

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofloxacin Stulln 3 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 3,0 mg Ofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, schwach grün-gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung externer Augeninfektionen wie beispielsweise bakterielle Konjunktivitis und Keratitis bei Erwachsenen und Kindern verursacht durch Ofloxacin-empfindliche Organismen. Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In den ersten beiden Tagen alle 2 bis 4 Stunden 1 Tropfen Ofloxacin Stulln Augentropfen in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/n einträufeln, danach 4-mal täglich. Dieses Arzneimittel darf nicht länger als 14 Tage angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung für Kinder ist dieselbe wie diejenige für Erwachsene. Jedoch ist die Erfahrung bei der Anwendung bei Kindern begrenzt. Dosisfindungsstudien sind nicht verfügbar.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Zum Einträufeln in den Bindehautsack des betroffenen Auges.

Wenn gleichzeitig andere Augentropfen/Augensalben angewendet werden, sollte ein Zeitintervall von ca. 15 Minuten zwischen den Anwendungen eingehalten werden. Augensalben sollten immer zuletzt angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Chinolone.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ofloxacin Stulln Augentropfen im Einzeldosisbehältnis sind nicht zur Injektion.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Schwere und gelegentlich auch letale (anaphylaktische/anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen, manche nach der ersten Dosis, wurden bei Patienten berichtet, die systemische Chinolone, einschließlich Ofloxacin, erhielten. Einige Reaktionen waren begleitet von Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewußtseinsverlust, Angioödem (einschließlich Kehlkopf-, Rachen- oder Gesichts-Ödem), Obstruktion der Atemwege, Atemnot, Urtikaria und Juckreiz.

Bei der Anwendung von Ofloxacin-haltigen Augentropfen sollte die Gefahr einer Rhinopharyngealpassage, die zum Auftreten und der Verbreitung einer Bakterienresistenz führen kann, beachtet werden. Wie bei anderen Antibiotika kann die langzeitige Anwendung zu einem Wachstum nicht-empfindlicher Organismen führen.

Wenn sich die Infektion verschlechtert oder eine klinische Besserung nicht innerhalb eines angemessenen Zeitraums beobachtet wird, beenden Sie die Anwendung und beginnen Sie mit einer alternativen Behandlung.

Wenn allergische Reaktionen bei der Anwendung von Ofloxacin-haltigen Augentropfen auftreten, beenden Sie die Anwendung. Verwenden Sie Ofloxacin Stulln bei Patienten, die bereits überempfindlich gegenüber anderen Chinolon-Antibiotika reagiert haben, mit Vorsicht.

Während der Behandlung mit Ofloxacin-haltigen Augentropfen sollte ausgiebiges Sonnenbaden oder UV-Licht (z. B. Sonnenlampe, Solarium etc.) vermieden werden (mögliche Photosensibilität).

Bei der Anwendung von Ofloxacin-haltigen Augentropfen wurde über Hornhautablagerungen berichtet. Jedoch konnte ein kausaler Zusammenhang nicht erwiesen werden.

Langzeitige und hochdosierte Anwendung anderer Fluorchinolon-Antibiotika hat bei Tierversuchen zu Linsentrübungen geführt. Über diese Wirkung wurde jedoch weder beim Menschen berichtet, noch wurde diese Wirkung nach einer bis zu 6-monatigen topischen Behandlung mit Ofloxacin am Auge bei Tierversuchen, einschließlich Studien bei Affen, beobachtet.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung von 0,3%-igen Ofloxacin-haltigen Augentropfen bei Neugeborenen vor. Die Anwendung von Ofloxacin-haltigen Augentropfen bei Neugeborenen zur Behandlung einer Ophthalmia neonatorum, hervorgerufen durch *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis*, wird nicht empfohlen, da eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde. Neugeborene mit einer Ophthalmia neonatorum sollten eine ihrer Erkrankung angemessene Behandlung erhalten, z. B. eine systemische Behandlung, falls die Erkrankung durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* hervorgerufen wurde.

Anwendung bei älteren Patienten: Zur topischen Anwendung bei älteren Patienten im Vergleich zu Patienten anderer Altersgruppen liegen keine Daten vor. Betrachtet man jedoch die geringe systemische Resorption von Ofloxacin, so kann die gleiche Dosierung wie bei Patienten anderer Altersgruppen angewendet werden.

Klinische und nicht-klinische Veröffentlichungen berichten über das Auftreten von Hornhautperforationen bei Patienten mit bestehenden Hornhautdefekten oder Hornhautgeschwüren, wenn diese mit topischen Fluorchinolon-Antibiotika behandelt wurden. Viele dieser Berichte enthielten jedoch signifikant verfälschende Faktoren, wie fortgeschrittenes Alter, das Vorhandensein von großen Geschwüren, gleichzeitig bestehende andere Augenerkrankungen (z. B. starkes Trockenes Auge), systemische entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) und die gleichzeitige Anwendung von Steroiden oder nicht-steroidalen Antiphlogistika am Auge. Trotzdem ist es nötig, im Hinblick auf die Gefahr einer Hornhautperforation, zur Vorsicht zu raten, wenn dieses Arzneimittel bei Patienten mit bestehenden Hornhautdefekten oder Hornhautgeschwüren zur Anwendung kommt.

Das Tragen von Kontaktlinsen während der Behandlung einer Augeninfektion wird nicht empfohlen.

Unter systemischer Fluorchinolontherapie, 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 Ofloxacin Stulln sollte beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe bestimmter Chinolon-Antibiotika die metabolische Clearance von Koffein und Theophyllin hemmt. Arzneimittelwechselwirkungsstudien, nach systemischer Gabe von Ofloxacin, haben gezeigt, dass die metabolische Clearance von Koffein und Theophyllin nicht signifikant beeinflusst wird.

Obwohl es Berichte zum gesteigerten Vorkommen einer ZNS-Toxizität bei der systemischen Gabe von Fluorchinolon-Antibiotika gibt, wenn diese gleichzeitig mit systemischen nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSARs) gegeben werden, wurde dies bei der gleichzeitigen systemischen Gabe von NSARs und Ofloxacin nicht berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen zur systemischen Anwendung von Fluorchinolon-Antibiotika während der Schwangerschaft deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ofloxacin während der Schwangerschaft vor. Tierstudien haben eine Schädigung der Gelenkknorpel bei jungen Tieren nach systemischer Gabe gezeigt, jedoch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Die systemische Aufnahme nach der Anwendung von Augentropfen kann als gering betrachtet werden. Ofloxacin Stulln kann daher in der Schwangerschaft in dringend notwendigen Fällen angewendet werden.

Stillzeit

Ofloxacin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Anwendung der Augentropfen kann die Menge an Ofloxacin in der Muttermilch als minimal betrachtet werden. Ofloxacin Stulln Augentropfen im Einzeldosisbehältnis kann, sofern erforderlich, während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Ofloxacin hat bei Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Eine vorübergehende verschwommene Sicht kann nach dem Eintropfen der Augentropfen auftreten. Das Steuern von Fahrzeugen oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen sollte vermieden werden, solange keine klare Sicht besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemeines

Schwerwiegende Reaktionen nach der systemischen Anwendung von Ofloxacin sind selten und die meisten Symptome sind reversibel. Falls eine geringe Menge an Ofloxacin nach topischer Gabe systemisch resorbiert wird, können Nebenwirkungen auftreten, die bei systemischer Gabe möglicherweise auftreten können.

Die folgenden Kategorien wurden für die Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen verwendet:

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem, Atemnot, anaphylaktischer Reaktion/anaphylaktischem Schock, oropharyngealen Schwellungen und geschwollener Zunge).

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Schwindel

Augenerkrankungen

Häufig: Irritationen des Auges; leichte Augenschmerzen

Nicht bekannt: Keratitis; Konjunktivitis; verschwommenes Sehen; Photophobie; Augenödeme; Fremdkörpergefühl im Auge; gesteigerte Tränenbildung; Trockenes Auge; Augenschmerzen; Hyperämie des Auges; Überempfindlichkeit (einschließlich Jucken der Augen und Augenlider); periorbitales Ödem (einschließlich Augenlidödem).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Schwellungen im Gesicht.

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

Bislang wurde über keinen Fall einer Überdosierung berichtet. Bei einer topischen Überdosierung, die Augen mit Wasser ausspülen.

Falls nach einer falschen Anwendung oder einer versehentlichen Überdosierung oder Einnahme systemische Nebenwirkungen auftreten, müssen diese systemisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva, ATC-Code: S01AE01

Wirkmechanismus

Das Chinolonsäurederivat Ofloxacin ist ein Gyrasehemmer der Fluorchinolon-Untergruppe mit bakterizider Wirkung.

Resistenzmechanismus

Die Resistenzentwicklung von empfindlichen Bakterien gegenüber Fluorchinolonen vollzieht sich im Allgemeinen durch Mutation des *gyrA* Gens, welches die Untereinheit A der DNA Gyrase kodiert. Des Weiteren ist der aktive Efflux für niedergradige Resistenzen verantwortlich, die als erster Schritt in der Resistenzselektion auftreten können. Resistenz kann schrittweise durch einen Mehrstufen-Prozess mit aufeinanderfolgenden Mutationen, die zunehmend zu einer höhergradigen Resistenz führen, erfolgen. Spezies mit einer grenzwertigen Empfindlichkeit können durch einen einzigen Mutationsschritt resistent werden.

Plasmid-vermittelte Resistenzen wurden bei *E. coli* und *Klebsiella*-Arten gefunden.

Bakterien, die gegenüber einem Fluorchinolon resistent sind, zeigen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen der Chinolongruppe.

Grenzwerte

In der unten genannten Resistenzstudie wurden Bakterienisolate gemäß den Empfehlungen des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) als empfindlich oder als resistent bezeichnet. Epidemiologische cut-off Werte (ECOFF) wurden verwendet, sofern von EUCAST veröffentlicht, ansonsten wurden klinische EUCAST Grenzwerte für systemisch verabreichte Antibiotika angewandt.

	empfindlich	resistent	ECOFF
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,064 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	n.b.	n.b.	≤ 1 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.b.	n.b.	≤ 2 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i>	n.b.	n.b.	≤ 4 mg/l

Antibakterielles Spektrum

Das Wirkspektrum von Ofloxacin umfasst obligate Anaerobier, fakultative Anaerobier, Aerobier und andere Keime wie z. B. Chlamydien. Eine Resorption von Ofloxacin nach lokaler Anwendung wird angenommen, führt jedoch zu keinen klinischen oder pathologischen Veränderungen.

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann geographisch und im Lauf der Zeit für einzelne Spezies variieren. Daher sind lokale Resistenzinformationen wünschenswert, insbesondere bei der

Behandlung von schweren Infektionen. Bei Bedarf sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz den Nutzen des Antibiotikums bei zumindest einigen Infektionsarten fraglich erscheinen lässt.

Besonders im Falle schwerer Infektionen oder bei Therapieversagen sollte eine mikrobiologische Diagnose mit Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin angestrebt werden.

Die im Folgenden genannten Informationen stammen aus einer kürzlich durchgeführten Resistenzuntersuchungsstudie mit 1231 Isolaten okulären Ursprungs (überwiegend externe Abstriche) aus 31 deutschen Zentren. Daher stellen die genannten aeroben Bakterien ein repräsentatives Bild der Keime dar, die für Augeninfektionen in Deutschland in Betracht kommen. Es ist davon auszugehen, dass die Häufigkeitsverteilung ophthalmologisch relevanter Bakterien in anderen Ländern zwar nicht identisch, jedoch vergleichbar ist, sodass die unten gelisteten Keime dort ebenfalls die Hauptursache von bakteriellen Augeninfektionen des äußeren Auges darstellen.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> §, <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Proteus mirabilis</i>) <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Koagulase-negative <i>staphylococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp.
<u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

§ Intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie mit gesunden Probanden waren die mittleren Tränenfilmkonzentrationen an Ofloxacin, die 4 Stunden nach topischer Anwendung (9,2 µg/g) gemessen wurden, höher als die minimale Konzentration von 2 µg/ml Ofloxacin, die notwendig ist um 90 % der bekanntesten Augenkeime (MIC90) *in-vitro* zu hemmen.

Maximale Serumkonzentrationen an Ofloxacin waren 10 Tage nach topischer Anwendung von Ofloxacin ca. 1000-fach geringer als jene, die nach einer oralen Standardgabe auftraten. Des Weiteren wurden keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet, welche der topischen Anwendung von Ofloxacin zuzuordnen gewesen wären.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine toxikologischen Wirkungen nach lokaler Anwendung von Ofloxacin in klinisch relevanten Dosen beobachtet.

Mehrere *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen zur Induktion von Gen- und chromosomalen Mutationen waren negativ.

Langzeit-Tierstudien zur Ermittlung der Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Es gibt keine Anzeichen für 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 in Testtieren wurden degenerative Veränderungen an den Gelenkknorpeln beobachtet. Die aufgetretenen Gelenkknorpelschäden waren dosis- und altersabhängig (je jünger die Tiere desto ausgeprägter waren die Schädigungen). Bei systemischer Anwendung zeigt Ofloxacin ein neurotoxisches Potential und induziert bei hohen Dosen reversible Veränderungen in den Hoden. Wie einige andere Chinolone ist Ofloxacin bei systemischer Gabe und einer dem humantherapeutischen Dosisbereich vergleichbaren Exposition bei Tieren phototoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid; Salzsäure und Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung); Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Augentropfen sollen nicht länger als 4 Wochen nach Öffnen des Aluminiumbeutels verwendet werden.

Ofloxacin Stulln Augentropfen im Einzeldosisbehältnis enthalten keine Konservierungsmittel. Geöffnete Einzeldosisbehältnisse dürfen nicht aufbewahrt werden. Die im Einzeldosisbehältnis verbleibende Lösung muss nach der Anwendung verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses ist zum sofortigen Gebrauch nach dem Öffnen vorgesehen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ofloxacin Stulln Augentropfen im Einzeldosisbehältnis ist in transparente 0,5 ml Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) abgefüllt. Zwei Streifen mit jeweils 5 Einzeldosisbehältnissen sind in einem Aluminiumbeutel eingeschweißt. Dieser Beutel besteht aus Aluminium/LDPE.

Packung mit 10 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Lösung
Packung mit 30 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Lösung
Packung mit 60 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Lösung
Packung mit 120 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Lösung (Klinikpackung)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31664

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.