

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarivid 400 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 400 mg Ofloxacin.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Lactose wasserfrei 228 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelblich-weiße, oblonge bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Prägung „Höchst“ sowie „MXL“ auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Bakterielle Infektionen, verursacht durch Ofloxacin-empfindliche Erreger:

- Chronische und rezidivierende Infektionen von Hals, Nase und Ohren, insbesondere wenn sie durch gram-negative Keime, einschließlich Pseudomonas, oder durch Staphylokokken verursacht sind (da einige Bakterienstämme nur eine partielle Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin besitzen, ist Tarivid nicht das Arzneimittel der ersten Wahl zur Therapie der akuten Angina tonsillaris [durch  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken]; siehe Abschnitt 5.1).
- Akute, chronische und rezidivierende Infektionen der unteren Atemwege (Bronchitis), verursacht durch Haemophilus influenzae oder andere gram-negative und multiresistente Erreger sowie durch Staphylococcus aureus.
- Pneumonien, jedoch ist Ofloxacin bei Pneumonien im ambulanten Bereich (die überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden) nicht der Wirkstoff der ersten Wahl. Ofloxacin sollte nur bei Pneumonien angewandt werden, die durch Problemkeime verursacht werden (z. B. E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella oder Staphylokokken).
- Infektionen der Weichteile und der Haut.
- Infektionen der Knochen und Gelenke.
- Abdominale Infektionen, einschließlich des kleinen Beckens und bakteriell bedingter Enteritiden.
- Infektionen der Niere, der ableitenden Harnwege und der Geschlechtsorgane, wie
  - durch Gonokokken verursachte Urethritis und Cervicitis,
  - nicht Gonokokken-bedingte Urethritis und Cervicitis,
  - unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege,

- komplizierte Nieren- und Harnwegsinfektionen.
- Prophylaxe von Infektionen (Infektionsprophylaxe, auch durch selektive Darmdekontamination) bei Patienten mit deutlich geschwächter körpereigener Abwehr (z. B. in neutropenischem Zustand).

Aufgrund seiner Wirkung und seines breiten Wirkspektrums darf Tarivid nicht unkritisch und nicht bei banalen Infektionen angewendet werden.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind für die Anwendung von Ofloxacin zu beachten.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion.

Eine Tagesdosis bis zu 400 mg Ofloxacin kann als Einzeldosis verabreicht werden. In diesem Fall ist die morgendliche Gabe vorzuziehen.

Tagesdosen von mehr als 400 mg Ofloxacin müssen auf zwei Einzelgaben verteilt werden, wobei die Einzelgaben in möglichst gleichen Intervallen verabreicht werden sollten.

##### **Erwachsene**

Folgende Dosierungsrichtlinien werden empfohlen (siehe auch „Dauer der Behandlung“):

<b>Indikation</b>	<b>Tagesdosis*/Therapiedauer</b>
Infektionen der Atemwege sowie von Hals, Nase, Ohren	400 mg Ofloxacin für 7–10 Tage
Infektionen der Haut und Weichteile	400 mg Ofloxacin für mind. 7–10 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke	400 mg Ofloxacin für mind. 3–4 Wochen
Abdominale Infektionen	400 mg Ofloxacin für 7–10 Tage
Infektionen der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Geschlechtsorgane:	
Gonorrhoe (Gonokokken-bedingte Urethritis und Cervicitis)	400 mg Ofloxacin Einzeldosis für 1 Tag
unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege	200–400mg Ofloxacin für 3 Tage
nicht Gonokokken-bedingte Urethritis, Cervicitis	400 mg Ofloxacin für 7–10 Tage
komplizierte Nieren- und Harnwegsinfektionen	400 mg Ofloxacin für 7–10 Tage

Prophylaxe bei Patienten mit deutlich geschwächter körpereigener Abwehr	400–600 mg Ofloxacin bis zu 2 Monate
---	--------------------------------------

\*Hierfür stehen auch Tarivid 200 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

Abhängig von der Schwere der Infektion, vom Vorliegen komplizierender Faktoren (z. B. Übergewicht) oder nur mäßig empfindlicher Erreger kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Eine Maximaldosis von 2 x 400 mg Ofloxacin/Tag darf jedoch nicht überschritten werden.

### **Spezielle Patientengruppen**

#### **Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase**

Wegen des Risikos von Knorpelschädigungen in der Wachstumsphase darf Ofloxacin in diesen Altersgruppen nicht angewendet werden.

#### **Ältere Patienten**

Aufgrund des Alters allein ist keine Dosisanpassung für Ofloxacin erforderlich. Allerdings muss bei älteren Menschen besonders auf die Nierenfunktion geachtet und die Dosierung gegebenenfalls entsprechend angepasst werden (siehe Verlängerung des QT-Intervalls in Abschnitt 4.4).

#### **Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden die folgenden Dosierungen p.o. oder i.v empfohlen:

KREATININ-CLEARANCE	EINZELDOSIS [mg]*	GABEN / 24 h	INTERVALL [h]
50–20 ml/min	100–200	1	24
< 20 ml/min** oder Hämo- oder Peritonealdialyse	100 oder 200	1  1	24  48

\* je nach Indikation und Dosisintervall

\*\* Bei hochgradig niereninsuffizienten und Dialysepatienten sollte der Ofloxacin-Serumspiegel kontrolliert werden.

Wenn keine Möglichkeit zur Messung der Kreatinin-Clearance besteht, kann diese anhand des Kreatinin-Serumspiegels mithilfe der Cockcroft-Formel für Erwachsene abgeschätzt werden:

Körpergewicht [kg] x (140 – Alter in Jahren)

Männer:                      ClCr [ml/min] =  $\frac{\text{-----}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$

oder

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

Frauen:                      ClCr [ml/min] = 0,85 x (wie oben berechneter Wert)

### ***Dosierung bei Leberinsuffizienz (z.B. Zirrhose mit Aszites)***

Es wird empfohlen, eine maximale Ofloxacin-Tagesdosis von 400 mg nicht zu überschreiten, da die Ausscheidung verzögert sein kann.

### ***Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr***

Zur Infektionsprophylaxe bei Patienten mit deutlich eingeschränkter körpereigener Abwehr werden 400 bis 600 mg Ofloxacin/Tag empfohlen.

### **Art und Dauer der Behandlung**

Eine Tagesdosis von bis zu 400 mg Ofloxacin kann als Einzeldosis gegeben werden. In diesem Fall wird Ofloxacin bevorzugt am Morgen verabreicht.

Tagesdosen von mehr als 400 mg müssen auf zwei Einzelgaben aufgeteilt und in etwa gleich langen Abständen verabreicht werden.

Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann auf nüchternen Magen oder bei einer Mahlzeit erfolgen. Gleichzeitige Einnahme von Antazida ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und dem klinischen Bild. Im Allgemeinen ist die Behandlung mindestens 3 Tage über die Entfieberung und das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

In den meisten Fällen ist bei akuten Infektionen eine Behandlungsdauer von 7–10 Tagen ausreichend. Bei Salmonellosen beträgt die übliche Behandlungsdauer 7–8 Tage, bei Shigellosen 3–5 Tage.

Bei Infektionen mit beta-hämolisierenden Streptokokken (z. B. eitrige Tonsillitis oder Erysipel) muss die Behandlung über mind. 10 Tage fortgeführt werden, um Spätkomplikationen, wie rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis, vorzubeugen.

Da beta-hämolisierende Streptokokken jedoch unterschiedlich empfindlich auf Ofloxacin sind, ist vor Behandlung solcher Infektionen der Nachweis der Empfindlichkeit im Einzelfall erforderlich.

Bei Infektionen der Knochen soll die Therapie 3–4 Wochen durchgeführt werden, im begründeten Einzelfall auch länger.

Beim Einsatz von Ofloxacin zur Infektionsprophylaxe soll bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen eine Behandlungsdauer von 2 Monaten nicht überschritten werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

Ofloxacin darf nicht eingenommen werden,

- bei 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 anamnestisch bekannter Sehnenschädigung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen,
- von Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase\*,
- während der Schwangerschaft\*,
- bei stillenden Frauen \*

\* da nach den Ergebnissen von tierexperimentellen Studien das Risiko einer Knorpelschädigung der Wachstumsfuge beim wachsenden Organismus nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- **MRSA-Infektionen**

Methicillin-resistente *S. aureus* sind mit hoher Wahrscheinlichkeit kreuzresistent gegen Fluorchinolone einschließlich Ofloxacin. Ofloxacin wird daher nicht für die Behandlung bekannter oder vermuteter MRSA-Infektionen empfohlen, es sei denn, die Sensibilität der Keime gegen Ofloxacin wurde im Labor bestätigt (und die üblicherweise zur Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlenen Antibiotika werden nicht als geeignet angesehen).

- **Resistenzen gegen Fluorchinolone**

Resistenzen gegen Fluorchinolone sind bei *E. coli* – dem häufigsten Erreger bei Harnwegsinfektionen – in der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Der Arzt sollte daher bei seiner Verordnung stets die lokale Prävalenz von Fluorchinolon-Resistenzen bei *E. coli* berücksichtigen.

- **Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen**

Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden unter Ofloxacin beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie vor einer weiteren Einnahme unverzüglich ihren Arzt kontaktieren müssen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

- **Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen**

Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden für Fluorchinolone auch schon nach der ersten Anwendung beschrieben. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können sich selbst nach der erstmaligen Anwendung bis hin zu lebensbedrohlichen Schockzuständen entwickeln. In solchen Fällen muss Ofloxacin sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung (z.B. Schockbehandlung) veranlasst werden.

- ***Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung**

Das Auftreten einer Diarrhö während oder (bis zu mehrere Wochen) nach einer Ofloxacin-Therapie kann, insbesondere bei schweren, anhaltenden und/oder blutigen Durchfällen, Anzeichen einer pseudomembranösen Kolitis (CDAD) sein. *Clostridium-difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) können in leichter bis hin zu lebensbedrohlicher Form auftreten; die schwerwiegendste Form ist die pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.8). Dies muss differenzialdiagnostisch immer bedacht werden, wenn ein Patient während oder nach einer Ofloxacin-Therapie eine schwere Diarrhö entwickelt. Wenn der Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis besteht, muss Ofloxacin sofort abgesetzt werden.

Es ist in diesem Fall unverzüglich eine spezifische antibiotische Therapie (z. B. mit Vancomycin, Teicoplanin oder Metronidazol p. o.) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

- **Patienten mit erhöhter Anfälligkeit**

Chinolone können die Krampfschwelle senken und Anfälle auslösen. Ofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten Epilepsien (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, bei erhöhter Anfälligkeit nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Dies betrifft sowohl Patienten mit vorbestehenden Läsionen des Zentralnervensystems als auch Patienten unter Komedikation mit Fenbufen und ähnlichen nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit

Arzneimitteln wie Theophyllin, die die zerebrale Anfallsbereitschaft erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Krampfanfälle auftreten, ist die Therapie mit Ofloxacin abubrechen.

- **Tendinitis**

Selten wird unter Chinolontherapie eine Tendinitis beobachtet, die unter Umständen zu Rupturen insbesondere der Achillessehne führen kann. Tendinitis und Sehnenruptur können, manchmal bilateral, innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Ofloxacin-Therapie auftreten und wurden bis zu mehrere Monate nach Beendigung einer solchen Therapie beschrieben. Besonders hoch ist das Risiko für Patienten über 60 Jahren und bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Engmaschige Kontrollen sind bei diesen Patienten erforderlich, wenn sie mit Ofloxacin behandelt werden. Alle Patienten sind angehalten, ihren Arzt aufzusuchen, wenn Symptome einer Tendinitis auftreten. Wenn der Verdacht auf eine Tendinitis besteht, muss die Therapie mit Ofloxacin unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung (z. B. Immobilisation) für die betroffene Sehne eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

- **Patienten mit Niereninsuffizienz**

Da Ofloxacin überwiegend renal ausgeschieden wird, soll die Ofloxacin-Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

- **Anamnestisch bekannte psychotische Störungen**

Bei Patienten, die Fluorchinolone wie Ofloxacin erhielten, wurden psychotische Reaktionen beobachtet. In einigen Fällen entwickelten sich daraus, manchmal schon nach einer einzigen Dosis Ofloxacin, Suizidgedanken oder selbstgefährdendes Verhalten bis hin zu Selbstmordversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient derartige Reaktionen entwickelt, muss Ofloxacin abgesetzt und eine geeignete Behandlung veranlasst werden.

Ofloxacin muss bei Patienten mit bekannten psychotischen Störungen oder psychiatrischen Erkrankungen äußerst zurückhaltend eingesetzt werden.

- **Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Ofloxacin muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sehr vorsichtig und nur unter Überwachung der Leberfunktion eingesetzt werden, da es zu Leberschäden kommen kann. Fälle fulminanter Hepatitiden, teilweise mit Leberversagen (einschließlich letaler Verläufe), wurden unter Fluorchinolonen beschrieben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Anwendung beenden und ihren Arzt konsultieren müssen, wenn Zeichen einer Lebererkrankung (Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus, druckempfindliches Abdomen) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin behandelt werden, kann es unter Therapie mit Fluorchinolonen (einschließlich Ofloxacin) zu einer Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) oder zu Blutungen kommen. Die Gerinnungswerte müssen daher bei gleichzeitiger Anwendung dieser Medikamente überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

- **Myasthenia gravis**

Fluorchinolone wie Ofloxacin hemmen die neuromuskuläre Übertragung und können bei Patienten mit

Myasthenia gravis die Muskelschwäche verstärken. Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie Tod oder Beatmungspflichtigkeit bei Patienten mit Myasthenia gravis unter Fluorchinolone-Therapie beschrieben. Die Anwendung von Ofloxacin wird bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

- **Prävention einer Photosensibilisierung**

Unter Ofloxacin kann es zu einer Photosensibilisierung kommen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich die Patienten während und bis 48 Stunden nach dem Ende einer Therapie mit Ofloxacin nicht unnötigerweise starker Sonneneinstrahlung oder künstlicher UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

- **Superinfektion**

Wie bei allen Antibiotika ist vor allem bei einer längerdauernden Therapie auf das Auftreten von resistenten Mikroorganismen zu achten. Der Zustand des Patienten muss daher regelmäßig überprüft werden. Tritt während der Therapie eine Sekundärinfektion auf, sind umgehend geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

- **Verlängerung des QT-Intervalls**

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Einnahme von Fluorchinolonen eine Zunahme des QT-Intervalls beobachtet.

Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung ist daher Vorsicht geboten, wenn Ofloxacin oder andere Fluorchinolone angewendet werden. Dies betrifft beispielsweise:

- ältere Patienten und Frauen, die empfindlicher auf die QTc-verlängernde Wirkung von Arzneimitteln reagieren. In dieser Population ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen (einschließlich Ofloxacin) Vorsicht geboten.
- Patienten mit unkorrigierten Elektrolytverschiebungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom
- Patienten mit kardialen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).

(Siehe Abschnitt 4.2 sowie die Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

- **Dysglykämie**

Wie bei allen Chinolonen wurden Blutzuckerregulationsstörungen, sowohl im Sinne einer Hypoglykämie als auch einer Hyperglykämie, beobachtet. Dies betraf in der Regel Diabetiker unter Komedikation mit oralen Antidiabetika (z. B. Glibenclamid) oder Insulin. Fälle von hypoglykämischem Koma wurden beschrieben. Bei Diabetikern werden daher sorgfältige Blutzuckerkontrollen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

- **Periphere Neuropathie**

Unter Behandlung mit Fluorchinolonen wie Ofloxacin wurden sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien beobachtet, die sich unter Umständen sehr schnell entwickeln können. Wenn sich bei einem Patienten Symptome einer Neuropathie zeigen, muss Ofloxacin abgesetzt werden, um zu vermeiden, dass der Zustand irreversibel wird (siehe Abschnitt 4.8).

- **Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel**

Patienten mit latentem oder nachgewiesenem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen vermehrt hämolytische Reaktionen zeigen. Wenn Ofloxacin bei diesen Patienten eingesetzt werden muss, ist daher auf eine möglicherweise auftretende Hämolyse zu achten.

- **Sehstörungen**

Falls eine Verschlechterung der Sehfähigkeit oder sonstige Auswirkungen am Auge auftreten, ist unverzüglich ein Augenarzt zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

- **Beeinträchtigung von Labortests**

Unter Behandlung mit Ofloxacin kann die Bestimmung der Opiate im Urin falsch positiv ausfallen. Es kann daher erforderlich werden, ein positives Opiat-Screening durch spezifischere Methoden zu bestätigen.

- **Patienten mit seltenen angeborenen Erkrankungen**

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

#### *Weitere Hinweise*

Ofloxacin ist bei der Behandlung der Pneumokokkenpneumonie, der Mycoplasmenpneumonie sowie der Tonsillitis aufgrund von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken nicht der Wirkstoff der ersten Wahl. Insbesondere bei schwerem Verlauf der Pneumokokkenpneumonie gewährleistet Ofloxacin u. U. nicht die optimale antibiotische Therapie.

Nosokomiale und sonstige schwere Infektionen durch *P. aeruginosa* erfordern möglicherweise eine Kombinationstherapie. Insbesondere erfordern spezielle Infektionen durch *P. aeruginosa* eine Resistenzbestimmung zwecks gezielter Therapie.

Während einer längeren Behandlung wird die regelmäßige Überwachung der hämatologischen Parameter sowie der Leber- und Nierenfunktion empfohlen.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

- Antazida, Sucralfat, metallische Kationen

Antazida mit Aluminium (einschließlich Sucralfat) und Magnesiumhydroxid, Aluminiumphosphat, Zink oder Eisen, können die Resorption von Ofloxacin-Tabletten herabsetzen. Antazida und Ofloxacin sollte daher im Abstand von etwa 2 Stunden verabreicht werden.

- *Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht steroidale Antiphlogistika*

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ofloxacin und Theophyllin festgestellt. Allerdings kann es zu einer deutlichen Senkung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gemeinsam mit Theophyllin, nicht steroidalen Antiphlogistika oder andere Wirkstoffen angewendet werden, die die Anfallbereitschaft erhöhen.

- *Probenecid, Cimetidin, Furosemid und Methotrexat*

Unter Probenecid nahm die Gesamtclearance von Ofloxacin um 24 % ab und die AUC um 16 % zu. Der vermutete Mechanismus ist eine Konkurrenz um den aktiven Transport oder Hemmung desselben

in der aktiven renal-tubulären Sekretion. Vorsicht ist daher geboten, wenn Ofloxacin gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wird, die die renal-tubuläre Sekretion beeinflussen (z. B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat).

- *Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

Ofloxacin sollte, wie alle Fluorchinolone, nur mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA oder III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide und Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4 Verlängerung des QT-Intervalls).

- *Vitamin-K-Antagonisten*

Erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder teilweise schwere Blutungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Ofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden. Bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, sollten daher die Gerinnungswerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Glibenclamid*

Unter Ofloxacin kann es zu einem leichten Anstieg des Glibenclamid-Serumspiegels kommen. Patienten, die gleichzeitig Ofloxacin und Glibenclamid erhalten, sind daher engmaschiger zu kontrollieren.

- *Labortests*

Opiat- oder Porphyrinbestimmungen im Urin können unter der Behandlung mit Ofloxacin falsch-positiv ausfallen. Daher ist es erforderlich, eine positive Opiat- oder Phorphyrin-Überprüfung mit spezifischeren Methoden zu bestätigen.

Ofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und daher zu falsch-negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Diagnose der Tuberkulose führen.

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Nach den begrenzten verfügbaren Daten am Menschen wird durch die Anwendung von Fluorchinolonen im ersten Schwangerschaftstrimenon das Risiko für bedeutsame Fehlbildungen oder sonstige unerwünschte Wirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf nicht erhöht. In tierexperimentellen Studien zeigten sich Schäden am Gelenkknorpel unreifer Tiere, aber keine teratogenen Wirkungen. Ofloxacin sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Stillzeit*

Ofloxacin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Aufgrund der möglichen Entwicklung einer Arthropathie oder anderer schwerwiegender Toxizitäten beim Säugling muss vor der Behandlung mit Ofloxacin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige unerwünschte Wirkungen von Ofloxacin (z. B. Schwindel, Benommenheit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können daher in

Situationen, in denen diese Fähigkeiten erforderlich sind (z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Informationen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und umfangreichen Post-Marketing-Erfahrungen.

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1,000</math> bis &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10,000</math> bis &lt; <math>1/1,000</math>)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10,000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen, Vermehrung resistenter Mikroorganismen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie, Knochenmarkdepression
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische/ana- phylaktoide Reaktionen*, Angio- ödem*	anaphylaktischer/ana- phylaktoider Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie		Hypoglykämie, bei Patienten, die mit Antidiabetika behandelt werden* (siehe Abschnitt 4.4) Hyperglykämie, Hypoglykämische s Koma
Psychiatrische Erkrankungen		Agitation, Schlaf- störungen, Schlaflosigkeit	Psycho- tische Reaktionen (wie z. B. Halluzina- tionen), Angst- zustände, Verwirr- theit, Alpträume, Depression		Psychotische Störungen und Depression mit Selbstgefährdung, einschließlich Suizidgedanken und Selbstmord- versuch* (siehe Abschnitt 4.4), Nervosität

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1,000</math> bis &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10,000</math> bis &lt; <math>1/1,000</math>)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10,000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesien, Geschmacks- und Geruchsstörungen	zentrale Krampfanfälle*, sensorische oder sensorimotorische periphere Neuropathie*, extrapyramidale Symptome (z. B. Änderung des Muskeltonus) oder andere muskuläre Koordinationsstörungen (wie Gangunsicherheit, Zittern)	Tremor, Diskinesie, Verlust des Geschmackssinns, Ohnmacht
Augenerkrankungen		Irritation der Augen	Sehstörungen (wie verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, verändertes Farbsehen)		
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		Vertigo		Hörstörungen (wie Tinnitus, Hörverlust)	Hörbeeinträchtigungen
Herzkrankungen			Tachykardie	Palpitationen,	ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (hauptsächlich berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Gefäßkrankungen			Hypotension		

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1,000</math> bis &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10,000</math> bis &lt; <math>1/1,000</math>)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10,000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Nasopharyngitis	Dyspnoe, Broncho- spasmus		allergische Pneumonitis, schwere Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltr akts		Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Entero- kolitis (in Einzelfällen hämor- rhagisch)	pseudo- membranöse Kolitis*	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkran- kungen			Anstieg der Leber- enzyme (AST, ALT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phospha- tase) und/oder des Serum- bilirubin- spiegels	cholestatischer Ikterus	Hepatitis, evtl schwerwiegend*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzelle webes		Pruritus, Rash	Urtikaria, Hitze- wallungen, Schwitzen, pustulöser Ausschlag	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensi- bilisierung* (mit z. B. sonnenbrand- ähnlichen Symptomen, Verfärbung oder Ablösung der Nägel)*, Arzneimittel- ausschlag, vaskuläre Purpura, Vaskulitis, die in Ausnahme- fällen zu Hautnekrose führen kann	Stevens-Johnson Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, Hautausschlag, Stomatitis

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1,000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10,000</math> bis &lt; 1/1,000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10,000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- gewebserkrankungen			Tendinitis	Arthralgie, Myalgie, Sehnenruptur (v. a. der Achillessehne; u. U. bis hin zum Sehnen- abriss); kann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsb- eginn auftreten und beidseitig sein (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse und/oder Myopathie, Muskelschwäche, Muskelzerrung, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Anstieg des Serum- Kreatinins	akutes Nieren- versagen	akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					Porphyrie- Attacken bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso- rt					Fieber und allgemeine Körperschwäche, Schmerzen (Rücken, Brust, Extremitäten)

\* Post-Marketing-Erfahrungen

### **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 über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen.

### **4.9. Überdosierung**

Die wichtigsten nach einer Überdosierung zu erwartenden Symptome sind ZNS-Symptome wie Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle sowie eine Zunahme des

QT-Intervalls und gastrointestinale Reaktionen wie Übelkeit und Schleimhauerosionen.

Nach der Markteinführung wurden zentralnervöse Effekte wie Verwirrtheit, Krampfanfälle, Halluzinationen und Tremor beobachtet.

Bei einer Überdosierung sollten symptomatische Maßnahmen ergriffen und – wegen des Risikos einer QT-Verlängerung – eine EKG-Überwachung veranlasst werden. Zum Schutz der Magenschleimhaut können Antazida verabreicht werden. Ofloxacin kann durch Hämodialyse teilweise aus dem Körper eliminiert werden; eine Peritonealdialyse oder CAPD sind diesbezüglich nicht wirksam. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Chinolone; 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.

#### Pharmakodynamische Wirkung

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzen Spiegel ( $C_{max}$ ) 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.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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. beobachtet.

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

#### Grenzwerte

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

EUCAST-(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-)Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
---------	----------	-----------

<b>Enterobacteriaceae</b>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<b>Staphylococcus spp.</b>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l
<b>Haemophilus influenzae</b>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<b>Moraxella catarrhalis</b>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<b>Neisseria gonorrhoeae</b>	≤ 0,12 mg/l	> 0,25 mg/l
<b>Nicht speziesspezifische Grenzwerte*</b>	≤ 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 aufgrund 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 2009):*

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></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>Chlamydophila 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> §
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<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 %.

& Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Oral verabreichtes Ofloxacin wird schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt ca. 2,6 µ/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,7–7,0 Stunden und ist dosisunabhängig. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 l. Unter Mehrfachgabe von Ofloxacin steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulierungsfaktor bei 2 x täglicher Gabe: 1,5). Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 25 %.

### Biotransformation

Ofloxacin wird nur in einem sehr geringen Ausmaß metabolisiert. Die beiden Hauptmetaboliten, die im Urin gefunden werden, sind N-desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-oxid.

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. 80–90 % der verabreichten Dosis wird unverändert im Urin gefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glukuronidierter Form gefunden.

Die Pharmakokinetik von Ofloxacin nach intravenöser Verabreichung ist jener nach oraler Gabe sehr ähnlich.

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei abnehmender Nierenfunktion vermindert sich die renale Elimination sowie die Clearance bzw. erhöhen sich die Eliminationshalbwertszeiten.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei tierexperimentellen Untersuchungen traten bei Hunden, in Abhängigkeit vom Alter und der Dosierung von Ofloxacin, degenerative Veränderungen der Gelenkknorpel auf. Auch bei Ratten wurden Osteochondrose-ähnliche Knorpelveränderungen beobachtet. Affen tolerierten orale Tagesdosen von 90 mg/kg Körpergewicht Ofloxacin über 90 Tage bzw. 40 mg/kg Körpergewicht über 1 Jahr, wobei lediglich vereinzelt Diarrhoen auftraten.

In spezifischen Untersuchungen zeigte Ofloxacin keine oto- bzw. nephrotoxischen, teratogenen, genotoxischen oder kanzerogenen Effekte.

Zusammenfassend zeigen die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen. Die klinische Relevanz der Knorpelveränderungen ist nicht eindeutig geklärt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke, Lactose, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talcum, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172).

### **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**

PVC/Aluminiumblister mit 7 Filmtabletten.

### **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

sanofi-aventis GmbH  
Leonard-Bernstein-Straße 10  
A-1220 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-20081

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

Datum der Erteilung der Zulassung :14. Juli 1993

13.01.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. April 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2015

### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.