1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofloxacin-POS 3 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 3 mg Ofloxacin.
1 Tropfen enthält etwa 0,10 mg Ofloxacin.
Sonstiger Bestandteil: 0,025 mg/ml Benzalkoniumchlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen
Klare, farblose bis leicht gelb-grüne Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Äußerliche Behandlung von Infektionen des vorderen Augenabschnitts durch Ofloxacin-empfindliche Erreger, z. B. bakterielle Entzündungen von Bindehaut und Hornhaut bei Erwachsenen und Kindern. Die Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
An den ersten zwei Tagen alle 2 bis 4 Stunden ein Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges tropfen, anschließend 4mal täglich ein Tropfen. Die Dauer der Anwendung sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Falls zusätzlich andere Augentropfen/Augensalben angewendet werden, sollte zwischen den Anwendungen ein zeitlicher Abstand von ca. 15 Minuten eingehalten und eine Augensalbe stets als letztes angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Chinolone.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ofloxacin darf nicht injiziert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bisher bei Kindern unter dem Alter von einem Jahr nicht nachgewiesen.

Wenn eine allergische Reaktion auf Ofloxacin auftritt, ist die Behandlung abzubrechen.

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

Es wurde über Ablagerungen in der Hornhaut nach Anwendung äußerlicher Ofloxacin-Ophthalmika berichtet, wobei kein Kausalzusammenhang hergestellt werden konnte.

Bei der Anwendung von Ofloxacin-POS sollte das Risiko einer rhinopharyngealen Passage beachtet werden, die zum Auftreten und zur Verbreitung bakterieller Resistenzen beitragen kann. Wie bei anderen Antiinfektiva führt die verlängerte Anwendung zur Vermehrung von nicht empfindlichen Organismen. Falls sich die Infektion verschlechtert oder keine Verbesserung des klinischen Befundes innerhalb eines vernünftigen Zeitraumes beobachtet wurde, soll die Behandlung abgebrochen und eine alternative Therapie verordnet werden.

Ofloxacin-POS darf bei Patienten, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Chinolonen gezeigt haben, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schwerwiegende und gelegentlich fatale (anaphylaktische/anaphylaktoide) Überempfindlichkeitsreaktionen wurden teilweise nach Anwendung der ersten Dosis bei Patienten unter systemischer Anwendung von Chinolonen, darunter Ofloxacin, berichtet. Einige Reaktionen traten zusammen mit einem Kreislaufkollaps, Bewusstlosigkeit, Angioödem (einschließlich Kehlkopf-, Rachen- oder Gesichtsödem), Obstruktion der Atemwege, Dyspnoe, Urtikaria und Juckreiz auf.

Herzerkrankungen
Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:

- angeborenes Long-QT-Syndrom,

- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika),
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- Herzerkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten", 4.5, 4.8 und 4.9)

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ofloxacin 0,3 % Augentropfen bei der Behandlung von Bindehautentzündungen bei Neugeborenen vor. Die Anwendung von Ofloxacin Augentropfen bei Neugeborenen mit Ophthalmia neonatorum verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis* wird nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.
Bei Älteren und Kindern liegen keine vergleichenden Daten zur Dosierung bei topischer Anwendung im Vergleich zu anderen Altersgruppen vor. Unter Berücksichtigung der minimalen systemischen Absorption kann die gleiche Dosierung angewendet werden.

In klinischen und nicht-klinischen Publikationen wurde über das Auftreten von Hornhautperforationen bei Patienten mit bereits bestehenden Hornhautepitheldefekten oder Hornhautulcera nach Anwendung äußerlicher Fluorochinolon-Antibiotika berichtet. Bei vielen dieser Berichte waren jedoch signifikante ursächliche Faktoren beteiligt wie erhöhtes Lebensalter, bestehende große Ulcera, okuläre Begleiterkrankungen (z. B. schwere Form von trockenem Auge), systemische entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) und Begleitmedikation mit Steroiden zur Anwendung am Auge oder nicht-steroidalen antientzündlichen Arzneimitteln. Trotzdem ist es erforderlich, auf das Risiko von Hornhautperforationen hinzuweisen, wenn das Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit Hornhautepitheldefekten oder Hornhautulcera angewandt wird.

Ofloxacin-POS enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Augenirritationen hervorrufen kann und von weichen Kontaktlinsen absorbiert wird und sie verfärbt. Während einer Behandlung von Augeninfektionen sollten keine Kontaktlinsen getragen werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde gezeigt, dass die systemische Gabe von Chinolonen die metabolische Clearance von Coffein und Theophyllin hemmt. Wechselwirkungsstudien, die mit systemischem Ofloxacin durchgeführt wurden, zeigten, dass die metabolische Clearance von Coffein und Theophyllin von Ofloxacin nicht wesentlich beeinflusst wird. Obwohl berichtet wurde, dass die systemische Gabe von Fluorochinolon zusammen mit nicht-steroidalen antientzündlichen Arzneistoffen (NSAIDs) zu einer erhöhten Prävalenz von CNS Toxizität führte, wurde dies nicht für die gleichzeitige Gabe von systemischen NSAIDs und Ofloxacin berichtet.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone, sollte Ofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es wurden keine adäquaten und kontrollierten Studien bei Schwangeren durchgeführt. Da systemisch angewandte Chinolone zu Arthropathien bei unausgereiften Tieren geführt haben, ist es empfehlenswert, Ofloxacin nicht während der Schwangerschaft zu verwenden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit: Da Ofloxacin und andere systemisch angewandte Chinolone in die Muttermilch übergehen und somit potentielle Schäden am gestillten Säugling entstehen können, sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen kurzfristig unterbrochen werden sollte bzw. ob unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter das Medikament nicht angewendet werden sollte.

Fertilität: Ofloxacin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Nach der Anwendung der Augentropfen kann es vorübergehend zu verschwommenem Sehen kommen. Fahren Sie nicht Auto oder bedienen Sie nicht gefährliche Maschinen, solange die Sicht nicht klar ist.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein
Schwerwiegende Reaktionen auf die systemische Anwendung von Ofloxacin sind selten und die meisten Symptome sind reversibel. Da eine kleine Menge an Ofloxacin nach topischer Anwendung systemisch verfügbar wird, ist es möglich, dass Nebenwirkungen auftreten, die von der systemischen Anwendung bekannt sind.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzerkrankungen
Nicht bekannt: ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Augenerkrankungen
Häufig: Augenreizungen, okuläre Unverträglichkeit
Nicht bekannt: Keratitis, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, Lichtscheu, Augenödem, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Trockenes Auge, Augenschmerzen, gerötete Augen; Überempfindlichkeit (einschließlich Juckreiz an Auge und Augenlid), Periorbitales Ödem (einschließlich Augenlidödem).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Nicht bekannt: Übelkeit

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Angioödem, Dyspnoe, anaphylaktische(r) Reaktion/Schock, oropharyngeale Schwellungen und geschwollene Zunge).

Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes
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).

Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt: Schwindel

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Gesichtsödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.
Bei äußerlicher Überdosierung sind die Augen mit Wasser zu spülen. Treten als Folge unsachgemäßer Anwendung oder akzidenteller Überdosierung systemische Nebenwirkungen auf, sind diese systematisch zu behandeln.
Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva, Fluorochinolone; ATC-Code: S01AE01

Wirkungsweise
Ofloxacin ist ein Chinolonsäurederivat und hemmt bakterielle DNA-Gyrase mit bakterizider Wirkung.

Resistenzmechanismen
Die Entwicklung von Resistenzen empfindlicher Bakterien gegenüber Fluorochinolonen erfolgt im allgemeinen als Mutation des gyrAGens, das die A-Untereinheit der DNA-Gyrase kodiert. Außerdem ist aktiver Efflux für eine geringe Resistenz verantwortlich, die als erster Schritt bei der Selektion der Resistenzentwicklung fungieren kann. Resistenzen können durch einen mehrstufigen Prozess mit Folgemutationen entstehen, die eine schrittweise fortschreitende Erhöhung des Resistenzlevels erzeugen. Spezies mit einer grenzwertigen Empfindlichkeit können in einem einzelnen Mutationsschritt resistent werden.
Plasmid-vermittelte Resistenz wurde bei *E.coli* und *Klebsiella*-Organismen beobachtet.
Bakterien, die resistent gegenüber einem Fluorochinolon sind, zeigen Kreuz-Resistenz zu anderen Stoffen der Chinolon-Gruppe.

Grenzwerte
In der unten erwähnten Resistenzstudie wurden Bakterienisolate als empfindlich oder resistent eingestuft gemäß den Empfehlun-

gen des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Falls von EUCAST festgelegt, wurden epidemiologische Cut-off-Werte (EUCOFF) genutzt, anderenfalls wurden EUCAST klinische Grenzwerte für systemisch angewandte Antibiotika angewendet:

	empfindlich	resistent	ECOFF
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l	≤ 1 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,125 mg/l	> 4 mg/l	≤ 4 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 0.5 mg/l	≤ 0.064 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Acinetobacter spp.	ND	ND	≤ 1 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	ND	ND	≤ 2 mg/l
Enterococcus faecalis	ND	ND	≤ 4 mg/l
Escherichia coli	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Klebsiella pneumoniae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Klebsiella spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l	≤ 0,25 mg/l
Serratia spp.	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l	≤ 1 mg/l

Antibakterielles Spektrum
Das Wirkungspektrum von Ofloxacin umfasst obligate Anaerobier, fakultative Anaerobier, Aerobier und andere Keime wie z. B. Chlamydien. Eine Resorption von Ofloxacin nach lokaler Applikation muss angenommen werden, führt jedoch zu keinen klinischen oder pathologischen Veränderungen. 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 wünschenswert. Erscheint auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Ofloxacin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich, sollte eine Beratung 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.
Die unten angegebenen Informationen stammen aus einer aktuellen Resistenztestungsstudie mit 1391 Isolaten okulären Ursprungs (überwiegend externe Abstriche) aus 31 deutschen Zentren. Die genannten aeroben Bakterien stellen daher ein repräsentatives Bild der bei Augeninfektionen in Deutschland in Frage kommenden Keime dar. Es ist davon auszugehen, dass in anderen Ländern die Häufigkeitsverteilung der ophthalmologisch relevanten Bakterien nicht identisch, aber ähnlich sein wird, so dass die unten aufgeführten Keime auch dort die häufigsten Verursacher bakterieller Infektionen der äußeren Augen sein werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies (Resistenzraten ≤ 10 %)
Gram-positive Aerobier
Staphylococcus aureus (MSSA)
Gram-negative Aerobier
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae and Klebsiella pneumoniae)
Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Moraxella catarrhalis

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können (Resistenzraten > 10 %)
Gram-positive Aerobier
Staphylococcus aureus (MRSA)
Streptococcus pneumoniae
Coagulase-negative staphylococci
Enterococcus
Gram-negative Aerobier
Pseudomonas aeruginosa

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie an gesunden Probanden wurden die durchschnittlichen Konzentrationen an Ofloxacin im Tränenfilm 4 Stunden nach topischer Anwendung (9,2 µg/g) gemessen, die höher waren als die 2 µg/ml minimale Konzentration an Ofloxacin, die erforderlich ist, um 90 % der häufigsten okulären Bakterienstämme (MIC_{90}) *in-vitro* zu hemmen.
Die maximalen Serumkonzentrationen an Ofloxacin nach 10 Tagen topischer Anwendung waren 1000-fach niedriger als die, die nach einer Standarddosis oralen Ofloxacins erreicht werden. Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet, die der topischen Anwendung zuzuordnen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei lokaler Applikation von Ofloxacin am Menschen in klinischer Dosierung wurden keine toxikologischen Effekte festgestellt. 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 Hinweie auf eine kataraktogene oder ko-kataraktogene 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). Bei systemischer Gabe hat Ofloxacin neurotoxisches Potential und induziert reversible Hodenveränderungen in hoher Dosierung. Wie einige andere Chinolone ist Ofloxacin phototoxisch im Tierversuch nach systemischer Gabe von therapeutischen Dosen für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH -Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch nicht länger als 4 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Bei grünlich-gelblicher Verfärbung der Lösung muss das Arzneimittel verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE Tropfflasche mit Schraubverschluss (HDPE).
Jede Flasche enthält 5 ml Ofloxacin-POS.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

URSAPHARM Arzneimittel GmbH
Industriestraße 35
66129 Saarbrücken, Deutschland
Tel.: +49 (0) 68 05 92 92-0
Fax: +49 (0) 68 05 92 92-88
E-Mail: info@ursapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86497.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.11.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.05.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig