

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Floxal 3 mg/g Augensalbe

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ofloxacin

1 g Augensalbe enthält 3 mg Ofloxacin. Eine Einzeldosis (1 cm Salbenstrang) enthält 0,12 mg Ofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Wollwachs.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Augensalbe

Hell gelbliche Salbe mit weicher Konsistenz

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen des vorderen Augenabschnittes durch Ofloxacin-empfindliche Erreger: chronische Bindehautentzündung, Hornhautentzündung und Hornhautgeschwüre und Chlamydien-Infektionen.

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

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, 3-mal täglich (bei Infektionen mit Chlamydien 5-mal täglich) einen 1 cm langen Salbenstrang (entsprechend 0,12 mg Ofloxacin) in den Konjunktivalsack des erkrankten Auges einbringen.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern unterscheidet sich nicht von der Erwachsener. Die Erfahrung bei Kindern ist allerdings begrenzt. Dosisfindungsstudien liegen nicht vor.

Anwendung bei älteren Patienten

Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion  
Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Das Präparat ist nicht länger als 14 Tage anzuwenden.

#### Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Hinweis: Falls zusätzlich andere Augentropfen/Augensalben benutzt werden, sollte zwischen den Anwendungen ein zeitlicher Abstand von ca. 15 Minuten eingehalten und Floxal Augensalbe stets als Letztes angewendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder gegen chemisch verwandte Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Infektionen mit Beteiligung der tieferen Augenstruktur.

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

Nur zur Anwendung am Auge bestimmt. Nicht zur Injektion oder Einnahme.

Eine angemessene Überwachung der Ansprechrate soll als Begleitmaßnahme zur lokalen Anwendung von Floxal Augensalbe erfolgen.

Bereits nach der ersten Verabreichung von Fluorochinolonen wurden Hypersensibilitäts- und allergische Reaktionen berichtet. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können gleich nach der ersten Verabreichung bis zum lebensbedrohlichen Schock führen. In diesen Fällen muss die Behandlung mit Ofloxacin abgebrochen und geeignete Maßnahmen (z. B. Schock-Behandlung) eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit gegenüber topisch angewendeten Gyrasehemmern kann bei manchen Patienten auftreten. Bei Entstehung einer Überempfindlichkeit mit diesem Präparat sollte die Behandlung vom Arzt abgebrochen werden und mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden.

Bei längerer Anwendung ist eine Überwucherung von resistenten Keimen inklusive Pilzen möglich. Bei solchen Superinfektionen ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Klinische und präklinische Studien berichteten vom Auftreten kornealer Perforationen bei Patienten mit vorbestehenden Kornealepitheldefekten oder Kornealulcera nach der topischen Anwendung von Fluorochinolonen. Allerdings waren in diesen Studien signifikante Störfaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Vorhandensein von kornealen Läsionen, begleitende okkulare Erkrankungen (z. B. trockene Augen), systemische entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) sowie gleichzeitige Anwendung von Steroiden zur okkulären Anwendung bzw. nicht-steroidalen Antiphlogistika involviert. Trotzdem ist es notwendig, bei der Behandlung von Patienten mit kornealen Epitheldefekten oder kornealen Ulcera Vorsicht walten zu lassen.

Langzeitanwendung von Fluorochinolonen in hohen Dosen hat bei Labortieren zu Linsentrübungen geführt. Diese Trübung wurde nach der Anwendung von Ofloxacin am Auge weder beim Menschen, noch in Langzeitstudien bei Tieren (inklusive Affen)

beobachtet.

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Ofloxacin, können Entzündungen und Rupturen der Sehnen auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Daher ist Vorsicht geboten und die Behandlung mit Floxal Augensalbe sollte beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Augensalben können die Wundheilung der Cornea verzögern. Bei der Anwendung von Ofloxacin-haltigen Ophthalmika wurde über Hornhautablagerungen berichtet. Jedoch konnte ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

Weiche Kontaktlinsen sollen während der Behandlung mit Floxal Augensalbe nicht getragen werden. Harte Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung entfernt und frühestens 15 – 20 Minuten nach der Anwendung von Floxal Augensalbe wieder eingesetzt werden.

Während der Behandlung mit Floxal Augensalbe ist übermäßige Sonnen- oder Ultraviolettlicht-Exposition (z. B. Höhensonne, Solarium u. ä.) zu vermeiden (mögliche Photosensibilität).

Wollwachs kann örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Zur Vermeidung einer Kontamination Tubenöffnung nicht mit Finger oder Gegenständen in Berührung bringen.

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

Während der Behandlung mit Floxal Augensalbe sollten keine anderen Augenpräparate, die Schwermetalle (z. B. Zn) enthalten, verwendet werden, da mit einem Wirkungsverlust von Floxal Augensalbe zu rechnen ist.

Es wurde gezeigt, dass die systemische Verabreichung mancher Chinolone die metabolische Clearance von Koffein und Theophyllin hemmt. Wechselwirkungsstudien, die mit systemisch verabreichten Ofloxacin durchgeführt wurden, zeigten, dass die metabolische Clearance von Koffein und Theophyllin nicht signifikant beeinflusst wird.

Obwohl es Berichte zu einem erhöhten Auftreten von ZNS-Toxizität bei systemischer Verabreichung von Fluorchinolonen gleichzeitig mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) gibt, wurde dies für die gleichzeitige Anwendung von Ofloxacin und NSAIDs nicht berichtet.

##### Hinweis:

Bei zusätzlicher Behandlung mit anderen topischen Augenarzneimitteln soll zwischen den einzelnen Anwendungen mindestens ein Zeitraum von 15 Minuten liegen.

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

##### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Floxal Augensalbe während der Schwangerschaft liegen keine bzw. eine begrenzte Anzahl von kontrollierten Studien vor. Tierstudien zeigten keine

Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung bestehen, soll die Anwendung aufgrund der degenerativen Veränderungen der Gelenkknorpel bei Jungtieren nach Anwendung von Ofloxacin während der Schwangerschaft und Stillzeit möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Ofloxacin und andere Chinolone gehen in die Muttermilch; ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es sollte entweder abgestillt oder die Behandlung mit Floxal Augensalbe abgesetzt werden; dabei ist der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen des Präparates für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von topisch okulär verabreichtem Ofloxacin auf die Fertilität durchgeführt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.  
 Wie bei anderen Augensalben auch können verschwommenes Sehen oder eine leichte Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten.  
 In dieser Zeit sollten daher keine Maschinen bedient, nicht ohne sicheren Halt gearbeitet und nicht am Straßenverkehr teilgenommen werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen nach der Anwendung von systemisch verabreichtem Ofloxacin sind selten und die meisten Symptome reversibel.  
 Da eine geringe Menge an Ofloxacin nach topischer Anwendung absorbiert wird, können Nebenwirkungen wie nach systemischer Anwendung auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100, <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
- Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<u>Häufigkeit</u>	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Systemorgan-klasse</b>				
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			Systematische anaphylaktische Reaktionen wie Asthma, Dyspnoe, Urticaria,	

			Erythem, Pruritus sowie lokale Überempfindlichkeitsreaktionen	
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>				Müdigkeit, Geruchs- und Geschmacksstörungen
<u>Augenerkrankungen</u>	Augenbeschwerden, Irritationen des Auges	corneale Ablagerungen, insbesondere bei cornealen Vorerkrankungen		Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Rötungen der Bindehaut und/oder leichten Brennens am behandelten Auge, Lichtempfindlichkeit, Keratitis, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, Augenödem, Fremdkörpergefühl, erhöhter Tränenfluss, trockene Augen, Augenschmerzen, Juckreiz in den Augen bzw. Lidern, okkuläre Hyperämie, Perorbitales Ödem (einschließlich Augenlidödem)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>				Übelkeit
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>				periorbitales Ödem, Schwellungen im Gesicht, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Unter systemischer Fluorchinolonbehandlung können Sehnenrupturen an Schulter, Hand, Achillesferse oder anderen Sehnen auftreten, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge haben. Studien sowie die Erfahrungen nach der Markteinführung systemischer Chinolone zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Sehnenrupturen bei Patienten besteht, die Kortikosteroide erhalten, vor allem bei geriatrischen Patienten und wenn Sehnen wie die Achillessehne hoher Belastung ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.4).

### 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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Im Falle einer topischen Überdosierung die Augen gut mit Wasser ausspülen.

Treten als Folge unsachgemäßer Anwendung oder akzidenteller Überdosierung systemische Nebenwirkungen auf, sind diese systematisch zu behandeln.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva

ATC-Code: S01AE01

#### 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 Serumspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers bzw. von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ofloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Ofloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.
- Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von 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. Die angeführten Grenzwerte beziehen sich auch eine systemische Anwendung. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,25 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

### Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ofloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben. Eine Kreuzresistenz von Ofloxacin mit anderen Fluorchinolonen ist wahrscheinlich. Eine Resorption von Ofloxacin nach lokaler Applikation muss angenommen werden, führt jedoch zu keinen klinischen oder pathologischen Veränderungen.

Die unten angegebenen Informationen stammen im Wesentlichen aus einer aktuellen Resistenztestungsstudie mit 1391 Isolaten okulären Ursprungs (überwiegend externe Abstriche) aus 31 deutschen Zentren.

Den Angaben liegen die oben genannten Grenzwerte für die systemische Anwendung zugrunde. Bei lokaler Anwendung von Ofloxacin am Auge werden im vorderen Auge meist deutlich höhere Konzentrationen des Antibiotikums als bei der systemischen Anwendung erreicht, so dass eine klinische Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen auch bei Erregern gegeben sein kann, die wie z. B. *Enterococcus* spp. in der in vitro Resistenzbestimmung als resistent definiert wurden.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Bacillus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>

Acinetobacter lwoffii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Corynebacterium spp.
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)+
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae §
Streptokokken (außer Streptococcus pneumoniae)§
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich; im Tränenfilm werden aber nach einer einzelnen Applikation über 4h Konzentrationen von mindestens 4 mg/l erreicht, die 100 % der Isolate zuverlässig abtöten.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei einer einmaligen Applikation von ca. 1 cm Salbenstrang (entspricht 0,12 mg Ofloxacin) erreichten die Konzentrationen in der Konjunktiva und der Sklera mit 9,72 µg/g bzw. 1,61 µg/g nach 5 Minuten ihr Maximum. Danach fielen die Konzentrationen langsam ab. Kammerwasser- und Hornhautkonzentrationen erreichten nach 1 Stunde mit 0,69 µg/g bzw. 4,87 µg/g ihr Maximum.

### Verteilung

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass sich Ofloxacin nach lokaler Applikation in Hornhaut, Bindehaut, Augenmuskel, Sklera, Iris, im Ziliarkörper und in der Vorderkammer nachweisen lässt. Wiederholte Applikationen führen auch zu therapeutischen Konzentrationen im Glaskörper. Daten zur systemischen Belastung nach lokaler Applikation von Floxal Augensalbe am Auge liegen nicht vor. Somit können keine Angaben über das Ausmass der systemischen Resorption gemacht werden.

### Biotransformation

Es ist ein limitierter Metabolismus in desmethyl und N-oxid Metaboliten vorhanden; Desmethylofloxacin hat mäßige antibakterielle Aktivität.

### Elimination

Da Ofloxacin sich an melaninhaltige Gewebe anlagern kann, ist mit einer verlangsamten Elimination des Wirkstoffes aus diesen Geweben zu rechnen. Systemisch resorbiertes Ofloxacin zeigt eine Plasmaeliminationshalbwertszeit zwischen 3,5 und 6,7 Stunden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei lokaler Applikation von Ofloxacin wurden keine toxikologischen Effekte festgestellt. Die lokale Verträglichkeit von Floxal Augensalbe erwies sich sowohl nach häufiger Applikation in kurzen Abständen als auch in der Daueranwendung als gut.

Mehrere in-vitro und in-vivo-Tests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen negativ. Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine kataraktogene oder kokataraktogene Wirkung.

Ofloxacin hat keinen Einfluss auf die Fertilität, die peri- und postnatale Entwicklung und ist nicht teratogen. Bei systemischer Gabe von Ofloxacin an Versuchstieren wurden degenerative Veränderungen der Gelenkknorpel beobachtet. Die Gelenkknorpelschäden traten dosisabhängig und altersabhängig auf. (Je jünger die Tiere waren, desto stärker ausgeprägt waren die Schädigungen.)

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Dickflüssiges Paraffin; Wollwachs; Weißes Vaseline

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Es wurden keine Studien durchgeführt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch nicht länger als 6 Wochen verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyfoil Tube (weiß) aus Polyfoil Tube Laminat 405 und HDPE mit HDPE Tubenspitze (weiß) und HDPE-Kappe (weiß).

Originalpackung: 1 Tube mit 3 g Augensalbe.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH  
Brunsbütteler Damm 165/173  
13581 Berlin  
Deutschland  
E-Mail: kontakt@bausch.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-23679

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juni 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Oktober 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten