

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Ofloxacin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Ofloxacin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis cremefarbene runde, beidseits gewölbte Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ofloxacin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten sind zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen indiziert, wenn sie durch Ofloxacin-empfindliche Erreger verursacht worden sind:

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

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

Hinweis:

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

Für diese Indikationen stehen mit **Ofloxacin-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten** und **Ofloxacin-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten** geeignete Wirkstärken zur Verfügung.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Bis zu 400 mg Ofloxacin können als Einzeldosis gegeben werden. Die Tagesdosis wird im Allgemeinen in zwei gleiche Einzeldosen am Morgen und Abend aufgeteilt. Es ist wichtig, dass der Abstand zwischen den Dosen in etwa gleich ist. Einzeldosen von bis zu 400 mg Ofloxacin pro Tag sollten vorzugsweise morgens eingenommen werden.

Siehe rechts stehende Tabelle

Es ist zu beachten, dass bei Infektionen mit Pathogenen variierender Sensibilität, zystischer Fibrose, schweren Infektionen oder wenn der Patient nicht zufrieden stellend auf die Therapie anspricht, im Allgemeinen eine höhere Dosis (400 mg 2 × 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

| 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

mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis angepasst werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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:

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

oder

$$Cl_{Kr} \text{ (ml/min)} = \text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren}) / 0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (μmol/l)}$$

$$\text{Frauen: } Cl_{Kr} \text{ (ml/min)} = 0,85 \times \text{oberer Wert}$$

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

Die Ausscheidung von Ofloxacin kann bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion verringert sein (z.B. bei Leberzirrhose mit Aszites). In solchen Fällen wird daher empfohlen, eine maximale Tagesdosis von 400 mg nicht zu überschreiten.

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).

Kinder und Jugendliche:

Ofloxacin darf bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase nicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Eine Tagesdosis von bis zu 400 mg Ofloxacin kann als Einzeldosis verabreicht werden. In diesem Fall wird empfohlen, Ofloxacin morgens anzuwenden.

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

Ofloxacin-ratiopharm® 100 mg 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 Wechselwirkungen)

4.3 Gegenanzeigen

Ofloxacin darf nicht eingenommen werden:

- von Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit Epilepsie oder andere zentral-nervöse Erkrankungen, die zu einer erniedrigten Krampfschwelle führen
- von Patienten, bei denen Sehnenschädigungen durch Chinolone in der Anamnese auftraten
- von Kindern und Jugendlichen im Wachstum
- während der Schwangerschaft und Stillzeit*

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

Dosierung bei normaler Nierenfunktion:

| Indikation | Einzel- und Tagesdosen | Allgemeine Therapiedauer |
|--|----------------------------------|--------------------------|
| Unkomplizierte Harnwegsinfektionen | 2 × 100–200 mg Ofloxacin pro Tag | 3 Tage |
| Unkomplizierte Gonorrhoe | 400 mg Ofloxacin | Einmalgabe |
| Infektionen der Nieren und Harnwege | 2 × 200 mg Ofloxacin pro Tag | 7–10 Tage |
| Atemwegsinfektionen | 2 × 200–400 mg Ofloxacin pro Tag | 7–10 Tage |
| Chronische und rezidivierende HNO-Infektionen | 2 × 200 mg Ofloxacin pro Tag | 7–10 Tage |
| Infektionen des Bauchraumes einschließlich Infektionen des kleinen Beckens und bakterielle Enteritis | 2 × 200 mg Ofloxacin pro Tag | 7–10 Tage |

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ofloxacin ist nicht Mittel der Wahl bei Pneumonien durch Pneumokokken oder Mycoplasmen und bei akuter Angina tonsillaris durch beta-hämolysierende Streptokokken.

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.

Nosokomiale Infektionen mit *P. aeruginosa* erfordern unter Umständen eine Kombinationsbehandlung.

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 (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und den behandelnden Arzt oder einen Notarzt verständigen, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und falls erforderlich Beatmung).

Erkrankungen durch *Clostridium difficile* Durchfall, vor allem schwere, persistente und/oder blutige Durchfälle, die während oder nach der Behandlung (bis zu mehreren Wochen nach der Behandlung) mit Ofloxacin auftreten, kann ein Hinweis auf eine pseudomembranöse Kolitis (CDAD) sein, ein Krankheitsbild, das durch *Clostridium difficile* verursacht wird. 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). Medikamente, die die Peristaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert).

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 nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen).

Bei Auftreten von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Ofloxacin abzubrechen.

Tendinitis

Selten kann es während der Behandlung mit Chinolonen zu einer Tendinitis kommen, die unter bestimmten Umständen zu einem Sehnenriss führen kann – meistens 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. Wenn eine Sehnenentzündung vermutet wird, muss die Behandlung mit Ofloxacin sofort abgebrochen werden und die betroffene Sehne angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen) (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: Dosierung und Art der Anwendung).

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).

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.

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 Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)

– 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 auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 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 hypoglykämischen 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. Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheit und/oder Schwäche oder andere Veränderungen der Wahrnehmung einschließlich des Berührungs-, Schmerz-, Temperatur-, Bewegungs- und Vibrationsempfindens, sollte Ofloxacin abgesetzt werden, um das mögliche Risiko der Entwicklung eines irreversiblen Schadens zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit gestörter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität

Patienten mit latenten oder nachgewiesenen Störungen der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität können zu hämolytischen Reaktionen neigen, 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

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 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.

Die Anwendung von Ofloxacin kann zur Besiedlung mit nicht-empfindlichen Organismen, vor allem Enterokokken, oder resistenten Stämme mancher Organismen oder Candida, führen. Eine sorgfältige Überwachung und regelmäßige in-vitro Empfindlichkeitstestungen sind erforderlich. Wenn

Superinfektionen auftreten, sollte eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.

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, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Ofloxacin-ratiopharm® Filmtabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida, Sucralfat, Metallionen, Multivitamine, Didanosin

Gleichzeitig verabreichte mineralische Antazida oder Sucralfat können die Wirksamkeit von **Ofloxacin-ratiopharm® Filmtabletten** herabsetzen. Das gilt auch für andere Metallionen (Aluminium, Eisen, Magnesium oder Zink) und gepufferte Didanosin-Formulierungen. Diese Stoffe sollten in einem 2-stündigen Abstand vor und nach der Ofloxacin-Einnahme eingenommen 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 leichten Erhöhung des Serumspiegels von Glibenclamid führen. Da es dann eher zu einer Unterzuckerung kommt, sollte der Blutglucosespiegel konsequent überwacht werden.

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 (siehe Abschnitt 5.3). 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 Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen) können aber die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen herabgesetzt sein. Dies kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies wird durch Alkohol verstärkt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt eingeordnet.

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| 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 |

Die folgenden Angaben beruhen auf klinischen Studien und umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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-

Ofloxacin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

ratiopharm
GmbH

| 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)* |
|--|-----------------------------------|---|---|--|--|
| 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*, Angio-ödem* | 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 sensomotorische Neuropathie*, Konvulsionen*, extrapyramidale Symptome oder andere Muskelkoordinationsstörungen | Tremor, Dyskinesie, Ageusie, Synkopen |
| Augenerkrankungen | | Augenreizung | Sehstörungen | | Uveitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Vertigo | | Tinnitus, Hörverlust | Beeinträchtigt Hörvermögen |
| Herzerkrankungen | | | Tachykardie | | Ventrikuläre Arrhythmien, Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (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)* 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 | | Pruritus, Ausschlag | Urtikaria, Hitzewallungen, Hyperhidrose, Ausschlag mit Pustelbildung | Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensibilisierbarkeit*, Arzneimittel-exanthem, vaskuläre Purpura, Vaskulitis (in Ausnahmefällen bis zur Hautnekrose) | Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose, arzneimittelbedingter Hautausschlag, exfoliative Dermatitis |

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)* |
|--|-----------------------------------|--|---|---|--|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | Tendinitis | Arthralgie, Myalgie, Sehnenruptur (z. B. Achillessehne) innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn (auch bilateral) | Rhabdomyolyse und/oder Myo- pathie, Muskelschwäche, Muskel- einriss, Muskelfaserriss, Ligamen- traktur, Arthritis |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Serumkreatinin erhöht | Akute Niereninsuffizienz | Akute interstitielle Nephritis |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | | | | | Porphyrieschübe bei Patienten mit Porphyrie |
| Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | Asthenie, Fieber, Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, im Brustraum und in den Extremitäten) |

* Erfahrungen nach Markteinführung

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 einer Überdosierung:

Die auffälligsten Anzeichen einer Überdosierung können zentralnervöse Symptome sein, wie Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinsstrübung und Krämpfe, Verlängerung des QT-Intervalls sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erosion der gastrointestinalen Mucosa.

Nach Markteinführung wurden ZNS-Effekte wie z. B. 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.

Im Fall einer massiven Überdosis können folgende Maßnahmen empfohlen werden: Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat (wenn möglich innerhalb der ersten 30 Minuten) werden zur Elimination von nicht resorbiertem Ofloxacin empfohlen. Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut angewendet werden. Eine Fraktion von Ofloxacin kann möglicherweise durch Hämodialyse entfernt werden. Durch Peritonealdialyse und CAPD kann Ofloxacin nicht wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Sedierung mit Diazepam wird im Falle von Krämpfen empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Ofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.

ATC-Code:
J01MA01

Wirkmechanismus

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 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.

merase 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:

Siehe unten stehende Tabelle

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.

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> | ≤ 0,12 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 speziesspezifische Grenzwerte ¹⁾ * | ≤ 0,5 mg/l ¹⁾ | > 1 mg/l ¹⁾ |

¹⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine orale Dosis von 200 mg × 2 bis 400 mg × 2 und eine intravenöse Dosis von 200 mg × 2 bis 400 mg × 2.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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 2016):

| Üblicherweise empfindliche Spezies |
|---|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°] |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter pittii</i> [§] |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> [°] |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Proteus vulgaris</i> [°] |
| <i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen) |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydomydia 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>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> [§] |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <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>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |

| |
|--|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [§] |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [§] |
| 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.

- ° 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 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Biotransformation

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_{max} 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.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Talkum

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

Blisterpackung mit 6 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

46984.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. November 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt