht sedierende Antihistaminika [z.B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin], Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4 „Herzkrankungen“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Auf Grundlage begrenzter Daten ist die Anwendung von Fluorchinolonen während des ersten Trimesters nicht verbunden mit einem erhöhtem Risiko für schwere Missbildungen oder anderen unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Effekte. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren wurden unter Chinolon-Exposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht.

Deshalb ist Ofloxacin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Ofloxacin passiert die Plazenta und erreicht in der Amnionflüssigkeit ca. 30% der im maternalen Serum gemessenen maximalen Konzentration.

Stillzeit

Ofloxacin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen des möglichen Risikos von Arthropathie und anderen schwerwiegenden Schäden für das Neugeborene ist Ofloxacin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige unerwünschte Wirkungen (z.B. Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen. Im

Zusammenwirken mit Alkohol gilt dies im verstärkten Maße.

Die Patienten sollten daher ihre Reaktion auf die Behandlung beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Hinweise:

Bis auf sehr seltene Fälle (einzelne Fälle von z.B. Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen) sind die beobachteten unerwünschten Wirkungen nach Absetzen von Ofloxacin wieder abgeklungen.

Durchfall kann – wie bei zahlreichen anderen Antibiotika – u. U. Symptom einer Enterokolitis sein, die in einigen Fällen hämorrhagisch verlaufen kann. Eine seltene Form der Enterokolitis unter Behandlung mit Antibiotika ist die pseudomembranöse Kolitis, in den meisten Fällen verursacht durch *Clostridium difficile* (siehe auch Abschnitt 4.4 und „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

Auch schon bei erstmaliger Anwendung können anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auftreten; sie können sich z.B. in Augenbrennen, Hustenreiz und Nasenlaufen äußern, aber auch in Blutdruckanstieg und Angioödem von Haut und Schleimhäuten, z.B. des Gesichts, der Zunge und im Bereich des Kehlkopfes. In den schwersten Fällen kann es zu starker Atemnot (auch durch Bronchospasmus) und/oder zum Schock kommen. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Ofloxacin AL 100 sofort abzubrechen. Eine solche Reaktion erfordert eine sofortige ärztliche Behandlung (z.B. Schocktherapie; siehe auch unter „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen (nähere Erläuterungen zu diesen Nebenwirkungen siehe oben) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein und daher Gegenmaßnahmen erfordern:

Pseudomembranöse Colitis

Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Ofloxacin AL 100 in Abhängigkeit von der Indikation bereits bei Verdacht erwogen und sofort eine angemessene Therapie eingeleitet werden (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, welche die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxie)

Die Therapie mit Ofloxacin AL 100 muss sofort abgebrochen und die entsprechenden Notfallmaßnahmen eingeleitet werden (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung).

Ofloxacin AL 100

ALIUD PHARMA®

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vermehrung resistenter Bakterien und Pilze* (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie	Agranulozytose, Knochenmarksdepression
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische/anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktionen*, Angio-ödem von Haut und Schleimhäuten (z.B. von Zunge und Kehlkopf)	Beteiligung innerer Organe bei Vaskulitis, anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Appetitlosigkeit, Hypoglykämie, insbesondere bei Patienten, die mit Antidiabetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), Hyperglykämie, hyperglykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen	Erregungszustände, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Psychotische Reaktionen (z.B. mit Halluzinationen), Angstzustände, Verwirrtheit, intensive Traumerlebnisse (bis zum Albtraum), Depression		Psychotische Reaktionen und Depressionen mit Selbstgefährdung bis hin zu suizidalen Gedanken oder Handlungen (siehe Abschnitt 4.4); bereits nach Erstanwendung möglich.
Erkrankungen des Nervensystems	Unruhe, Nervosität, Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Sinnesstörungen wie Parästhesien (z.B. Hyp- oder Hyperästhesien), Geschmacks- und Geruchsstörungen (bis zum Verlust des Geruchssinnes).		Sensorische/sensomotorische periphere Neuropathie*, Krampfanfälle*, extrapyramidale Symptome oder andere muskuläre Koordinationsstörungen (z.B. Zittern, Gangunsicherheit) (siehe Abschnitt 4.4), Tremor, Dyskinesie, Synkope, Ageusie
Augenerkrankungen	Augenreizung, Augenbrennen, Konjunktivitis	Sehstörungen (z.B. Verschwommensehen, Doppeltsehen und verändertes Farbsehen)		Uveitis*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gleichgewichtsstörungen, Hörstörungen wie Tinnitus, Hörverlust		Beeinträchtigung des Hörvermögens
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie			ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen		Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg	Kollaps mit Bewusstseinsstrübung, Bewusstlosigkeit infolge starken Blutdruckabfalls	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hustenreiz, Nasenlaufen, Nasopharyngitis	Atemnot, Bronchospasmus		Allergische Pneumonitis, schwere Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Enterokolitis (in Einzelfällen auch hämorrhagisch)	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)*, cholestatischer Ikterus	Dyspepsie, Blähungen, Verstopfung, Pankreatitis

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin		Hepatitis, teilweise schwerwiegend; schwerer Leberschaden. Im Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung* (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haut- und Schleimhautreaktionen wie z.B. Juckreiz, Urtikaria und Hautausschläge (in Ausnahmefällen mit Blasen oder Eiterbläschen)	Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, bläschenförmiger oder pustulöser Ausschlag	Schwerwiegende Haut- und Schleimhautreaktionen (Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse), Photosensibilität* (sonnenbrandähnliche Symptome, Verfärbung oder Ablösung der Nägel), vaskuläre Purpura. Vaskulitis mit Petechien, Bläschen oder Knötchen mit Krustenbildungen, die in Einzelfällen zu Hautläsionen, einschließlich Hautnekrosen führen kann. Eine Vaskulitis kann auch innere Organe einbeziehen.	Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose, fixes Arzneimittelexanthem, Stomatitis, exfoliative Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Tendinitis; diese Nebenwirkung kann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und beidseitig auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4)	Gelenk- und Muskelbeschwerden (z.B. Schmerzen), Sehnenruptur (z.B. der Achillessehne); diese Nebenwirkung kann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und beidseitig auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse und/oder Myopathie, Muskelschwäche (von besonderer Bedeutung bei Patienten mit Myasthenia gravis), Muskelabritt, Muskelriss, Bänderriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Beeinträchtigung der Nierenfunktion (mit z.B. Anstieg des Serumkreatinins)	Akutes Nierenversagen	Akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				Porphyrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Asthenie, Fieber, Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und den Extremitäten)

* Nach Markteinführung.

* Insbesondere die längere Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von resistenten Mikroorganismen führen. Deshalb sollte der Zustand des Patienten in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert werden. Falls eine Folgeinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Auftreten von (epilepsieähnlichen) Krampfanfällen

Die üblichen, entsprechenden Notfallmaßnahmen sind angezeigt (z.B. Atemwege freihalten und Gabe von Antikonvulsiva wie Diazepam oder Barbiturate).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation
Als wichtigste Symptome einer akuten Überdosierung können (unter anderem) zentral-

nervöse Symptome auftreten, wie z.B. Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinsstrübung und Krampfanfälle, verlängertes QT-Intervall sowie Beschwerden im Magen-Darm-Bereich wie z.B. Übelkeit und Erosionen der Magen-Darm-Schleimhaut.

Erfahrungen nach der Markteinführung zeigten zentralnervöse Störungen einschließlich Verwirrtheit, Krämpfe, Halluzinationen und Tremor.

Therapie von Intoxikationen
Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet

werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

Es kann erforderlich werden, die Organ- und Vitalfunktionen unter intensivmedizinischen Bedingungen zu überwachen und zu sichern.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

Im Falle einer massiven Überdosierung können folgende Maßnahmen empfohlen werden:

Zur Elimination von nicht resorbiertem Ofloxacin werden z.B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat (möglichst innerhalb der ersten 30 Minuten) empfohlen, weiterhin Antazida zum Schutz der Magenschleimhaut; außerdem Diuresetherapie zur Förderung der Ausscheidung bereits resorbierter Substanz. Ofloxacin kann mittels Hämodialyse teilweise aus dem Körper entfernt werden; Peritonealdialyse und CAPD eignen sich hingegen nicht, um Ofloxacin aus dem Körper zu entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. ATC-Code: J01MA01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ofloxacin beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers bzw. von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ofloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Ofloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.
- Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.
- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen *Enterobacteriaceae* beobachtet.

Es besteht partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ofloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

Grenzwerte

Die Testung von Ofloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,25 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ^{2)*}	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Grenzwert basiert auf der hohen Dosisierung (2 × 0,4 g).

²⁾ Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine orale bzw. intravenöse Tagesdosis von 2 × 0,2 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine orale bzw. intravenöse Tagesdosis von 2 × 0,4 g.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ofloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i> ^s

<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^{os}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{os}
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{os}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{os}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{os}
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^s
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^s
<i>Campylobacter jejuni</i> ^s
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^s
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^s
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren nahezu ausschließlich auf Daten zu Ciprofloxacin und Levofloxacin.

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe an nüchterne Probanden wird Ofloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt im Mittel 2,6 µg/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,7–7,0 Stunden und ist dosisunabhängig. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 Liter. Unter Mehrfachgabe steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulationsfaktor bei 2-mal täglicher Gabe: 1,5).

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 25%. Ofloxacin wird zu weniger als 5% biotransformiert. Die beiden Hauptmetaboliten, die im Urin gefunden werden, sind N-Desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-oxid. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal.

80–90% der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glukuronidierter Form gefunden. Die Pharmakokinetik von Ofloxacin nach intravenöser Infusion ist der nach oraler Gabe sehr ähnlich. Bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Serumhalbwertszeit verlängert; totale und renale Clearance nehmen entsprechend der Kreatinin-Clearance ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ofloxacin verfügt über ein neurotoxisches Potenzial und verursacht in hohen Dosierungen reversible Hodenveränderungen. Darüber hinaus ergaben präklinische Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung mit erwachsenen Tieren sowie Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie keine Hinweise auf weitere spezielle Risiken einer Anwendung von Ofloxacin.

Wie auch andere Gyrasehemmer kann Ofloxacin bei juvenilen Tieren während der Wachstumsphase Schäden an den großen, gewichtstragenden Gelenken auslösen. Das Ausmaß der verursachten Knorpelschäden ist alters-, spezies- und dosisabhängig und kann durch Entlastung der Gelenke erheblich reduziert werden.

Ofloxacin hat keinen Einfluss auf die Fertilität, die peri- und postnatale Entwicklung und verursacht in therapeutischen Dosierungen im Tierversuch keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Wirkungen.

Herkömmliche Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden mit Ofloxacin nicht durchgeführt. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien erwies sich Ofloxacin als nicht mutagen. Daten zur Phototoxizität, Photomutagenität und Photokanzerogenität von Ofloxacin weisen im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen nur auf eine schwach photomutagene bzw. -tumorigene Wirkung *in vitro* bzw. *in vivo* hin.

Es gibt keine Hinweise auf eine kataraktogene oder kokataraktogene Wirkung nach Ofloxacin-Exposition. Es ist bekannt, dass einige Gyrasehemmer über ein QT-verlängerndes Potenzial verfügen. Bisherige präklinische Untersuchungen ergaben für Ofloxacin im Vergleich zu den vorgenannten

Gyrasehemmern nur ein geringgradiges QT-verlängerndes Potenzial.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 400, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Polysorbat 80, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

OP mit 6 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

46999.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

23. November 2000/08. Dezember 2009

10. Stand der Information

April 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin