

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten
 Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 200 mg Ofloxacin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 400 mg Ofloxacin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 160 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten
 Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf der Oberseite und der Prägung „200“ auf der Unterseite.

Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten
 Weiße bis fast weiße, oblonge Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „400“ auf der Unterseite.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Ofloxacin STADA® ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

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

Ofloxacin STADA® sollte bei folgenden Indikationen nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (siehe Abschnitt 4.4):

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

Gegen *Treponema pallidum* ist Ofloxacin nicht wirksam.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Indikation	Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)	Behandlungsdauer (entsprechend dem Schweregrad)
Komplizierte Harnwegsinfektion	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	7–21 Tage
Akute Pyelonephritis	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	7–10 Tage (kann auf 14 Tage verlängert werden)
Bakterielle Prostatitis akut chronisch	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	2–4 Wochen* 4–8 Wochen*
Epididymo-Orchitis	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	14 Tage
Beckenentzündung	400 mg zweimal täglich	14 Tage
Unkomplizierte Zystitis	200 mg zweimal täglich oder 400 mg einmal täglich	3 Tage 1 Tag
Nicht von Gonokokken verursachte Urethritis	300 mg zweimal täglich	7 Tage
Von <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Urethritis (siehe Abschnitt 4.4)	400 mg als Einzelgabe	1 Tag
Infektionen der Knochen und Gelenke	200 mg zweimal täglich	3–4 Wochen (im Einzelfall auch länger)
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Ambulant erworbene Pneumonie	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“

* Nach gründlicher Wiederholung der Untersuchung des Patienten kann zur Behandlung einer Prostatitis eine längere Behandlungsdauer in Erwägung gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung richten sich nach der Art und Schwere der Infektion.

Dosierung bei normaler Nierenfunktion (z.B. Kreatinin-Clearance >50 ml/min)
 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 Ofloxacin pro Tag empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Ofloxacin darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Ofloxacin allein aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Jedoch sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten besonders beachtet und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 „Herzkrankungen“).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Nierenfunktion – bestimmt als Kreatinin-Clearance oder als Serumkreatinin – wird folgende Dosierung vorgeschlagen:

Die Dosis sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion wie folgt reduziert werden:

Siehe Tabelle unten

Kreatinin-Clearance	Einzelosis*	Dosierungsintervall
50 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg	24 Stunden
<20 ml/min** oder Hämodialyse oder Peritonealdialyse	100 mg oder 200 mg	24 Stunden 48 Stunden

* Bezogen auf die Indikation und das Dosierungsintervall.

** Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion und bei Dialysepatienten sollten die Serumspiegel von Ofloxacin überwacht werden.

Wenn die Kreatinin-Clearance nicht gemessen werden kann, kann sie anhand des Serumkreatinin-Spiegels mit Hilfe der Cockcroft-Formel für Erwachsene bestimmt werden:

Männer:

$$\text{ClCr [ml/min]} = \frac{\{\text{Körpergewicht [kg]} \times (140 - \text{Alter [in Jahren]})\}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

oder

$$\text{ClCr [ml/min]} = \frac{\{\text{Körpergewicht [kg]} \times (140 - \text{Alter [in Jahren]})\}}{0,814 \times \text{Serumkreatinin [\mu mol/l]}}$$

Frauen:

$$\text{ClCr [ml/min]} = 0,85 \times (\text{mit oben stehender Formel bestimmter Wert})$$

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

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichender 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 den Gaben annähernd gleich sind. Einzelgaben bis zu 400 mg Ofloxacin pro Tag werden vorzugsweise morgens eingenommen.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Grundsätzlich wird empfohlen, die Behandlung mindestens 2 bis 3 Tage über die Entfieberung und das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

Bei akuten Infektionen reicht meist eine Behandlung von 7 – 10 Tagen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Ofloxacin STADA® darf nicht eingenommen 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 Patienten mit Sehnenerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer früheren Fluorchinolonthherapie,
- bei Kindern oder Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren*,

- während der Schwangerschaft*,
- während der Stillzeit*.

* Da Gelenkknorpelschäden in der Wachstumsphase aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen nicht auszuschließen sind.

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 alternativen 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.

Resistenzrisiken

Methicillin-resistente *S. aureus*

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 unzureichend betrachtet).

E.coli

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.

Neisseria gonorrhoeae

Aufgrund der zunehmenden Resistenz von *N. gonorrhoeae* sollte Ofloxacin nicht als empirische Behandlungsoption bei Verdacht auf eine Gonokokkeninfektion (urethrale Gonokokkeninfektion, Beckenentzündung und Epididymo-Orchitis) verwendet werden, es sei denn, der Erreger wurde identifiziert und die Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin wurde nachgewiesen. Wenn nach drei Tagen keine klinische Verbesserung erreicht wird, sollte die Therapie überdacht werden.

Beckenentzündung

Zur Behandlung einer Beckenentzündung sollte Ofloxacin nur in Kombination mit einer Therapie gegen anaerobe Erreger in Erwägung gezogen werden.

P. aeruginosa

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.

Pneumokokkenpneumonien

Ofloxacin STADA® ist nicht das Antibiotikum der ersten Wahl bei der Behandlung von Pneumonien, die durch Pneumokokken oder Mykoplasmen verursacht werden, oder von Angina tonsillaris, verursacht durch β -hämolisierende Streptokokken.

Resistenzrisiko

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

Infektionen der Knochen und Gelenke

Bei Infektionen der Knochen und Gelenke sollte die Notwendigkeit für eine Kombinationstherapie mit anderen Antinfektiva in Betracht gezogen werden.

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

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, 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 pseudo-

membranöse 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

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Ofloxacin STADA® ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder mit bekannter erniedrigter Krampfschwelle des ZNS (siehe Abschnitt 4.3). Wie andere Chinolone auch sollte Ofloxacin nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei sonstiger Prädisposition für epileptische Anfälle, wie z.B. bei Patienten mit bestehenden ZNS-Läsionen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Fenbufen oder vergleichbaren nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5).

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

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ofloxacin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte Ofloxacin STADA® bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur nach Dosisanpassung

(siehe Abschnitt 4.2) und unter ärztlicher Überwachung der Nierenfunktion eingesetzt werden.

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, wie Ofloxacin 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, wie z.B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder ein druckempfindlicher Bauch (siehe Abschnitt 4.8).

Psychotische Reaktionen

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind Depressionen und psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. In einigen Fällen entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem, einschließlich suizidalem, Verhalten (siehe Abschnitt 4.8) – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Ofloxacin. Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Ofloxacin sofort bei deren ersten Anzeichen oder Symptomen abzusetzen. Des Weiteren sollte der Patient angewiesen werden, seinen verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen. Eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone ist in Betracht zu ziehen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Ofloxacin bei Patienten mit psychotischen Störungen oder mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer 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

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.

Herzerkrankungen

Fälle einer QT-Intervall-Verlängerung wurden bei Patienten unter Fluorchinolonebehandlung, einschließlich Ofloxacin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 und tetrazyklische Antidepressiva, Makrolide, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel, einige nicht sedierende Antihistaminika [z.B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin], Antipsychotika),
- unkorrigierte Störungen des Elektrolyt-Haushalts (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- ältere Patienten und Frauen,
- Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

Ältere Patienten und Frauen möglicherweise empfindlicher auf QTc-Verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 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. Gefäßberkrankungen 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 Hypoglykämie 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.

Die Behandlung mit Ofloxacin STADA® sollte sofort abgesetzt und eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient von Abweichungen der Blutglucosewerte berichtet.

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-Man-

gel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ofloxacin STADA® nicht einnehmen.

Ofloxacin STADA® 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, Metalle

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

Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht-steroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Ofloxacin mit Theophyllin festgestellt. Es liegen Hinweise dafür vor, dass es eher zu Krampfanfällen kommen kann, wenn gleichzeitig mit Chinolonen andere krampfschwellensenkende 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.

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 „Herzkrankheiten“).

Glibenclamid

Ofloxacin kann zu einer geringen Erhöhung der Serumspiegel von gleichzeitig verabreichtem Glibenclamid führen, daher wird empfohlen, Patienten, die gleichzeitig mit Ofloxacin STADA® und Glibenclamid behandelt werden, besonders sorgfältig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ofloxacin bei Schwangeren vor. Basierend auf begrenzten Erfahrungen beim Menschen, konnten Fluorchinolone im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Fehlbildungen oder andere Nebenwirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaft in Verbindung gebracht werden. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet, aber keine teratogenen Wirkungen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht.

Ofloxacin STADA® ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ofloxacin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden und anderen schwerwiegenden schädlichen Wirkungen auf das gestillte Kind ist das Stillen während der Behandlung mit Ofloxacin STADA® zu unterbrechen (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 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).

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

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*	
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, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems ¹	Unruhe, Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Sinnesstörungen wie Parästhesien (z.B. Hyp- oder Hyperästhesien), Geschmacks- und Geruchsstörungen (bis zum Verlust des Geruchssinnes), eingeschränktes Erinnerungsvermögen	Sensorische/sensomotorische periphere Neuropathie*, Krampfanfälle*, extrapyramidale Symptome oder andere muskuläre Koordinationsstörungen (z.B. Zittern, Gangunsicherheit) (siehe Abschnitt 4.4)	Tremor, Dyskinesie, Synkope, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen ¹	Augenreizung, Augenbrennen, Konjunktivitis	Sehstörungen (z.B. Verschwommensehen, Doppelsehen und verändertes Farbsehen)		Uveitis*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ¹	Schwindel	Gleichgewichtsstörungen	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 Bewusstseinsstrübung, Bewusstlosigkeit infolge starken Blutdruckabfalls
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hustenreiz, Nasenlaufen, Nasopharyngitis	Atemnot, Bronchospasmus		Allergische Pneumonitis, schwere Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Enterokolitis (in Einzelfällen auch hämorrhagisch)	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)*	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pankreatitis

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin	cholestatischer Ikterus	Hepatitis, teilweise schwerwiegend; schwerer Leberschaden. Im Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung* (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen wie Ausschlag und Juckreiz	Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, 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), Muskelabritt, Muskelriss, Bänderriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Beeinträchtigung der Nierenfunktion (mit z.B. Anstieg des Serumkreatinins)	Akutes Nierenversagen	Akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				Porphyrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ¹				Asthenie, Pyrexie, Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und den Extremitäten)

Nach Markeinführung.

* 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).

Hinweise:

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

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

Auch schon bei erstmaliger Anwendung können anaphylaktische oder anaphylaktoid 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 STADA® sofort abzubrechen. Eine solche Reaktion erfordert eine sofortige ärztliche Behandlung (z.B. Schocktherapie; siehe auch unter „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“)

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

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

Pseudomembranöse Colitis

Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Ofloxacin STADA® 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 STADA® 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 einer Intoxikation
 Die wichtigsten nach einer akuten Überdosierung zu erwartenden Symptome sind zentralnervöse Symptome 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 einer Intoxikation
 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 Serumspitzenpiegel (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 Poringen 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. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken	≤0,001 mg/l	>1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,06 mg/l	>0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l	>0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,125 mg/l	>0,25 mg/l
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 2020):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i> ^s
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^{os}
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{os}
<i>Mycoplasma hominis</i> ^{os}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{os}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ^{os}
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ^s
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) (1) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^s
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^s
<i>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> ^s

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 und Levofloxacin.

- o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).
- (1) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe an nüchterne Probanden wird Ofloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt im Mittel 2,6 µg/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 l. Unter Mehrfachgabe von Ofloxacin steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulationsfaktor bei zweimal täglicher Gabe: 1,5). Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 25%.

Biotransformation

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

Elimination

Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,7–7,0 Stunden und ist dosisunabhängig. 80–90% der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glucuronidierter 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

Akute Toxizität und chronische Toxizität
Ofloxacin verfügt über ein neurotoxisches Potenzial und verursacht in hohen Dosierungen reversible Hodenveränderungen. Darüber hinaus ergaben präklinische Studien mit einmaliger und wiederholter An-

wendung 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.

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.

Reproduktionstoxikologie

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Hypromellose, Lactose, Macrogol 400, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Polysorbat 80, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E171).

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/Aluminiumblister.

Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 10, 20 und 50 Filmtabletten.

Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

54542.01.00
54542.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Januar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
01. September 2008

10. Stand der Information

Dezember 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin