

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ofloxacin AL 200
Ofloxacin 200 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit tiefer Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung „200“ auf der anderen Seite.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

- entzündliche Erkrankung des Beckens, in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen,
- bakterielle Prostatitis, Epididymo-Orchitis,
- akute Pyelonephritis,
- komplizierte Harnwegsinfektionen.

Ofloxacin AL sollte bei folgenden Indikationen nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden:

- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis,
- ambulante erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- Knochen- und Gelenkinfektionen,
- unkomplizierte Zystitis,
- Urethritis,
- Prophylaxe von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei normaler Nierenfunktion

Siehe Tabelle oben

Im Einzelfall kann es erforderlich sein, die Dosis bei Erregern mit unterschiedlicher Empfindlichkeit, bei schweren Infektionen (z.B. der Atemwege oder der Knochen) sowie bei ungenügendem Ansprechen des Patienten zu erhöhen. In diesen Fällen kann die Dosis auf 2-mal 400 mg Ofloxacin pro Tag gesteigert werden. Das Gleiche gilt für Infektionen mit komplizierenden Begleitfaktoren.

Zur Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten werden 400–600 mg pro Tag empfohlen.

Indikation	Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)
Komplizierte Harnwegsinfektion	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)
Pyelonephritis	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)
Bakterielle Prostatitis	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)
Epididymo-Orchitis	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)
Beckenentzündung	400 mg zweimal täglich
Unkomplizierte Zystitis	200 mg zweimal täglich oder 400 mg einmal täglich
Nicht von Gonokokken verursachte Urethritis	300 mg zweimal täglich
Von Neisseria gonorhoeae verursachte Urethritis	400 mg als Einzelgabe
Infektionen der Knochen und Gelenke	200 mg zweimal täglich
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	200 mg zweimal täglich
Akute bakterielle Sinusitis	200 mg zweimal täglich
Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis	200 mg zweimal täglich
Ambulant erworbene Pneumonie	200 mg zweimal täglich

Ältere Patienten

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 – sind 400 mg Filmtabletten wegen der erforderlichen Dosisreduktion nicht besonders geeignet. Hier empfiehlt es sich, Filmtabletten mit 100 mg oder 200 mg Ofloxacin einzusetzen. Die erste Dosis erfolgt entsprechend Art und Schwere der Erkrankung wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Die Erhaltungsdosis sollte wie folgt reduziert werden:

Siehe Tabelle unten

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

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:

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

oder

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

Frauen:

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

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 Tageshöchstdosis von 400 mg Ofloxacin nicht zu überschreiten.

Art der Anwendung

Ofloxacin AL ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (1/2 – 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).

Bis zu 400 mg Ofloxacin können als Einzeldosis gegeben werden. Die Tagesdosis wird im Allgemeinen auf 2 gleich große Gaben (morgens und abends) verteilt. Es ist wichtig, dass die Zeitabstände zwischen

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.

den Gaben annähernd gleich sind. Einzeldosen 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. Grundsätzlich wird empfohlen, die Behandlung mindestens 3–5 Tage über die Entfieberung und das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

Bei akuten Infektionen reicht meist eine Behandlung von 7–10 Tagen. Bei Salmonellen beträgt die übliche Behandlungsdauer 7–8 Tage, bei Shigellosen 3–5 Tage und bei Darminfektionen durch *Escherichia coli* 3 Tage.

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

Bei Infektionen der Knochen beträgt die Behandlungsdauer 3 bis 4 Wochen, im Einzelfall auch länger.

Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit beta-hämolisierenden Streptokokken (z.B. Erysipel) behandelt werden, muss dies zumindest 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden wie rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis vorzubeugen. Da beta-hämolisierende Streptokokken jedoch unterschiedlich empfindlich gegen Ofloxacin sind, erfordert die Behandlung solcher Infektionen den Nachweis der Empfindlichkeit im Einzelfall.

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

4.3 Gegenanzeigen

Ofloxacin AL 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 stark eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Sehnerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer früheren Chinolontherapie,
- bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase*,
- 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

Die Anwendung von Ofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Ofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alter-

nativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Ofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Pneumokokkenpneumonien

Ofloxacin AL ist bei der Behandlung der Pneumokokkenpneumonien nicht das Antibiotikum der ersten Wahl. Insbesondere bei schweren Verläufen von Pneumokokkenpneumonien gewährleistet Ofloxacin u. U. nicht die optimale antibiotische Therapie. Nosokomiale und sonstige schwere Infektionen durch *P. aeruginosa* können möglicherweise eine Kombinationstherapie erfordern. Insbesondere erfordern spezielle Infektionen durch *P. aeruginosa* eine Resistenzbestimmung zwecks gezielter Therapie.

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 unzuverlässig 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 toxisch 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.

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 wer-

den 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 und Sehnenrupturen

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z.B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Ofloxacin AL 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 Fenbuten 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 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.

Herzkrankungen

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 Elektrolyt-haushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- Ältere,
- Herzkrankung (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 auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9)

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgita-

tion/-insuffizienz (z.B. Bindegeweberkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich

- für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z.B. Gefäßkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellerarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. infektiöse Endokarditis)

angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Ofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Sonstige Bestandteile

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

Ofloxacin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 abgeschwächt werden. Gleiches gilt auch für andere Präparate, die Metallionen (Aluminium, Eisen, Magnesium oder Zink) enthalten. Daher muss Ofloxacin AL 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 krampfschwelensenkende 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 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

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 Abschnitte 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 sofort abzubrechen. Eine solche Reaktion erfordert eine sofortige ärztliche Behandlung (z.B.

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*, Angioödem von Haut und Schleimhäuten (z.B. von Zunge und Kehlkopf)	Beteiligung innerer Organe bei Vaskulitis, anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock*	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Appetitlosigkeit, Hypoglykämie, insbesondere bei Patienten, die mit Antidiabetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen ¹	Erregungszustände, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Psychotische Reaktionen (z.B. mit Halluzinationen), Angstzustände, Verwirrtheit, intensive Traumerlebnisse (bis zum Alptraum), Depression, Delirium*		Psychotische Reaktionen und Depressionen mit Selbstgefährdung bis hin zu suizidalen Gedanken oder Handlungen (siehe Abschnitt 4.4); bereits nach Erstanwendung möglich.
Erkrankungen des Nervensystems ¹	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 ¹	Augenreizung, Augenbrennen, Konjunktivitis	Sehstörungen (z.B. Verschwommensehen, Doppelsehen und verändertes Farbsehen)		Uveitis*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ¹	Schwindel	Gleichgewichtsstörungen, Hörstörungen wie Tinnitus, Hörverlust		Beeinträchtigung des Hörvermögens
Herzkrankungen**	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 Bewusstseinstörung, 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
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).

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 ¹		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), Muskelabrisse, 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 ¹				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.

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

¹ In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 muss sofort abgebrochen und die entsprechenden Notfallmaßnahmen eingeleitet werden (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung).

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) zentralnervöse 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 Poren oder eine

erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.

- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen *Enterobacterales* beobachtet.

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

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 11.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 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
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte *	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

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: April 2021):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ¹ °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^{°§}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{°§}
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{°§}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{°§}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{°§}
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> [§]
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [§]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</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> [§]
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren nahezu ausschließlich auf Daten zu Ciprofloxacin.

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

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

¹ Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis.

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 1 Stunde erreicht. Die Serum-Eli-

minationshalbwertszeit 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 (E 460a), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Hypromellose (E 464), Lactose, Ma-

crogol 400, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b), Maisstärke, Polysorbat 80 (E 436), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Talkum (E 553b), 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-Blisterverpackungen

Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

46999.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. November 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Dezember 2009

10. Stand der Information

Februar 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin