

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Ofloxacin AbZ 200 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Ofloxacin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette  
Weiße bis cremeweiße runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

**Ofloxacin AbZ Filmtabletten** ist zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen geeignet, wenn sie durch Ofloxacin-empfindliche Erreger verursacht worden sind:

- akute, chronische und rezidivierende Infektionen der Atemwege (Bronchitis), verursacht durch *Haemophilus influenzae* oder andere Gram-negative und multiresistente Erreger sowie durch *Staphylococcus aureus*.
- Pneumonien, insbesondere verursacht durch Problemkeime wie z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Legionella*, *Staphylococcus aureus*. Da Pneumonien im ambulanten Bereich überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden, ist **Ofloxacin AbZ Filmtabletten** in diesen Fällen nicht das Mittel der ersten Wahl.
- chronische und rezidivierende Infektionen von Hals, Nase und Ohren, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Keime, einschließlich *Pseudomonas*, oder durch *Staphylococcus aureus* verursacht sind. Damit ist **Ofloxacin AbZ Filmtabletten** nicht indiziert bei der Behandlung der akuten Angina tonsillaris durch Beta-hämolisierende Streptokokken (siehe Abschnitt 4.2).
- Infektionen der Weichteile und der Haut.
- Infektionen der Knochen (Ostitis, Osteomyelitis).
- Infektionen des Bauchraumes – einschließlich des kleinen Beckens – und bakteriell bedingte Diarrhoen, wenn diese einer antibiotischen Behandlung bedürfen.
- Infektionen der Niere, der Harnwege und der Geschlechtsorgane sowie Gonorrhoe.

**Ofloxacin AbZ Filmtabletten** ist weiterhin indiziert zur Infektionsprophylaxe (auch durch selektive Darmdekontamination) bei Patienten mit deutlich geschwächter körpereigener Abwehr (z. B. im neutropenischen Zustand).

Gegen *Treponema pallidum* ist Ofloxacin nicht wirksam.

Die üblichen und allg. anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von

**Ofloxacin AbZ Filmtabletten** zu beachten (siehe auch Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendungsgebiete	Einzel- und Tagesgaben
Unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege	2-mal täglich 100–200 mg Ofloxacin
Unkomplizierte Gonorrhoe	1-mal 400 mg Ofloxacin als Einmalgabe
Infektionen der Nieren, Harnwege und Geschlechtsorgane	2-mal täglich 200 mg Ofloxacin
Infektionen der Atemwege sowie von Hals, Nase und Ohren	2-mal täglich 200 mg Ofloxacin
Infektionen der Haut und Weichteile	2-mal täglich 200 mg Ofloxacin
Infektionen der Knochen	2-mal täglich 200 mg Ofloxacin
Infektionen des Bauchraumes (einschl. bakteriell bedingter Diarrhoen)	2-mal täglich 200 mg Ofloxacin

Im Einzelfall kann es erforderlich sein, die Dosis bei Erregern mit unterschiedlicher Empfindlichkeit, bei schweren Infektionen (z.B. der Atemwege oder der Knochen) sowie bei ungenügendem Ansprechen des Patienten zu erhöhen. In diesen Fällen kann die Dosis auf 2-mal täglich 400 mg Ofloxacin gesteigert werden. Das Gleiche gilt für Infektionen mit komplizierten Begleitfaktoren.

Zur Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten werden 400–600 mg Ofloxacin pro Tag empfohlen.

#### Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Dosierung von Ofloxacin sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen der vorwiegend renalen Elimination entsprechend angepasst werden.

Siehe untenstehende Tabelle

Wenn es nicht möglich ist, die Kreatinin-Clearance zu bestimmen, kann sie anhand des Serum-Kreatinin-Spiegels geschätzt werden, der mit der Cockcroft-Gault-Formel wie folgt für Erwachsene ermittelt wird:

Männer:

$$Cl_{kr} \text{ (ml/min)} = \text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren}) / 72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$$

oder

$$Cl_{kr} \text{ (ml/min)} = \text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren}) / 0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (\mu mol/l)}$$

Frauen:  $Cl_{kr} \text{ (ml/min)} = 0,85 \times \text{oberer Wert}$

#### Dosierung bei Leberinsuffizienz (z. B. Leberzirrhose mit Aszites)

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (z. B. bei Leberzirrhose mit Aszites) kann die Ausscheidung von Ofloxacin vermindert sein. Es wird daher empfohlen, in solchen Fällen eine Tageshöchst-dosis von 400 mg Ofloxacin nicht zu überschreiten.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Ofloxacin allein aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Jedoch sollte die Nieren- und Leberfunktion bei älteren Patienten besonders beachtet und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 Verlängerung des QT-Intervalls).

#### Kinder und Jugendliche

Ofloxacin darf bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase nicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Eine Tagesdosis von bis zu 400 mg Ofloxacin kann als Einzeldosis verabreicht werden. In diesem Fall wird empfohlen, Ofloxacin morgens anzuwenden.

Tagesdosen von mehr als 400 mg müssen auf zwei Einzeldosen aufgeteilt werden und die Zeitabstände zwischen den Gaben annähernd gleich sein.

**Ofloxacin AbZ Filmtabletten** sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (½ bis 1 Glas) eingenommen werden. Die Tabletten können sowohl auf nüchternen Magen als auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Antazida sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen)

#### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Grundsätzlich wird empfohlen, die Behandlung mindestens 3 Tage über die Entfieberung und das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

Bei akuten Infektionen reicht meist eine Behandlung von 7 bis 10 Tagen. Bei Salmonellen beträgt die übliche Behand-

Folgende Dosierung (p. o. oder i. v.) wird empfohlen:

Kreatinin-Clearance	Dosierung (mg*)	Anzahl der Dosierungen/24 h	Dosierungsintervall (Stunden)
50–20 ml/min	100–200	1	24
< 20 ml/min** oder Hämodialyse oder Peritonealdialyse	100 oder 200	1	24 48

\* entsprechend Indikation oder Dosierungsintervall

\*\* Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten sollte die Serumkonzentration von Ofloxacin überwacht werden

lungsdauer 7 bis 8 Tage, bei Shigellosen 3 bis 5 Tage und bei Darminfektionen durch *Escherichia coli* 3 Tage.

Für unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege reicht üblicherweise eine Behandlung über 3 Tage aus. Zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe genügt eine Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin.

Bei Infektionen der Knochen beträgt die Behandlungsdauer 3 bis 4 Wochen, im Einzelfall auch länger.

Falls bei nachgewiesener Empfindlichkeit Infektionen mit beta-hämolisierenden Streptokokken (z. B. Erysipel) behandelt werden, muss dies zumindest 10 Tage lang erfolgen, um Spätschäden wie rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis vorzubeugen. Da Beta-hämolisierende Streptokokken jedoch unterschiedlich empfindlich gegen Ofloxacin sind, erfordert die Behandlung solcher Infektionen den Nachweis der Empfindlichkeit im Einzelfall.

Bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen wird empfohlen, eine Behandlungsdauer von 2 Monaten nicht zu überschreiten.

#### 4.3 Gegenanzeigen

*Ofloxacin AbZ Filmtabletten* dürfen nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ofloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie oder erniedrigter Krampfschwelle des ZNS,
- bei Sehnenerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer früheren Chinolontherapie,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (unter 18 Jahren), da Gelenkknorpelschäden nicht mit Sicherheit auszuschließen sind,
- während der Schwangerschaft\*,
- während der Stillzeit\*.

\*da ausgehend von Tierversuchen ein Risiko einer Schädigung der Wachstumsfuge im wachsenden Organismus nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Der *Methicillin-resistente S. aureus (MRSA)* weist sehr wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone auf, zu denen auch Ofloxacin gehört. Daher wird Ofloxacin bei bekannten oder vermuteten MRSA-Infektionen nicht für die Behandlung empfohlen, es sei denn, die Laborergebnisse bestätigen eine Empfindlichkeit des Erregers gegen Ofloxacin (und üblicherweise für die Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlene antibakterielle Wirkstoffe werden als ungeeignet erachtet).

Die Resistenz gegen Fluorchinolone von *E. coli* (der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen) ist innerhalb der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Verschreibende Ärzte sollen daher die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* gegen Fluorchinolone berücksichtigen.

#### Schwere bullöse Reaktionen

Unter Ofloxacin wurde über Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu konsultieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten, bevor sie die Behandlung fortführen.

Nosokomiale Infektionen verursacht durch *P. aeruginosa* können eine Kombinationstherapie erfordern.

*Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen* nach der ersten Verabreichung von Fluorchinolonen sind berichtet worden. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können sich, auch schon nach der ersten Gabe, zu einem lebensbedrohlichen Schock entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und den behandelnden Arzt oder einen Notarzt verständigen, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und falls erforderlich Beatmung).

#### Durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhoe, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung (bis zu mehreren Wochen nach der Behandlung) mit *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* auftritt, kann ein Hinweis auf eine pseudomembranöse Kolitis (CDAD) sein, ein Krankheitsbild, das durch *Clostridium difficile* verursacht wird. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohender) Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Behandlung mit Ofloxacin schwere Diarrhöe auftritt. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Ofloxacin sofort beendet werden. Patienten sollten unverzüglich mit unterstützenden Maßnahmen und einer spezifischen Therapie behandelt werden (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika, wie orales Vancomycin, orales Teicoplanin oder Metronidazol). Arzneimittel, welche die Darmperistaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

#### Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* sind kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone, bei Patienten mit Prädisposition für Krampfanfälle nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Dies können Patienten sein mit bestehenden ZNS-Läsionen, gleichzeitiger Behandlung mit Fenbuten oder vergleichbaren nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen).

Bei Auftreten von Krampfanfällen ist die Behandlung mit Ofloxacin abzubrechen.

#### Tendinitis

Selten kann es während der Behandlung mit Chinolonen zu einer Tendinitis kommen, die unter bestimmten Umständen zu einem Sehnenriss führen kann – meistens der Achillessehne. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Ofloxacin-Behandlung auftreten und sind bis zu mehrere Monate nach Behandlungsende beschrieben worden. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei Patienten ab 60 Jahren sowie bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn diesen Patienten *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* verschrieben werden, ist daher eine engmaschige Überwachung erforderlich. Alle Patienten sollten ihren Arzt konsultieren, falls Symptome einer Tendinitis auftreten. Wenn eine Sehnenentzündung vermutet wird, muss die Behandlung mit *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* sofort abgebrochen werden und die betroffene Sehne angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Ofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung).

#### Patienten mit psychotischen Störungen in der Anamnese

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. In einigen Fällen entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken oder selbstgefährdendem Verhalten einschließlich Selbstmordversuch, manchmal schon nach einer einzelnen Dosis Ofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Ofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Vorsicht ist angezeigt, wenn Ofloxacin bei Patienten mit psychotischen Störungen in ihrer Krankengeschichte oder bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen angewendet wird.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ofloxacin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden, da Leberschädigungen auftreten können. Fälle von fulminanter Hepatitis, die zum Leberversagen (auch mit tödlichem Verlauf) führen können, sind unter Fluorchinolonen berichtet worden. Den Patienten ist zu empfehlen, die Behandlung zu beenden und ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn sich Anzeichen einer Lebererkrankung entwickeln, wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder ein druckempfindlicher Bauch (siehe Abschnitt 4.8).

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

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

## *Myasthenia gravis*

Fluorchinolone einschließlich Ofloxacin können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und bei Patienten mit Myasthenia gravis möglicherweise zur Exazerbation der Muskelschwäche führen. Schwerwiegende Nebenwirkungen nach Markteinführung (einschließlich Tod oder Beatmungspflicht) werden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Die Anwendung von Ofloxacin bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis wird nicht empfohlen.

## *Prävention der Photosensibilisierung*

Unter Ofloxacin ist eine Photosensibilität beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während der Behandlung und bis zu 48 Stunden nach Behandlungsende keiner unnötig starken Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

## *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 Elektrolytgleichgewichtes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QT-verlängernde Begleitmedikationen. In diesen Patientengruppen ist daher bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, Vorsicht angezeigt.

(siehe auch Abschnitte 4.2 „Älteren Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

## *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen ist über eine Beeinflussung der Blutzuckerwerte einschließlich Hypoglykämien und Hyperglykämien berichtet worden, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma beschrieben. Bei diesen diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

## *Periphere Neuropathie*

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien, die schnell einsetzen können, berichtet worden. Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheit und/oder Schwäche oder andere Veränderungen der Wahrnehmung einschließlich des Berührungs-, Schmerz-, Temperatur-, Bewegungs- und Vibrationsempfindens, sollte Ofloxacin abgesetzt werden, um das mögliche Risiko der Entwicklung eines irreversiblen Schadens zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

## *Patienten mit gestörter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität*

Patienten mit latenten oder nachgewiesenen Störungen der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität können zu hämolytischen Reaktionen neigen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Wenn bei solchen Patienten die Anwendung von Ofloxacin erforderlich ist, müssen sie daher auf das mögliche Auftreten einer Hämolyse überwacht werden.

## *Sehstörungen*

Bei einer Beeinträchtigung des Sehens oder Sehorgans ist der Augenarzt umgehend zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

## *Beeinflussung von Laborergebnissen*

Bei Patienten unter Ofloxacin kann der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Patienten, die auf andere Chinolone mit schweren Nebenwirkungen reagiert haben (z. B. schwere neurologische Reaktionen), sind verstärkt gefährdet, auf Ofloxacin ähnlich zu reagieren.

Die Anwendung von Ofloxacin kann zu einer Überbesiedlung unempfindlicher Keime führen, insbesondere Enterokokken, resistenten Mikroorganismen oder Candida. Deshalb sollte der Zustand des Patienten beobachtet und in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert werden. Falls eine Superinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Bei längerer Anwendung sollte die Nieren- und Leberfunktion sowie das hämatologische System in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

## *Patienten mit seltenen hereditären Erkrankungen*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* nicht einnehmen.

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

### *Antazida oder Sucralfat, Metallionen, Multivitamine, Didanosin*

Bei gleichzeitiger Einnahme von mineralischen Antazida oder Sucralfat kann die Wirkung von *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* abge-

schwächt werden. Gleiches gilt auch für andere Mittel, die bestimmte Metallionen (Aluminium, Eisen, Magnesium oder Zink) enthalten. Diese Präparate müssen daher etwa 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach *Ofloxacin AbZ Filmtabletten* eingenommen werden.

### *Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nichtsteroidale Antiphlogistika*

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Ofloxacin mit Theophyllin festgestellt. Allerdings kann es zu einer ausgeprägten Senkung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen krampfschwellensenkenden Mitteln angewendet werden.

### *Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat*

Probenecid verringerte die Gesamtclearance von Ofloxacin um 24 % und erhöhte die AUC um 16 %. Als Ursache wird eine Konkurrenz oder Hemmung am aktiven Transportmechanismus der renalen tubulären Sekretion vermutet. Bei gleichzeitiger Gabe von Ofloxacin mit Arzneimitteln, welche die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, wie z. B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat, ist Vorsicht geboten.

### *Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern*

Wie andere Fluorchinolone auch, 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).

### *Vitamin-K-Antagonisten*

Erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder verstärkte Blutungen (die schwerwiegend sein können) wurden bei Patienten beobachtet, die Ofloxacin in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) erhalten hatten. Der Gerinnungsstatus sollte daher bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Glibenclamid*

Ofloxacin kann zu einer geringen Erhöhung der Serumspiegel von Glibenclamid führen. Da es dann eher zu Hypoglykämien kommen kann, empfiehlt sich in solchen Fällen eine genaue Blutzuckerüberwachung.

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

Ofloxacin darf während der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, nicht angewendet werden.

### *Schwangerschaft*

Basierend auf der limitierten Datenlage beim Menschen wird die Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Schwangerschaftstrimester nicht mit einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen oder anderen Nebenwirkungen auf das Schwangerschaftsergebnis assoziiert. Tierstudien zeigten eine Schädigung von Knorpelgewebe belasteter



Gelenke bei heranwachsenden Tieren. Ein teratogener Effekt wurde nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Ofloxacin nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Stillzeit**

Ofloxacin wird in geringen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der möglichen Arthropathie und anderen erstzunehmenden Toxizitätsrisiken beim gestillten Säugling, sollte während 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 Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Durch Alkohol können diese Wirkungen verstärkt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen werden wie folgt eingeordnet.

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Angaben beruhen auf klinischen Studien und umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Siehe Tabelle

**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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

**a) Symptome der Intoxikation**

Als wichtigste Symptome einer akuten Überdosierung können (unter anderem) zentralnervöse Symptome auftreten, wie z. B. Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinstrübung und Krampfanfälle, Verlängerung des QT-Intervalls sowie Beschwerden im Magen-Darm-Bereich wie z. B. Übelkeit und Erosionen der Magen-Darm-Schleimhaut.

Nach Markteinführung wurden ZNS-Effekte wie z. B. Verwirrungszustände, Konvulsionen, Halluzinationen und Tremor beschrieben.

**b) Therapie von Intoxikationen**

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Es kann erforderlich werden, die Organ- und Vitalfunktionen unter intensivmedizinischen Bedingungen zu überwachen und zu sichern. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

Im Falle einer massiven Überdosierung können folgende Maßnahmen empfohlen werden:

Zur Elimination von nicht resorbiertem Ofloxacin werden z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natrium-

sulfat (möglichst innerhalb der ersten 30 Minuten) empfohlen. Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut angewendet werden, außerdem forcierte Diurese, um die Elimination der bereits absorbierten Substanz zu beschleunigen. Eine Fraktion von Ofloxacin kann möglicherweise durch Hämodialyse entfernt werden. Durch Peritonealdialyse und CAPD kann Ofloxacin nicht wirksam aus dem Körper entfernt werden.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

**Pharmakotherapeutische Gruppe**

Ofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.

**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.

**Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenkonzentration (C<sub>max</sub>) 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

Systemorganklasse	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)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen, Keimresistenz			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Knochenmarkinsuffizienz, Knochenmarkinsuffizienz kann zu Panzytopenie führen
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen*, anaphylaktische Reaktionen*, Angioödem*	Anaphylaktischer Schock*, anaphylaktischer Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		Hypoglykämie bei Diabetikern, die mit blutzuckersenkenden Substanzen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), Hypoglykämie, hypoglykämisches Koma

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	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)*
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Psychotische Störungen (z. B. Halluzinationen), Angstzustände, Verwirrtheit, Alpträume, Depression		Psychotische Störungen und Depression mit selbstgefährdendem Verhalten einschließlich Suizidgedanken oder Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Parosmie	Periphere sensorische Neuropathie* Periphere sensomotorische Neuropathie* Konvulsionen*, extrapyramidale Symptome oder andere Muskelkoordinationsstörungen	Tremor, Dyskinesie, Ageusie, Synkopen
Augenerkrankungen		Augenreizung	Sehstörungen		Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		Tinnitus, Hörverlust	Beeinträchtigt Hörvermögen
Herzkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Nasopharyngitis	Dyspnoe, Bronchospasmus		Allergische Pneumonitis, schwere Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	Enterokolitis (manchmal hämorrhagisch)	Pseudomembranöse Kolitis*	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pankreatitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phosphatase), Anstieg des Bilirubins im Blut	cholestatischer Ikterus	Hepatitis (auch schwer)* Im Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Ausschlag	Urtikaria, Hitze wallungen, Hyperhidrose, Ausschlag mit Pustelbildung	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensibilität*, Arzneimittel-exanthem, vaskuläre Purpura, Vaskulitis (in Ausnahmefällen bis zur Hautnekrose)	Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose, arzneimittelbedingter Hautausschlag, exfoliative Dermatitis

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

# Ofloxacin AbZ 200 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	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)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Tendinitis	Arthralgie, Myalgie, Sehnenruptur (z. B. Achillessehne) innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn (auch bilateral)	Rhabdomyolyse und/ oder Myopathie, Mus- kelschwäche, Muskel- einriss, Muskelfaser- riss, Ligamentruptur, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Serumkreatinin erhöht	Akute Nieren- insuffizienz	Akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					Porphyrieschübe bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Asthenie, Fieber, Schmerzen (ein- schließlich Schmerzen im Rücken, im Brust- raum und in den Extremitäten)

\* Erfahrungen nach Markteinführung

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*, *Klebsiella* spp. und anderen *Enterobacteriaceae* 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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,12 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 spezies-spezifische Grenzwerte <sup>1)*</sup>	≤ 0,5 mg/l <sup>1)</sup>	> 1 mg/l <sup>1)</sup>
---	--------------------------	------------------------

<sup>1)</sup> Grenzwerte beziehen sich auf eine orale Dosis von 200 mg × 2 bis 400 mg × 2 und eine intravenöse Dosis von 200 mg × 2 bis 400 mg × 2.

\* 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter pittii</i> <sup>s</sup>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>

<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>o</sup>
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <sup>os</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>os</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i> <sup>os</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>os</sup>
<i>Ureaplasma urealyticum</i> <sup>os</sup>
<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) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>s</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i> <sup>s</sup>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>§</sup>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>§</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</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 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Nach oraler Gabe an nüchterne Probanden wird Ofloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt im Mittel 2,6 µg/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Pharmakokinetik von Ofloxacin nach intravenöser Infusion ist der nach oraler Gabe sehr ähnlich.

### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 Liter. Unter Mehrfachgabe von Ofloxacin steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulationsfaktor bei zweimal täglicher Gabe: 1,5). Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 25 %. Ofloxacin wird zu weniger als 5 % biotransformiert.

### Metabolismus

Die beiden Hauptmetaboliten, die im Urin gefunden werden, sind N-desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-oxid.

### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. 80 bis 90 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin wieder gefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glukuronidierter Form gefunden. Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,7 bis 7,0 Stunden und ist dosisunabhängig. Bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Serumhalbwertszeit verlängert; totale und renale Clearance nehmen entsprechend der Kreatinin-Clearance ab.

### Linearität

Die maximalen Serum-Konzentrationen sind dosislinear.  $C_{max}$  und AUC-Werte von Ofloxacin sind nach oraler oder intravenöser Anwendung im Dosierungsbereich von 100–600 mg dosislinear.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq$  50 ml/min)

ist die Clearance von Ofloxacin verringert und eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Anwendung sowie zur Reproduktionstoxizität wurden präklinische Auswirkungen nur bei einer Exposition, die die maximale Humandosis bei weitem übersteigt, beobachtet, und somit eine geringe klinische Relevanz besitzen. Bei juvenilen Ratten und Hunden wurde nach Ofloxacin-Exposition im therapeutischen Bereich des Menschen eine Gelenkstoxizität beobachtet. Studien zur Mutagenität ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial von Ofloxacin. Nach Exposition im therapeutischen Bereich des Menschen weist Ofloxacin wie andere Chinolone im Tierversuch eine Phototoxizität auf. Das phototoxische, photomutagene und photokarzinogene Potenzial ist vergleichbar mit dem anderer Gyrasehemmer.

Es gibt keine Hinweise auf eine kataraktogene oder kokataraktogene Wirkung nach Ofloxacin-Exposition. Es ist bekannt, dass einige Gyrasehemmer ein QT-verlängerndes Potenzial besitzen. Bisherige präklinische Untersuchungen zeigen, dass Ofloxacin im Vergleich zu oben erwähnten Gyrasehemmern nur über ein geringgradiges QT-verlängerndes Potenzial verfügt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Maisstärke, Hyprolose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Polysorbat 80, Titandioxid E 171, Macrogol 400, Talkum.

### 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/Aluminium-Blisterpackung

Packung mit 10 Filmtabletten  
Packung mit 20 Filmtabletten

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

46990.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
23. November 2000

Datum der Verlängerung der Zulassungen:  
10. November 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt