

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Otiflox 1,5 mg/0,5 ml Ohrentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Einzeldosisbehältnis enthält 1,5 mg Ofloxacin.

1 ml Ohrentropfen enthält 3,0 mg Ofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ohrentropfen, Lösung

Klare, schwach grün-gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronisch-eitrige Otitis media (chronisch suppurative Otitis media, CSOM) bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren mit perforiertem Trommelfell.

Akute Otitis media (AOM) bei Kindern über einem Jahr oder älter mit Paukenröhrchen.

Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jeden Morgen den Inhalt eines ganzen Einzeldosisbehältnisses (d. h. ungefähr 17 Tropfen) in den Gehörgang des betroffenen Ohrs einträufeln, und die Anwendung abends wiederholen.

Die Anwendungsdauer beträgt in der Regel 10 Tage bei akuter Otitis media und 14 Tage bei chronisch-eitriger Otitis media.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die für Kinder und Jugendliche empfohlene Dosierung ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Erkrankung	Alter	Dosierung	Anwendungsdauer
CSOM	≥ 12 Jahre	17 Tropfen (0,5 ml, 1,5 mg Ofloxacin) zweimal täglich in das betroffene Ohr	14 Tage
AOM	1 - 12 Jahre oder älter	Neun Tropfen (0,25 ml, 0,75 mg Ofloxacin) zweimal täglich in das betroffene Ohr	10 Tage

Art der Anwendung

Anwendung am Ohr.
Zum Einträufeln in den Gehörgang des betroffenen Ohrs.

Wenn gleichzeitig andere Ohrentropfen angewendet werden, soll ein Zeitintervall von ca. 15 Minuten zwischen den Anwendungen eingehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin, andere Chinolon-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von topischen Antibiotika kann zu einer erhöhten Sensibilisierung gegenüber diesen Wirkstoffen führen und unter Umständen können Allgemeinreaktionen auftreten.

Brechen Sie die Anwendung bei den ersten Anzeichen von Hautausschlag oder anderen Zeichen lokaler oder allgemeiner Überempfindlichkeit sofort ab.

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

Wenn die Symptome nach 10 Tagen weiterhin bestehen, muss der Patient nochmals einen Arzt aufsuchen, damit dieser die Pathologie und die Behandlung neu bewertet.

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 sollte beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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-haltigen Ohrentropfen, so kann die gleiche Dosierung wie bei Patienten anderer Altersgruppen angewendet werden.

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 Ohrentropfen kann als gering betrachtet werden. Ofloxacin kann daher in der Schwangerschaft in dringend notwendigen Fällen angewendet werden.

Stillzeit

Ofloxacin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Anwendung der Ohrentropfen kann die Menge an Ofloxacin in der Muttermilch als minimal betrachtet werden. Ofloxacin Ohrentropfen im Einzeldosisbehälter können, sofern erforderlich, mit Vorsicht 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ofloxacin-haltige Ohrentropfen werden bei topischer Anwendung im Allgemeinen gut vertragen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Pruritus, bei ca. 4 % der Patienten auftretend, und Geschmacksstörungen, bei ca. 7 % der Patienten mit nicht-intaktem Trommelfell auftretend. Parästhesie, Vertigo, Schwindel und Hautausschlag wurden bei ungefähr 1 % der Patienten berichtet, die Ofloxacin-haltige Ohrentropfen erhielten. Diese Nebenwirkungen sind allerdings in der Regel vorübergehend.

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen (selten, weniger als 1 Fall pro 1.000 Patienten) auftreten, soll die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind im Folgenden gemäß Systemorganklasse und den bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms) aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie Geschmacksstörungen* Schwindel	Hypästhesie Dysästhesie Kopfschmerzen Hyperkinesie Tremor Insomnie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis Sinusitis Rhinitis Husten

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö Erbrechen Übelkeit Bauchschmerzen Dyspepsie trockener Mund Mundgeruch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Hautausschlag	Dermatitis Ekzem Urtikaria Flush
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber Entzündung Schmerzen Hitzewallung

* bei Patienten mit nicht-intaktem Trommelfell berichtet

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Otologika, Antiinfektiva, ATC-Code: S02AA16.

Wirkmechanismus

Ofloxacin ist ein synthetisches Fluorchinolon-Antibiotikum (Chinolon). Es hat bakterizide Wirkung indem es die bakterielle DNA Gyrase hemmt und dadurch die Synthese der bakteriellen chromosomalen DNA unterbindet.

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 aus Empfindlichkeitsuntersuchungen

In der folgenden Tabelle werden 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>Citrobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Enterococcus faecalis</i>	n.b.	n.b.	≤ 4 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,125 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Klebsiella</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Proteus mirabilis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,5 mg/l
<i>Proteus vulgaris</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.b.	n.b.	≤ 2 mg/l
<i>Salmonella</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
<i>Serratia</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Shigella</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	n.b.
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 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 soll 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 soll eine mikrobiologische Diagnose mit Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin angestrebt werden.

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Informationen können nur einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit der Empfindlichkeit eines Bakterienstamms gegenüber Ofloxacin liefern.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Methicillin-empfindlicher Staphylococcus</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> § <u>Gram-negative Aerobier</u> <i>Citrobacter freundii</i> § <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> § <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * § <i>Salmonella</i> <i>Serratia</i> <i>Shigella</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Methicillin-resistenter Staphylococcus</i>
Resistente Spezies
<u>Gram-positive Aerobier</u> <i>Enterococcus</i>

* Klinische Wirksamkeit gegenüber empfindlichen Stämmen wurde in den zugelassenen klinischen Indikationen nachgewiesen.

§ Intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin

Atypische Mykobakterien: *In-vitro* Aktivität von Ofloxacin ist moderat gegenüber bestimmten Mykobakterien-Arten: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, geringer gegenüber *Mycobacterium kansasii*, und noch geringer gegenüber *Mycobacterium avium*.

Hinweis: Das Spektrum antibakterieller Aktivität bezieht sich auf systemische Formen von Ofloxacin. Bei lokalen pharmazeutischen Darreichungsformen sind die *in-situ* erreichten Konzentrationen viel höher als die Plasmakonzentrationen. Es herrscht immer noch einige Ungewissheit hinsichtlich der Kinetik von *in-situ* Konzentrationen, der lokalen physikochemischen Bedingungen, die die Aktivität des Antibiotikums verändern können und hinsichtlich der *in-situ* Stabilität des Produktes.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen sind die Serumkonzentrationen von Ofloxacin 30 Minuten nach Applikation von 0,5 ml einer 0,3%igen Lösung (d. h. 1,5 mg Ofloxacin) nicht höher als 0,002 Mikrogramm/ml und erreichen nach wiederholter Anwendung (0,5 ml alle 12 Stunden über 7 Tage) 0,002 Mikrogramm/ml bis 0,012 Mikrogramm/ml.

Bei Kindern sind die Serumkonzentrationen von Ofloxacin nach einmaliger Anwendung nicht höher als 0,013 Mikrogramm/ml.

Die Aufnahme von Ofloxacin aus Ohrentropfen in die systemische Zirkulation ist vernachlässigbar, es wurde eine gute Diffusion mit hohen Konzentrationen an der Infektionsstelle beobachtet.

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.

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.

Nicht länger als 4 Wochen nach Öffnen des Aluminiumbeutels verwenden.

Otiflox Ohrentropfen im Einzeldosisbehältnis enthalten kein 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

Otiflox Ohrentropfen im Einzeldosisbehältnis sind 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 20 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Lösung
Packung mit 30 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

Z.Nr.: 135917

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Oktober 2019

10. STAND DER INFORMATION

17. Dezember 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.