

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarivid 200 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 200 mg Ofloxacin.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 1 Filmtablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelblich-weiße, oblonge bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe und der Prägung „Höchst“ sowie „MXI“ auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Tarivid Filmtabletten sind angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen
- Prostatitis, Epididymo-Orchitis,
- Beckenentzündung, in Kombinationsbehandlung

Tarivid Filmtabletten sollten bei den folgenden Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Unkomplizierte Zystitis,
- Urethritis,
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- Infektionen der Knochen und Gelenke,
- Akute bakterielle Sinusitis,
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
- Ambulant erworbene Pneumonie,
- Infektionsprophylaxe gegen Ofloxacin-empfindliche Erreger bei Patienten mit signifikant geschwächter körpereigener Abwehr (z.B. im neutropenischen Zustand).

Aufgrund seiner Wirkung und seines breiten Wirkspektrums darf Tarivid nicht unkritisch und nicht bei banalen Infektionen angewendet werden.

Gegen *Treponema pallidum* ist Ofloxacin nicht wirksam.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung von Antibiotika sollten beachtet werden.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und die Art der Anwendung richten sich nach Art und Schwere der Infektion.

#### Dosierung

#### **Erwachsene**

Folgende Dosierungsrichtlinien werden bei normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) empfohlen:

<b>Indikation</b>	<b>Tagesdosierung*</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
<b>Komplizierte Harnwegsinfektion</b>	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	7-21 Tage
<b>Pyelonephritis</b>	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	7-10 Tage (kann auf 14 Tage verlängert werden)
<b>Akute Prostatitis</b>	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	2-4 Wochen**
<b>Chronische Prostatitis</b>		4-8 Wochen**
<b>Epididymo-Orchitis</b>	200 mg zweimal täglich (kann auf 400 mg zweimal täglich erhöht werden)	14 Tage
<b>Beckenentzündung</b>	400 mg zweimal täglich	14 Tage
<b>Unkomplizierte Zystitis</b>	200 mg zweimal täglich oder 400 mg einmal täglich	3 Tage 1 Tag
<b>nicht von Gonokokken verursachte Urethritis</b>	300 mg zweimal täglich	7 Tage
<b>von <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Urethritis (siehe Abschnitt 4.4)</b>	400 mg als Einmalgabe	1 Tag
<b>Infektionen der Knochen und Gelenke</b>	200 mg zweimal täglich	3-4 Wochen
<b>Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen</b>	200 mg zweimal täglich	mindestens 7-10 Tage
<b>Akute bakterielle Sinusitis</b>	200 mg zweimal täglich	7-10 Tage
<b>Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis</b>	200 mg zweimal täglich	7-10 Tage
<b>Ambulant erworbene Pneumonie</b>	200 mg zweimal täglich	7-10 Tage
<b>Infektionsprophylaxe gegen Ofloxacinempfindliche Erreger bei Patienten mit signifikant geschwächter körpereigener Abwehr</b>	400-600 mg täglich	bis zu 2 Monate

\* Es stehen auch Tarivid 400 mg-Filmtabletten zur Verfügung.

\*\* nach gründlicher Wiederholung der Untersuchung des Patienten kann zur Behandlung einer Prostatitis eine längere Behandlungsdauer in Erwägung gezogen werden.

Tagesdosen von mehr als 400 mg Ofloxacin müssen auf zwei Einzelgaben verteilt werden, wobei die Einzelgaben in möglichst gleichen Intervallen zu verabreichen sind.

Abhängig von der Schwere der Infektion oder bei Vorliegen komplizierender Faktoren (z. B. Übergewicht) kann eine Dosiserhöhung pro Tag bis 600 mg (im Ausnahmefall bis zur Maximaldosierung von 800 mg) erforderlich sein.

### **Spezielle Patientengruppen**

#### **Kinder und Jugendliche**

Wegen des Risikos von Knorpelschädigungen in der Wachstumsphase darf Ofloxacin in diesen Altersgruppen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Ältere Patienten**

Aufgrund des Alters allein ist keine Dosisanpassung für Ofloxacin erforderlich. Allerdings muss bei älteren Menschen besonders auf die Nierenfunktion geachtet und die Dosierung gegebenenfalls entsprechend angepasst werden (siehe Verlängerung des QT-Intervalls in Abschnitt 4.4).

#### **Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

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

#### **Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden die folgenden Dosierungen p.o. oder i.v empfohlen:

<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Einzelosis [mg]*</b>	<b>Gabe/24 Stunden</b>	<b>INTERVALL Dosierungsintervall [h]</b>
50–20 ml/min	100–200	1	24
< 20 ml/min** oder Hämo- oder Peritonealdialyse	100	1	24
	200	1	48

\* je nach Indikation und Dosisintervall

\*\* Bei hochgradig niereninsuffizienten und Dialysepatienten sollte der Ofloxacin-Serumspiegel kontrolliert werden.

Wenn keine Möglichkeit zur Messung der Kreatinin-Clearance besteht, kann diese anhand des Kreatinin-Serumspiegels mithilfe der Cockcroft-Formel für Erwachsene abgeschätzt werden:

#### Männer:

$$\text{ClCr [ml/min]} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})}{(72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]})}$$

oder

$$\text{ClCr [ml/min]} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter in Jahren})}{(0,814 \times \text{Serumkreatinin [μmol/l]})}$$

#### Frauen:

$$\text{ClCr [ml/min]} = 0,85 \times (\text{mit obenstehender Formel bestimmter Wert})$$

Im Einzelfall (siehe oben) kann es aber erforderlich sein, die o. g. Dosis zu erhöhen.

#### Art der Anwendung

## Zum Einnehmen

Eine Tagesdosis von bis zu 400 mg Ofloxacin kann als Einzeldosis gegeben werden. In diesem Fall wird Ofloxacin bevorzugt am Morgen verabreicht.

Tagesdosen von mehr als 400 mg Ofloxacin müssen auf zwei Einzelgaben verteilt werden, wobei die Einzelgaben in möglichst gleichen Intervallen zu verabreichen sind.

Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann auf nüchternen Magen oder bei einer Mahlzeit erfolgen. Gleichzeitige Einnahme von Antazida ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Tarivid-Filmtabletten können auch eingesetzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Ofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen.

### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Empfindlichkeit der Erreger und dem klinischen Bild. Im Allgemeinen ist die Behandlung mindestens 2 bis 3 Tage (48-72 Stunden) über das Abklingen des Fiebers oder der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

Beim Einsatz von Ofloxacin zur Infektionsprophylaxe soll bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen eine Behandlungsdauer von 2 Monaten nicht überschritten werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

Tarivid darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie oder erniedrigter Krampfschwelle des ZNS,
- bei anamnestisch bekannter Sehnenschädigung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen,
- von Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase\*,
- während der Schwangerschaft\*,
- bei stillenden Frauen\*

\* da nach den Ergebnissen von tierexperimentellen Studien das Risiko einer Knorpelschädigung der Wachstumsfuge beim wachsenden Organismus nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

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

#### **Warnhinweise**

##### *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung

Das Auftreten einer Diarrhö während oder (bis zu mehrere Wochen) nach einer Ofloxacin-Therapie kann, insbesondere bei schweren, anhaltenden und/oder blutigen Durchfällen, Anzeichen einer pseudomembranösen Kolitis (CDAD) sein. Clostridium-difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) können in leichter bis hin zu lebensbedrohlicher Form auftreten; die schwerwiegendste Form ist die pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.8). Dies muss differenzialdiagnostisch immer bedacht werden, wenn ein Patient während oder nach einer Ofloxacin-Therapie eine schwere Diarrhö entwickelt. Wenn der Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis besteht, muss Ofloxacin sofort abgesetzt werden.

Es ist in diesem Fall unverzüglich eine spezifische antibiotische Therapie (z. B. mit Vancomycin, Teicoplanin oder Metronidazol p. o.) einzuleiten. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

#### Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft

Chinolone können die Krampfschwelle senken und Anfälle auslösen. Ofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten Epilepsien (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, bei erhöhter Anfallsneigung nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Dies betrifft sowohl Patienten mit vorbestehenden Läsionen des Zentralnervensystems als auch Patienten unter Komedikation mit Fenbufen und ähnlichen nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln wie Theophyllin, die die zerebrale Anfallsbereitschaft erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Krampfanfälle auftreten, ist die Therapie mit Ofloxacin abzubrechen.

#### Tendinitis

Selten wird unter Chinolontherapie eine Tendinitis beobachtet, die unter Umständen zu Rupturen insbesondere der Achillessehne führen kann. Tendinitis und Sehnenruptur können, manchmal bilateral, innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Ofloxacin-Therapie auftreten und wurden bis zu mehrere Monate nach Beendigung einer solchen Therapie beschrieben. Besonders hoch ist das Risiko für Patienten über 60 Jahren und bei einer Behandlung mit Kortikosteroiden. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Engmaschige Kontrollen sind bei diesen Patienten erforderlich, wenn sie mit Ofloxacin behandelt werden. Alle Patienten sind angehalten, ihren Arzt aufzusuchen, wenn Symptome einer Tendinitis auftreten. Wenn der Verdacht auf eine Tendinitis besteht, muss die Therapie mit Ofloxacin unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung (z. B. Immobilisation) für die betroffene Sehne eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

#### Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen

Fälle schwerer bullöser Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse wurden unter Ofloxacin beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie vor einer weiteren Einnahme unverzüglich ihren Arzt kontaktieren müssen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.

#### Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden für Fluorchinolone auch schon nach der ersten Anwendung beschrieben. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können sich selbst nach der erstmaligen Anwendung bis hin zu lebensbedrohlichen Schockzuständen entwickeln. In solchen Fällen muss Ofloxacin sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung (z.B. Schockbehandlung) veranlasst werden.

#### Anamnestisch bekannte psychotische Störungen

Bei Patienten, die Fluorchinolone wie Ofloxacin erhielten, wurden psychotische Reaktionen beobachtet. In einigen Fällen entwickelten sich daraus, manchmal schon nach einer einzigen Dosis Ofloxacin, Suizidgedanken oder selbstgefährdendes Verhalten bis hin zu Selbstmordversuchen (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient derartige Reaktionen entwickelt, muss Ofloxacin abgesetzt und eine geeignete Behandlung veranlasst werden.

Ofloxacin muss bei Patienten mit bekannten psychotischen Störungen oder psychiatrischen Erkrankungen äußerst zurückhaltend eingesetzt werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ofloxacin muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sehr vorsichtig und nur unter Überwachung der Leberfunktion eingesetzt werden, da es zu Leberschäden kommen kann. Fälle fulminanter Hepatitiden, teilweise mit Leberversagen (einschließlich letaler Verläufe), wurden unter Fluorchinolonen beschrieben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Anwendung beenden und ihren Arzt konsultieren müssen, wenn Zeichen einer Lebererkrankung (Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus, druckempfindliches Abdomen) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### Verlängerung des QT-Intervalls

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Einnahme von Fluorchinolonen eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung ist daher Vorsicht geboten, wenn Ofloxacin oder andere Fluorchinolone angewendet werden. Dies betrifft beispielsweise:

- ältere Patienten und Frauen, die empfindlicher auf die QTc-verlängernde Wirkung von Arzneimitteln reagieren. In dieser Population ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen (einschließlich Ofloxacin) Vorsicht geboten.
- Patienten mit unkorrigierten Elektrolytverschiebungen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom
- Patienten mit kardialen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).

(Siehe Abschnitt 4.2 sowie die Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

### Dysglykämie

Bei Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind Abweichungen der Blutzuckerwerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) berichtet worden. Bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden, wurde über Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### Myasthenia gravis

Fluorchinolone wie Ofloxacin hemmen die neuromuskuläre Übertragung und können bei Patienten mit Myasthenia gravis die Muskelschwäche verstärken. Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie Tod oder Beatmungspflicht bei Patienten mit Myasthenia gravis unter Fluorchinololon-Therapie beschrieben. Die Anwendung von Ofloxacin wird bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

## **Vorsichtsmaßnahmen**

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Ofloxacin überwiegend renal ausgeschieden wird, soll die Ofloxacin-Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Prävention einer Photosensibilisierung

Unter Ofloxacin kann es zu einer Photosensibilisierung kommen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich die Patienten während und bis 48 Stunden nach dem Ende einer Therapie mit Ofloxacin nicht unnötigerweise starker Sonneneinstrahlung oder künstlicher UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

### Sekundärinfektionen

Wie bei allen Antibiotika ist vor allem bei einer längerdauernden Therapie auf das Auftreten von resistenten Mikroorganismen zu achten. Der Zustand des Patienten muss daher regelmäßig überprüft werden. Tritt während der Therapie eine Sekundärinfektion auf, sind umgehend geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

### Periphere Neuropathie

Unter Behandlung mit Fluorchinolonen wie Ofloxacin wurden sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien beobachtet, die sich unter Umständen sehr schnell entwickeln können. Wenn sich bei einem Patienten Symptome einer Neuropathie zeigen, muss Ofloxacin abgesetzt werden, um zu vermeiden, dass der Zustand irreversibel wird (siehe Abschnitt 4.8).

#### Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit latentem oder nachgewiesenem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen vermehrt hämolytische Reaktionen zeigen. Wenn Ofloxacin bei diesen Patienten eingesetzt werden muss, ist daher auf eine möglicherweise auftretende Hämolyse zu achten.

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

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

#### Resistenzrisiko

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

#### *Escherichia coli* Infektionen

Resistenzen gegen Fluorchinolone sind bei *E. coli* – dem häufigsten Erreger bei Harnwegsinfektionen – in der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Der Arzt sollte daher bei seiner Verordnung stets die lokale Prävalenz von Fluorchinolonen-Resistenzen bei *E. coli* berücksichtigen.

#### *Neisseria gonorrhoeae* Infektionen

Aufgrund der zunehmenden Resistenz von *N. gonorrhoeae* sollte Ofloxacin nicht als empirische Behandlungsoption bei Verdacht auf eine Gonokokkeninfektion (urethrale Gonokokkeninfektion, Beckenentzündung und Epididymo-Orchitis) verwendet werden, es sei denn der Erreger wurde identifiziert und die Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin wurde nachgewiesen. Wenn nach drei Tagen keine klinische Verbesserung erreicht wird, sollte die Therapie überdacht werden.

#### Beckenentzündung

Zur Behandlung einer Beckenentzündung sollte Ofloxacin nur in Kombination mit einer Therapie gegen anaerobe Erreger in Erwägung gezogen werden.

#### *P. aeruginosa*

Nosokomiale und sonstige schwere Infektionen durch *P. aeruginosa* können möglicherweise eine Kombinationstherapie erfordern. Insbesondere erfordern spezielle Infektionen durch *P. aeruginosa* eine Resistenzbestimmung zwecks gezielter Therapie.

#### Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA ist mit hoher Wahrscheinlichkeit kreuzresistent gegen Fluorchinolone einschließlich Ofloxacin. Ofloxacin wird daher nicht für die Behandlung bekannter oder vermuteter MRSA-Infektionen empfohlen, es sei denn, die Sensibilität der Keime gegen Ofloxacin wurde im Labor bestätigt (und die üblicherweise zur Behandlung von MRSA-Infektionen empfohlenen Antibiotika werden nicht als geeignet angesehen).

#### Streptokokken

Tarivid ist nicht indiziert bei der Behandlung der akuten Angina tonsillaris durch betahämolisierende Streptokokken.

#### Infektionen der Knochen und Gelenke

Bei Infektionen der Knochen und Gelenke sollte die Notwendigkeit für eine Kombinationstherapie mit anderen Antiinfektiva in Betracht gezogen werden.

#### Sehstörungen

Falls eine Verschlechterung der Sehfähigkeit oder sonstige Auswirkungen am Auge auftreten, ist unverzüglich ein Augenarzt zu konsultieren (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

#### Beeinträchtigung von Labortests

Opiat- oder Porphyrinbestimmungen im Urin können unter der Behandlung mit Ofloxacin falsch-positiv ausfallen. Daher ist es erforderlich, eine positive Opiat- oder Phorphyrin-Überprüfung mit spezifischeren Methoden zu bestätigen.

Ofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und daher zu falsch-negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Diagnose der Tuberkulose führen.

#### **Tarivid enthält Laktose.**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose--Galactose-Malabsorption sollten Tarivid Filmdoublets nicht einnehmen.

#### Weitere Hinweise

Während einer längeren Behandlung wird die regelmäßige Überwachung der hämatologischen Parameter sowie der Leber- und Nierenfunktion empfohlen.

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

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

#### Antazida, Sucralfat, metallische Kationen

Antazida mit Aluminium (einschließlich Sucralfat) und Magnesiumhydroxid, Aluminiumphosphat, Zink oder Eisen, können die Resorption von Ofloxacin-Tabletten herabsetzen. Antazida und Ofloxacin sollte daher im Abstand von etwa 2 Stunden verabreicht werden (zuerst Ofloxacin, danach Antacida).

#### Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht steroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ofloxacin und Theophyllin festgestellt werden. Allerdings kann es zu einer deutlichen Senkung der zerebralen Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gemeinsam mit Theophyllin, nicht steroidalen Antiphlogistika oder anderen Wirkstoffen angewendet werden, die die Anfallsbereitschaft erhöhen.

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

Ofloxacin sollte, wie alle Fluorchinolone, nur mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA oder III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide und Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4 Verlängerung des QT-Intervalls).

#### Vitamin-K-Antagonisten

Erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder teilweise schwere Blutungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Ofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden. Bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, sollten daher die Gerinnungswerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Glibenclamid

Unter Ofloxacin kann es zu einem leichten Anstieg des Glibenclamid-Serumspiegels kommen. Patienten, die gleichzeitig Ofloxacin und Glibenclamid erhalten, sind daher engheriger zu kontrollieren.

#### Probenecid, Cimetidin, Furosemid und Methotrexat

Unter Probenecid nahm die Gesamclearance von Ofloxacin um 24 % ab und die AUC um 16 % zu. Der vermutete Mechanismus ist eine Konkurrenz um den aktiven Transport oder Hemmung desselben in der aktiven renal-tubulären Sekretion. Vorsicht ist daher geboten, wenn Ofloxacin gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wird, die die renal-tubuläre Sekretion beeinflussen (z. B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid oder Methotrexat).

#### 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Tarivid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ofloxacin bei Schwangeren vor. Basierend auf begrenzten Erfahrungen beim Menschen, konnten Fluorchinolone im ersten Trimester der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Fehlbildungen oder andere Nebenwirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaft in Verbindung gebracht werden. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet, aber keine teratogenen Wirkungen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht.

##### Stillzeit

Ofloxacin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Aufgrund der möglichen Entwicklung einer Arthropathie oder anderer schwerwiegender Toxizitäten beim Säugling muss vor der Behandlung mit Ofloxacin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

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

Einige der Nebenwirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen und daher den Patienten in Situationen gefährden, in denen diese Fähigkeiten wichtig sind (z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen). Im Zusammenhang mit Alkohol gilt dies im verstärkten Maße. Die Patienten sollten daher ihre Reaktion auf die Behandlung beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Informationen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und umfangreichen Post-Marketing-Erfahrungen.

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektionen, Vermehrung resistenter Mikroorganismen (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie, Knochenmark- depression

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylak- tische/ana- phylaktoide Reak- tionen*, Angio- ödem*	anaphylak- tischer/ana- phylaktoider Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie		Hypoglykämie, bei Patienten, die mit Antidiabetika behandelt werden* (siehe Abschnitt 4.4) Hyperglykämie, Hypo- glykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen		Agitation, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	Psycho- tische Reaktionen (wie z. B. Halluzina- tionen), Angst- zustände, Verwirrt- heit, Alpträume, Depression		Psychotische Störungen und Depression mit Selbstgefährdung, einschließlich Suizidgedanken und Selbstmord- versuch* (siehe Abschnitt 4.4), Nervosität

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesien, Geschmacks- und Geruchsstörungen	zentrale Krampfanfälle*, sensorische oder sensorimotorische periphere Neuropathie*, extrapyramidale Symptome (z. B. Änderung des Muskeltonus) oder andere muskuläre Koordinationsstörungen (wie Gangunsicherheit, Zittern), siehe Abschnitt 4.4	Tremor, Dyskinesie, Verlust des Geschmackssinns, Ohnmacht
Augenerkrankungen		Irritation der Augen	Sehstörungen (wie verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, verändertes Farbsehen)		Uveitis
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		Vertigo		Hörstörungen (wie Tinnitus, Hörverlust)	Hörbeeinträchtigungen
Herzkrankungen			Tachykardie	Palpitationen	ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (hauptsächlich berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Gefäßkrankungen			Hypotension		

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Nasopharyngitis	Dyspnoe, Broncho- spasmus		allergische Pneumonitis, schwere Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltr akts		Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Entero- kolitis (manchmal hämor- rhagisch)	pseudo- membranöse Kolitis* (siehe Abschnitt 4.4)	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pankreatitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkran- kungen			Anstieg der Leber- enzyme (AST, ALT, LDH, Gamma-GT und/oder alkalische Phospha- tase) und/oder des Serum- bilirubin- spiegels	cholestatischer Ikterus	Hepatitis, evtl. schwerwiegend*, im Rahmen einer Ofloxacin- Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akuten Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes		Pruritus, Rash	Urtikaria, Hitze- wallungen, Schwitzen, pustulöser Ausschlag	Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensi- bilisierung* (mit z. B. sonnenbrand- ähnlichen Symptomen, Verfärbung oder Ablösung der Nägel)*, Arzneimittel- ausschlag, vaskuläre Purpura, Vaskulitis, die in Ausnahme- fällen zu Hautnekrose führen kann	Stevens-Johnson Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, Hautausschlag, Exfoliative Dermatitis
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- gewebserkran- kungen			Tendinitis	Arthralgie, Myalgie, Sehnenruptur (v. a. der Achillessehne; u. U. bis hin zum Sehnen- abriss); kann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsb- eginn auftreten und beidseitig sein (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse und/oder Myopathie, Muskelschwäche, Muskelzerrung, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Anstieg des Serum- Kreatinins	akutes Nieren- versagen	akute interstitielle Nephritis
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					Porphyrie- Attacken bei Patienten mit Porphyrie

<b>Systemorgan klassen</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis &lt; 1/10 )</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis &lt; 1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso rt					Fieber und allgemeine Körperschwäche, Schmerzen (Rücken, Brust, Extremitäten)

\* Post-Marketing-Erfahrungen

### **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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

### **4.9. Überdosierung**

Die wichtigsten nach einer Überdosierung zu erwartenden Symptome sind ZNS-Symptome wie Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls und gastrointestinale Reaktionen wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.

Nach der Markteinführung wurden zentralnervöse Effekte wie Verwirrtheit, Krampfanfälle, Halluzinationen und Tremor beobachtet.

Bei einer Überdosierung sollten symptomatische Maßnahmen ergriffen und – wegen des Risikos einer QT-Verlängerung – eine EKG-Überwachung veranlasst werden. Zum Schutz der Magenschleimhaut können Antazida verabreicht werden. Ofloxacin kann durch Hämodialyse teilweise aus dem Körper eliminiert werden; eine Peritonealdialyse oder CAPD ist diesbezüglich nicht wirksam. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Antibiotika zur systemischen Anwendung, Chinolone; 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.

### Pharmakodynamische Wirkung

Fluorchinolone haben eine konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität, mit einem mäßigen postantibiotischen Effekt. Für diese Klasse der Antibiotika hängt die Wirksamkeit im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) oder von dem Quotienten aus Serumspitzenspiegel (C<sub>max</sub>) und der MHK ab.

### Resistenzmechanismen

- Resistenz gegen Ofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin ausüben. 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 speziesspezifische 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 x 2 bis 400 mg x 2 und eine intravenöse Dosis von 200 mg x 2 bis 400 mg x 2.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

### Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Prävalenz der Resistenz der Nutzen des Wirkstoffes mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

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

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Acinetobacter pittii</i> §
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ° §
<i>Chlamydia trachomatis</i> ° §
<i>Mycoplasma hominis</i> ° §
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ° §
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ° §
<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) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> §
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> §
<i>Campylobacter jejuni</i> §
<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> §
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> §
<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

### Resorption

Oral verabreichtes Ofloxacin wird schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt ca. 2,5 bis 3 µg/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 - 7 Stunden und ist linear. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 Liter. Unter Mehrfachgabe steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulierungsfaktor ca. 1,5). Ofloxacin-Konzentrationen im Urin und an der Stelle der

Harnwegsinfektionen übertreffen die im Serum gemessenen um das 5 bis 100-fache. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 25 %. Ofloxacin wird zu weniger als 5 % biotransformiert.

#### Biotransformation

Ofloxacin wird nur in einem sehr geringen Ausmaß metabolisiert. Die beiden Hauptmetaboliten, die im Urin gefunden werden, sind N-desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-oxid.

#### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. 80–90 % der verabreichten Dosis wird unverändert im Urin gefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glukuronidierter Form gefunden.

Die Pharmakokinetik von Ofloxacin nach intravenöser Verabreichung ist jener nach oraler Gabe sehr ähnlich.

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei abnehmender Nierenfunktion vermindert sich die renale Elimination sowie die Clearance bzw. erhöhen sich die Eliminationshalbwertszeiten.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei tierexperimentellen Untersuchungen traten bei Hunden, in Abhängigkeit vom Alter und der Dosierung von Ofloxacin, degenerative Veränderungen der Gelenkknorpel auf.

Auch bei Ratten wurden Osteochondrose-ähnliche Knorpelveränderungen beobachtet. Affen tolerierten orale Tagesdosen von 90 mg/kg Körpergewicht Ofloxacin über 90 Tage bzw. 40 mg/kg Körpergewicht über 1 Jahr, wobei lediglich vereinzelt Diarrhoen auftraten.

In spezifischen Untersuchungen zeigte Ofloxacin keine oto- bzw. nephrotoxischen, teratogenen, genotoxischen oder kanzerogenen Effekte.

Zusammenfassend zeigen die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen. Die klinische Relevanz der Knorpelveränderungen ist nicht eindeutig geklärt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Carmellose, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talcum, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171).

### **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/Aluminiumblisterpackung mit 10 bzw. 20 Filmtabletten.

## **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

sanofi-aventis GmbH  
Leonard-Bernstein-Straße 10  
1220 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18215

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 1987  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. April 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2016

### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.