

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Film-tabletten**  
**Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Film-tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ofloxacin

**Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Ofloxacin

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Film-tabletten**

Weiß bis cremefarbene runde beidseits gewölbte Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe

**Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Film-tabletten**

Weiß bis cremefarbene längliche Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

**Ofloxacin-ratiopharm® Filmtabletten** sind zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen indiziert, wenn sie durch Ofloxacin-empfindliche Erreger verursacht worden sind:

- Infektionen der unteren Atemwege einschließlich Pneumonie, Bronchitis und akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis durch Gram-negative Bakterien (Ofloxacin ist nicht Mittel der Wahl bei Pneumonien durch Pneumokokken oder Mycoplasmen)
- Chronische und häufig wiederkehrende Infektionen des HNO-Bereichs durch Gram-negative aerobe Bakterien
- Infektionen des Bauchraumes, z. B. Infektionen des kleinen Beckens
- Bakterielle Enteritis, bei der eine Behandlung mit Antibiotika angezeigt ist
- Infektionen der unteren und oberen Harnwege
- Unkomplizierte Gonorrhoe

### Dosierung bei normaler Nierenfunktion

Indikation	Einzel- und Tagesdosen	Allgemeine Therapiedauer
Unkomplizierte Harnwegsinfektionen	2 x 200 mg Ofloxacin pro Tag	3 Tage
Unkomplizierte Gonorrhoe	400 mg Ofloxacin	Einmalgabe
Infektionen der Nieren und Harnwege	2 x 200 mg Ofloxacin pro Tag	7 – 10 Tage
Atemwegsinfektionen	2 x 200-400 mg Ofloxacin pro Tag	7 – 10 Tage
Chronische und rezidivierende HNO-Infektionen	2 x 200 mg Ofloxacin pro Tag	7 – 10 Tage
Infektionen des Bauchraumes einschließlich Infektionen des kleinen Beckens und bakterielle Enteritis	2 x 200 mg Ofloxacin pro Tag	7 – 10 Tage

Kreatinin-Clearance	Dosierung (mg*)	Anzahl der Dosierungen/24 h	Dosierungsintervall (Stunden)
50 – 20 ml/min	100 – 200	1	24
< 20 ml/min** oder Hämodialyse oder Peritonealdialyse	100 oder 200	1	24  48

\* entsprechend Indikation oder Dosierungsintervall

\*\* Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten sollte die Serumkonzentration von Ofloxacin überwacht werden

Zur Behandlung schwerer und/oder lebensbedrohlicher Infektionen ist die parenterale Behandlung indiziert.

Es sind die jeweils geltenden offiziellen/nationalen Richtlinien zur antibakteriellen Resistenz sowie zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika zu beachten (siehe auch Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Bis zu 400 mg Ofloxacin können als Einzeldosis gegeben werden, die vorzugsweise morgens eingenommen werden sollte.

Tagesdosen von mehr als 400 mg müssen auf zwei Einzeldosen aufgeteilt werden und die Zeitabstände zwischen den Gaben annähernd gleich sein.

Siehe unten stehende Tabelle

Es ist zu beachten, dass bei Infektionen mit Pathogenen variierender Sensibilität, zystischer Fibrose, schweren Infektionen oder wenn der Patient nicht zufriedenstellend auf die Therapie anspricht, im Allgemeinen eine höhere Dosis (400 mg 2 x täglich) empfohlen wird. Das gilt auch für Infektionen mit komplizierenden Begleitumständen.

#### Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Da Ofloxacin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis angepasst werden. Für diese Patienten wird folgende Dosierung (p.o. oder i.v.) empfohlen:

Siehe oben stehende Tabelle

Wenn es nicht möglich ist, die Kreatinin-Clearance zu bestimmen, kann sie anhand des Serum-Kreatinin-Spiegels geschätzt werden, der mit der Cockcroft-Gault-Formel wie folgt für Erwachsene ermittelt wird:

Männer:

$ClCr \text{ (ml/min)} =$

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

oder

$ClCr \text{ (ml/min)} =$

$\frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})}{0.81 \times \text{Serum-Kreatinin (μmol/l)}}$

Frauen:

$ClCr \text{ (ml/min)} = 0.85 \times (\text{oberer Wert})$

In Einzelfällen (siehe oben) kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen. Siehe auch Abschnitt 4.5.

#### Dosierung bei Leberinsuffizienz (z. B. Leberzirrhose mit Aszites)

Es wird empfohlen, eine Tageshöchst-dosis von 400 mg Ofloxacin nicht zu überschreiten, da die Ausscheidung von Ofloxacin möglicherweise vermindert ist.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Ofloxacin allein aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Jedoch sollte die Nieren- und Leberfunktion bei älteren Patienten besonders beachtet und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 Verlängerung des QT-Intervalls).

#### Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer beträgt gewöhnlich 7 bis 10 Tage, abhängig vom Ansprechen der Erreger und vom Ort und Schweregrad der Infektion. Grundsätzlich wird empfohlen die Behandlung noch 3 Tage weiter fortzusetzen nachdem die Körpertemperatur wieder normal Werte erreicht hat und die Symptome abgeklungen sind.

Bei akuten Infektionen ist eine Behandlungsdauer von 7 – 10 Tagen normalerweise ausreichend.

Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen reicht eine 3-tägige Behandlung normalerweise aus. Eine Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin genügt zur Therapie einer unkomplizierten Gonorrhoe.

#### Art der Anwendung

**Ofloxacin-ratiopharm® Filmtabletten** sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (1/2 bis 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tabletten können sowohl auf nüchternen Magen als auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Antazida sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Ofloxacin darf nicht eingenommen werden:
- von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin, anderen Chinolon-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
  - von Patienten mit Epilepsie oder bestehenden zentral-nervösen Erkrankungen, die zu einer erniedrigten Krampfschwelle führen
  - von Patienten, bei denen in der Anamnese Sehnenerkrankungen im Zusammenhang mit vorheriger Anwendung von Fluorchinolonen auftraten
  - von Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase
  - während der Schwangerschaft\*
  - während der Stillzeit\*

\* da ausgehend von Tierversuchen ein Risiko einer Schädigung der Wachstumsfuge im wachsenden Organismus nicht ausgeschlossen werden kann.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) weist sehr wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone auf, zu denen auch Ofloxacin gehört. Daher wird Ofloxacin bei bekannten oder vermuteten MRSA-Infektionen nicht für die Behandlung empfohlen, es sei denn, die Laborergebnisse bestätigen eine Empfindlichkeit des Erregers gegen Ofloxacin (und üblicherweise für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlene antibakterielle Wirkstoffe werden als ungeeignet erachtet).

Die Resistenz gegen Fluorchinolone von *E. coli* (der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen) ist innerhalb der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Verschreibende Ärzte sollen daher die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* gegen Fluorchinolone berücksichtigen.

**Schwere bullöse Reaktionen**

Unter Ofloxacin wurde über Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu konsultieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten, bevor sie die Behandlung fortführen.

**Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen** 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) eingeleitet werden.

**Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen**

Diarrhö, insbesondere wenn sie während oder nach der Behandlung (bis zu mehreren Wochen nach der Behandlung) mit Ofloxacin schwer, anhaltend und/oder blutig auftritt, kann ein Hinweis auf eine pseudomembranöse Kolitis (CDAD) sein. Der

Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohender) Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Behandlung mit Ofloxacin schwere Diarrhö auftritt. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Ofloxacin sofort beendet werden. Eine geeignete spezifische Antibiotika-Therapie muss unverzüglich eingeleitet werden (z.B. orales Vancomycin, orales Teicoplanin oder Metronidazol). Mittel, welche die Darmperistaltik hemmen, dürfen in dieser klinischen Situation nicht eingenommen werden.

**Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen**

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Ofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone, bei Patienten mit Prädisposition für Krampfanfälle nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Dies können Patienten sein mit bestehenden ZNS-Läsionen, gleichzeitiger Behandlung mit Fenbufen oder vergleichbaren nicht-steroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Ofloxacin abzubrechen.

Im Falle von (Epilepsie-artigen) Krampfanfällen sollten die üblichen angemessenen Maßnahmen ergriffen werden (z.B. Freihalten der Atemwege, krampflösende Mittel wie Diazepam oder Barbiturate).

**Tendinitis**

Selten kann es unter der Behandlung mit Chinolonen zur Tendinitis kommen, die unter Umständen zur Sehnenruptur führen kann – vorwiegend bei der Achillessehne. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Ofloxacin-Behandlung auftreten und sind bis zu mehrere Monate nach Behandlungsende beschrieben worden. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei Patienten ab 60 Jahren sowie bei Behandlung mit 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 daher eine engmaschige Überwachung erforderlich. Alle Patienten sollten ihren Arzt konsultieren, falls Symptome einer Tendinitis auftreten. Bei Verdacht auf Tendinitis muss die Behandlung mit Ofloxacin sofort beendet und für die betroffene Sehne eine geeignete Behandlung (z.B. durch Immobilisierung) eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

**Patienten mit psychotischen Störungen in der Anamnese**

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. In einigen Fällen entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken oder selbstgefährdendem Verhalten einschließlich Selbstmordversuch, manchmal schon nach einer einzelnen Dosis Ofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Ofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

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

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Ofloxacin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden, da Leberschädigungen auftreten können. Fälle von fulminanter Hepatitis, die zum Leberversagen (auch mit tödlichem Verlauf) führen können, sind unter Fluorchinolonen berichtet worden. Den Patienten ist zu empfehlen, die Behandlung zu beenden und ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn sich Anzeichen einer Lebererkrankung entwickeln, wie z.B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder ein druckempfindlicher Bauch (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten während der Therapie mit Ofloxacin die Leberfunktionsparameter regelmäßig überprüft werden.

**Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten**

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

**Myasthenia gravis**

Fluorchinolone einschließlich Ofloxacin können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und bei Patienten mit Myasthenia gravis möglicherweise zur Exazerbation der Muskelschwäche führen. Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Markteinführung (einschließlich Tod oder Beatmungspflicht) werden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Die Anwendung von Ofloxacin bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis wird nicht empfohlen.

**Prävention von Photosensibilisierung**

Unter Ofloxacin ist eine Photosensibilität beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während der Behandlung und bis zu 48 Stunden nach Behandlungsende keiner unnötig starken Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlung (z.B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

### Superinfektion

Wie bei anderen Antibiotika kann die Anwendung von Ofloxacin, insbesondere eine länger andauernde, zur Vermehrung unempfindlicher Organismen führen. Eine wiederholte Kontrolle des Zustands des Patienten ist äußerst wichtig. Falls während der Behandlung eine Sekundärinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

### Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Anwendung von Fluorchinolonen wurde in sehr seltenen Fällen über eine Verlängerung des QT-Intervalls berichtet.

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

- ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. In diesen Patientengruppen ist daher bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, Vorsicht angezeigt.
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- angeborenes Long-QT-Syndrom
- Herzerkrankung (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe auch Abschnitte 4.2 unter „Ältere Patienten“, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

### Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen ist über eine Beeinflussung der Blutzuckerwerte einschließlich Hypoglykämien und Hyperglykämien berichtet worden, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma beschrieben. Bei diesen 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, die schnell einsetzen können, berichtet worden. Diese können kleine und/oder große Axone betreffen und zu Parästhesien, Hypoästhesien, Dysästhesien und Schwäche führen. Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheit und/oder Schwäche oder andere Veränderungen der Wahrnehmung einschließlich leichter Berührungen, Schmerz, Temperatur und gesteigerte Vibrationswahrnehmung sollte Ofloxacin abgesetzt werden, um das mögliche Risiko der Entwicklung eines irreversiblen Schadens zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

### Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenaseman-

gel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Wenn bei solchen Patienten die Anwendung von Ofloxacin erforderlich ist, müssen sie daher auf das mögliche Auftreten einer Hämolyse überwacht werden.

### Sehstörungen

Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

### Beeinflussung von Laborergebnissen

Bei Patienten unter Ofloxacin kann der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Patienten, bei denen während einer früheren Behandlung mit anderen Chinolonen schwere Nebenwirkungen auftraten (z.B. schwere neurologische Reaktionen), haben ein erhöhtes Risiko, auf Ofloxacin auf ähnliche Weise zu reagieren.

Nieren-, Leber- und Blutwerte sollten während einer länger andauernden Ofloxacin-Behandlung regelmäßig überprüft werden.

### Patienten mit seltenen hereditären Erkrankungen

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antazida, Sucralfat, Metallionen, Multivitamine, Didanosin

Antazida, die Aluminium enthalten (einschließlich Sucralfat), Magnesiumhydroxide, Aluminiumphosphat, Zink und Eisen können die Resorption von Ofloxacin-Tabletten reduzieren. Ofloxacin sollte in einem etwa 2-stündigen Abstand von Antazida angewendet werden.

### Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nichtsteroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Ofloxacin mit Theophyllin festgestellt. Allerdings kann es zu einer ausgeprägten Senkung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen krampfschwellensenkenden Mitteln angewendet werden.

### Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat

Probenecid verringerte die Gesamtclearance von Ofloxacin um 24 % und erhöhte die AUC um 16 %. Als Ursache wird eine Konkurrenz oder Hemmung am aktiven Transportmechanismus der renalen tubulären Sekretion vermutet. Bei gleichzeitiger Gabe von Ofloxacin mit Arzneimitteln, welche die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, wie z.B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat, ist Vorsicht geboten.

### 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 Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

### Vitamin-K-Antagonisten

Erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder verstärkte Blutungen (die schwerwiegend sein können) wurden bei Patienten beobachtet, die Ofloxacin in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) erhalten hatten. Der Gerinnungsstatus sollte daher bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Glibenclamid

Ofloxacin kann zu einer geringen Erhöhung der Serumspiegel von gleichzeitig verabreichtem Glibenclamid führen. Da in solchen Fällen ein höheres Risiko für eine Unterzuckerung besteht, wird empfohlen, Patienten, die gleichzeitig mit Ofloxacin und Glibenclamid behandelt werden, besonders sorgfältig zu überwachen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ofloxacin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Frauen, bei denen das Risiko einer Schwangerschaft besteht, nicht angewendet werden.

### Schwangerschaft

Basierend auf einer limitierten Datenlage beim Menschen, wurde die Anwendung von Fluorchinolonen im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen oder anderen unerwünschten Effekten auf den Ausgang der Schwangerschaft assoziiert. Tierstudien haben Gelenkknorpelschäden bei Tieren in der Wachstumsphase nachgewiesen, aber keine teratogenen Effekte. Deshalb darf Ofloxacin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Ofloxacin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Wegen der Möglichkeit von Arthropathien und anderen schwerwiegenden toxischen Effekten im gestillten Säugling, sollte das Stillen während der Behandlung mit Ofloxacin unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

## 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 somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden bei 2,5–8,5 % der mit Ofloxacin behandelten Patienten beobachtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen des Arzneimittels betreffen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Informationen beruhen auf Daten aus klinischen Studien und auf umfangreicher Erfahrungen nach Markteinführung.

Siehe Tabelle

Bis auf sehr seltene Fälle (z.B. außergewöhnliche Fälle von Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen) klangen die beobachteten Nebenwirkungen nach Absetzen von Ofloxacin wieder ab.

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-Ver-

Systemorganklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	Sehr selten ( $< 1/10.000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen, Keimresistenz			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Knochenmarkinsuffizienz, Knochenmarkinsuffizienz kann zu Panzytopenie führen
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen*, anaphylaktoide Reaktionen*, Angioödem*	Anaphylaktischer Schock*, anaphylaktoider Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hypoglykämie bei Diabetikern, die mit blutzuckersenkenden Substanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), Hyperglykämie, Hypoglykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Psychotische Störungen (z.B. Halluzinationen), Angstzustände, Verwirrtheit, Alpträume, Depression		Psychotische Störungen und Depression mit selbstgefährdendem Verhalten einschließlich Suizidgedanken oder Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Parosmie	Periphere sensorische Neuropathie*, Periphere sensorische Neuropathie*, Konvulsionen*, extrapyramidale Symptome oder andere Muskelkoordinationsstörungen	Tremor, Dyskinesie, Ageusie, Synkopen
Augenerkrankungen		Augenreizung	Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		Tinnitus, Hörverlust	Beeinträchtigtes Hörvermögen
Herzkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, Torsade de pointes (vorwiegend bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung), Verlängerung der QT-Zeit im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Nasopharyngitis	Dyspnoe, Bronchospasmus		Allergische Pneumonitis, schwere Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	Enterokolitis (manchmal hämorrhagisch)	Pseudomembranöse Kolitis*	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pankreatitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase), Anstieg des Bilirubins im Blut	cholestatischer Ikterus	Hepatitis (auch schwer)*

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5



## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus, Ausschlag	Urtikaria, Hitzewallungen, Hyperhidrose, Ausschlag mit Pustelbildung	Erythema multiforme, toxi- sche epidermale Nekrolyse, Photosensibilität*, Arznei- mittelexanthem, vaskuläre Purpura, Vaskulitis (in Aus- nahmefällen bis zur Haut- nekrose)	Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exan- thematische Pustulose, arzneimittelbedingter Haut- ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Tendinitis	Arthralgie, Myalgie, Sehnen- ruptur (z. B. Achillessehne) innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn (auch bilateral)	Rhabdomyolyse und/oder Myopathie, Muskelschwä- che, Muskeleinriss, Muskel- faserriss, Ligamentruptur, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Serumkreatinin erhöht	Akute Niereninsuffizienz	Akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkran- kungen					Porphyrieschübe bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Asthenie, Fieber, Schmer- zen (einschließlich Schmer- zen im Rücken, im Brust- raum und in den Extremitä- ten)

\* Erfahrungen nach Markteinführung

hältnisses 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

**Symptome einer Überdosierung**

Als wichtigste Symptome einer akuten Überdosierung können ZNS-Symptome auftreten, wie Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinstrübung und Krampfanfälle, Verlängerung des QT-Intervalls sowie gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Erosionen der Magen-Darm-Schleimhaut.

Nach Markteinführung wurden ZNS-Effekte wie Verwirrungszustände, Konvulsionen, Halluzinationen und Tremor beschrieben.

**Behandlung einer Überdosierung:**

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Es kann nötig sein, Organe und Lebensfunktionen unter intensivmedizinischen Bedingungen zu überwachen und zu sichern. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

Sedierung mit Diazepam wird im Falle von Krämpfen empfohlen.

Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat (wenn möglich innerhalb der ersten 30 Minuten) werden zur Elimination von nicht resorbiertem Ofloxacin empfohlen; Antazida werden zum Schutz der Magenschleimhaut empfohlen, und forcierte Diurese, um die Elimination der bereits absorbierten Substanz zu beschleunigen. Eine Fraktion von Ofloxacin kann möglicherweise durch Hämodialyse

entfernt werden. Durch Peritonealdialyse und CAPD kann Ofloxacin nicht wirksam aus dem Körper entfernt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:**

Fluorchinolone

**ATC-Code:** J01MA01Wirkungsmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenspiegel ( $C_{max}$ ) 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* und *Klebsiella* spp. nachgewiesen.

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>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,25 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\* 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: Dezember 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> °§
<i>Chlamydia trachomatis</i> °§
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma hominis</i> °§
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °§
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °§
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<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> §
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> §
<i>Campylobacter jejuni</i> §
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i> §
<i>Klebsiella oxytoca</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> §

#### Von Natur aus resistente Spezies

##### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecium*

##### Anaerobe Mikroorganismen

*Bacteroides* spp.

*Clostridium difficile*

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

- ° 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 im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- & Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### Absorption

Bei Verabreichung an Freiwillige auf nüchternen Magen, wurde Ofloxacin schnell und fast vollständig absorbiert. Die durchschnittliche maximale Serumkonzentration nach einer Einzeldosis von 200 mg betrug 2,6 µg/ml und wurde innerhalb einer Stunde erreicht. Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Ofloxacin ist sehr ähnlich wie nach oraler Gabe.

### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 120 Liter. Die Serumkonzentration erhöht sich nicht signifikant bei multiplen Dosen (Akkumulationsfaktor bei zwei Tagesdosen: 1,5). Ofloxacin ist zu etwa 25 % an Plasmaproteine gebunden.

### Metabolismus

Weniger als 5 % des Ofloxacins werden biotransformiert. Die beiden Hauptmetaboliten im Urin sind N-Desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-Oxid.

### Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal. 80 bis 90 % einer Dosis werden in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. In der Gallenflüssigkeit liegt glucuronidiertes Ofloxacin vor. Die Serumhalbwertszeit beträgt unabhängig von der Dosis 5,7 bis 7 Stunden. Die Serumhalbwertszeit ist in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert; die totale und die renale Clearance verringern sich entsprechend der Kreatinin-Clearance.

### Linearität

Die maximale Serumkonzentration verhält sich linear zur Dosis. C<sub>max</sub> und AUC Werte für Ofloxacin steigen linear zur Dosis über einen Bereich von 100 bis 600 mg nach oraler oder intravenöser Gabe.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Ofloxacin-Clearance ist in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min vermindert) und eine

Dosisanpassung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Bei Ratten und Hunden im Wachstumsalter, die humantherapeutischen Dosen ausgesetzt waren, wurden Gelenkschädigungen festgestellt. Bei Studien zum mutagenen Potenzial von Ofloxacin zeigte sich keine mutagene Wirkung von Ofloxacin. Wie manche andere Chinolone wirkt Ofloxacin jedoch phototoxisch bei Tieren, die humantherapeutischen Dosen ausgesetzt waren. Das phototoxische, photomutagene und photokarzinogene Potenzial von Ofloxacin ist vergleichbar mit dem anderer Gyrasehemmer.

Es gibt keine Hinweise auf linsentrübende oder eine Linsentrübung begünstigende Wirkung von Ofloxacin. Es ist bekannt, dass manche Gyrasehemmer potenziell das QT-Intervall verlängern können. Frühere präklinische Studien zeigten, dass Ofloxacin im Vergleich zu anderen Gyrasehemmern nur ein geringes Potenzial zur QT-Zeit-Verlängerung aufweist.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (TypA) (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

**Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten**

Blisterpackung mit 6, 10 und 20 Filmtabletten

**Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten**

Blisterpackung mit 10 und 20 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGNUMMERN**

*Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Film-  
tabletten*  
46984.01.00

*Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Film-  
tabletten*  
46984.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. November 2000

Verlängerung der Zulassung:  
07. März 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt