

Samenvatting van de Productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Tarivid 200 mg filmomhulde tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat ofloxacin 200 mg.

Hulpstof met bekend effect:

Tarivid 200 mg filmomhulde tabletten bevat lactose.

Tarivid 200 mg tabletten bevat 96,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Witte breekbare filmomhulde tabletten

4. Klinische gegevens

4.1. Therapeutische indicaties

De officiële richtlijnen betreffende het gepast gebruik van antibiotica moeten in acht genomen worden.

Tarivid Filmomhulde tabletten zijn aangewezen bij volwassenen voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties wanneer deze veroorzaakt zijn door kiemen die gevoelig zijn voor ofloxacin:

- Acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties
- Bacteriële prostatitis, epididymo-orchitis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Urethritis en cervicitis, met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken (PID, *pelvic inflammatory disease*), in combinatie met andere antibacteriële middelen

- Ontsteking in het kleine bekken (PID, pelvic inflammatory disease), met inbegrip van gevallen als gevolg van gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Longtuberculose door resistente mycobacteriën, in het bijzonder bij immunodeficiënte patiënten (secundair tuberculostaticum)
- Tuberculose, in combinatietherapie
- Chronische bacteriële sinusitis
- Chronische purulente otitis media
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Behandeling van bacteriële infecties bij neutropene patiënten
- Profylaxe van bacteriële infectie bij neutropene patiënten

In onderstaande indicaties mag Tarivid uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties:

- Urethritis
- Ongecompliceerde cystitis
- (Simpele) ongecompliceerde acute cystitis
- Acute cystitis bij vrouwen
- Simpele ongecompliceerde acute cystitis bij premenopauzale volwassen vrouwen
- Recidiverende cystitis bij vrouwen
- Acute ongecompliceerde infectie van de lagere urinewegen (simpele cystitis)
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis en van chronisch obstructief longlijden
- Acute exacerbatie van chronisch obstructief longlijden, met inbegrip van chronische bronchitis
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis
- Exacerbatie van chronisch obstructief longlijden
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Acute bacteriële rinosinusitis
- Acute sinusitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis
- Acute otitis media
- Infecties van botten en gewrichten
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- Infecties van het maag- darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De toe te dienen dosis Tarivid is afhankelijk van de lokalisatie en van de aard van de infectie.

De aanbevolen dosering bedraagt 400 mg/dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Indicatie	Dagelijks doseringsschema (naargelang de ernst)	Behandelingsduur (naargelang de ernst)
Gecompliceerde urineweginfectie	200 mg tweemaal daags (kan verhoogd worden tot 400 mg tweemaal daags)	7-21 dagen
Acute yelonefritis	200 mg tweemaal daags (kan verhoogd worden tot 400 mg tweemaal daags)	7-10 dagen (kan verlengd worden tot 14 dagen)
Acute prostatitis	200 mg tweemaal daags (kan verhoogd worden tot 400 mg tweemaal daags)	2-4 weken *
Chronische prostatitis		4-8 weken *
Epididymo-orchitis	200 mg tweemaal daags (kan verhoogd worden tot 400 mg tweemaal daags)	14 dagen
Inflammatoire aandoening van het kleine bekken	400 mg tweemaal daags	14 dagen
Ongecompliceerde cystitis	200 mg tweemaal daags of 400 mg eenmaal per dag	3 dagen 1 dag
Gecompliceerde cystitis	200 mg tweemaal daags	7-14 dagen
Urethritis niet veroorzaakt door gonococcen	300 mg tweemaal daags	7 dagen
Neisseria gonorrhoea Urethritis Zie rubriek 4.4	400 mg als enkelvoudige dosis	1 dag
Gastro-enteritis	200 mg tweemaal daags	
Abdominale infecties	200 mg tweemaal daags	
Chronische NKO- en luchtweginfecties	200 mg tweemaal daags	
Acute exacerbaties van chronisch obstructief	500 mg eenmaal daags	7 - 10 dagen
Mucoviscidose	400 mg eenmaal per dag (kan verhoogd worden tot 400 mg tweemaal daags)	

*Voor prostatitis mag een langere behandelingsduur overwogen worden na een nieuw zorgvuldig onderzoek van de patiënt.

Wijze van toediening:

Ofloxacinetabletten kunnen ook gebruikt worden om een behandelingsperiode af te ronden bij patiënten die verbetering vertoonden tijdens een initiële behandeling met intraveneuze ofloxacinetabletten.

De tabletten innemen, zonder kauwen, met een weinig vloeistof. Tarivid kan zowel op een nuchtere maag als tijdens de maaltijden worden genomen.

Dosering bij gestoorde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zal de startdosis 200 mg bedragen, gevolgd door de posologie zoals aangegeven in onderstaande tabel:

Creatinineklaring	Serumcreatinine	Posologie
50 - 20 mL/min.	1,5 - 5 mg / dL	100 - 200 mg/24 u
< 20 mL/min.	> 5 mg / dL	100 mg om de 24 u
hemodialyse en peritoneale dialyse		100 mg om de 24 u

Dosering bij gestoorde leverfunctie:

Bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie, zoals het geval is bij levercirrose met ascites, kan de eliminatie van ofloxacinetabletten verminderd zijn. Daarom zal in deze gevallen de maximale dagdosis niet meer dan 400 mg bedragen.

Dosering bij ouderen:

Leeftijd op zich vereist geen aanpassing van de dosering. Echter dient men bij bejaarde patiënten bijzondere aandacht te besteden aan de nierfunctie en de dosering overeenkomstig aan te passen (zie rubriek 4.4. QT-interval verlenging).

Therapie­duur:

De duur van de behandeling met Tarivid varieert van 7 tot 10 dagen, afhankelijk van de gevoeligheid van de kiem, de ernst van de infectie en de evolutie van het klinische beeld. Zoals met andere antibiotica wordt het aanbevolen de behandeling nog drie dagen na het verdwijnen van de symptomen verder te zetten.

De maximale dagdosis bedraagt 800 mg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tarivid mag ook niet gebruikt worden bij epilepsie of bij een neiging tot het ontwikkelen van epileptische aanvallen, ten gevolge van bestaande aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, zoals cerebrocraniaal trauma, ontsteking van het centraal zenuwstelsel of infarct.

Bij kinderen en bij jongeren in de groeifase, bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode mag Tarivid niet worden toegediend. Uit dierproeven is gebleken dat het risico op beschadiging van het kraakbeen in de gewrichten bij groeiende organismen niet volledig uitgesloten kan worden.

Tarivid mag niet voorgeschreven worden aan patiënten die een voorgeschiedenis van tendinopathie hebben, gerelateerd aan de toediening van fluorochinolonen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluoroquinolonen bevatten, moet het gebruik van ofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ofloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Ofloxacin is niet het eerste keuze geneesmiddel voor longontsteking veroorzaakt door pneumokokken

Methicillineresistente S. aureus (MRSA) zijn heel waarschijnlijk ook resistent tegen fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin. Daarom wordt ofloxacin niet aanbevolen voor de behandeling van bekende of vermoede MRSA-infecties tenzij laboratoriumresultaten hebben bevestigd dat het organisme gevoelig is voor ofloxacin (en gebruikelijk aanbevolen antibacteriële middelen voor de behandeling van MRSA-infecties als ongeschikt worden beschouwd).

Escherichia coli infectie

Resistentie tegen fluoroquinolonen van E. coli – de meest voorkomende ziektekiem bij urineweginfecties – verschild overheen de Europese Unie. Voorschrijvers wordt aangeraden om rekening te houden met de plaatselijke prevalentie van resistentie bij E. coli tegen fluoroquinolonen.

Neisseria gonorrhoeae infecties

Omwille van de verhoging van de resistentie van N. Gonorrhoeae, moet ofloxacin niet gebruikt worden als een empirische behandelingsoptie in geval van vermoeden van een gonococcale infectie (gonococcale infectie van de urethra, inflammatoire aandoening van het kleine bekken en epididymo-orchitis, tenzij de ziektekiem werd geïdentificeerd en bevestigd werd als gevoelig voor ofloxacin). Indien er geen klinische verbetering wordt bereikt na 3 dagen behandeling, moet de behandeling herbekeken worden.

Inflammatoire aandoening van het kleine bekken

In geval van inflammatoire aandoening van het kleine bekken, mag ofloxacin enkel overwogen worden in combinatie met een anaerobe dekking.

Gevallen van ernstige bulleuze huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse werden gemeld met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden aangeraden om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts voorafgaand aan verdere behandeling als er huid- en/of slijmvliesreacties optreden.

Na de eerste toediening werden overgevoeligheid en allergische reacties gemeld voor fluoroquinolonen. Anafylactische en anafylactoïde reacties kunnen uitgroeien tot een levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In deze gevallen moet ofloxacin worden stopgezet en moet een passende behandeling (bijv. behandeling voor shock) worden opgestart.

Clostridium difficile-geassocieerde ziekte

Diarree, vooral als die ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, tijdens of na de behandeling met ofloxacin (waaronder verscheidene weken na de behandeling), kan wijzen op pseudomembraneuze colitis (Clostridium difficile-geassocieerde diarree, CD AD). CD AD kan in ernst gaan van licht tot levensbedreigend, waarvan de ernstigste vorm pseudomembraneuze colitis is (zie rubriek 4.8). Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na behandeling met ofloxacin. Als pseudomembraneuze colitis wordt vermoed, moet ofloxacin onmiddellijk worden stopgezet.

Een geschikte specifieke antibioticakuur moet onmiddellijk worden opgestart (bijv. orale vancomycine, orale teicoplanine of metronidazol). Middelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Patiënten die vatbaar zijn voor convulsies

Quinolonen kunnen de convulsiedrempel verlagen en convulsies in de hand werken. Ofloxacin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en moet, net als andere quinolonen, met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die vatbaar zijn voor convulsies.

Dergelijke patiënten kunnen patiënten zijn met reeds bestaande letsels aan het centrale zenuwstelsel, die tegelijkertijd behandeld worden met fenbufen en gelijksoortige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of met geneesmiddelen die de drempel voor hersenconvulsies verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5: Interacties).

In geval van convulsies moet de behandeling met ofloxacin worden stopgezet.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Aangezien ofloxacin hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosis ervan worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2: Dosering en wijze van toediening).

Patiënten met een voorgeschiedenis van psychotische stoornis

Er werden psychotische reacties gemeld bij patiënten die fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin, kregen. In sommige gevallen zijn deze uitgegroeid tot zelfmoordgedachten of zichzelf in gevaar brengend gedrag waaronder zelfmoordpogingen, soms na één enkele dosis met ofloxacin (zie rubriek 4.8). Indien deze reacties bij een patiënt optreden, dient ofloxacin onmiddellijk te worden gestopt bij de eerste tekenen of symptomen van deze reacties, en moeten patiënten geadviseerd worden om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies. Alternatieve niet-fluoroquinolone antibacteriële behandeling moet worden overwogen en dienen gepaste maatregelen genomen te worden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ofloxacin bij psychotische patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Ofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, omdat er leverschade kan optreden. Er werden gevallen van fulminante hepatitis gemeld met fluoroquinolonen die kunnen leiden tot leverfalen (waaronder fatale gevallen). Patiënten moet worden aangeraden om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts als ze tekenen en symptomen van een leverziekte krijgen zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een pijnlijke buik (zie rubriek 4.8: Bijwerkingen).

Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Door een mogelijke toename van de coagulatietesten (PT/INR) en/of bloedingen bij patiënten die behandeld worden met fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin, in combinatie met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine) moeten deze parameters worden gecontroleerd wanneer deze geneesmiddelen op hetzelfde moment worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Myasthenia gravis

Fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin, blokkeren de neuromusculaire prikkeloverdracht en kunnen de spierzwakte bij patiënten met myasthenia gravis verergeren. Ernstige bijwerkingen na het op de markt brengen van het middel, waaronder overlijden en de behoefte aan ademhalingsondersteuning, werden geassocieerd met het

gebruik van fluoroquinolonen bij patiënten met myasthenia gravis. Ofloxacin wordt niet aanbevolen bij patiënten met een gekende voorgeschiedenis van myasthenia gravis

Preventie van fotosensibilisatie

Fotosensibilisatie met ofloxacin is gemeld (zie rubriek 4.8). Om fotosensibilisatie te voorkomen wordt aangeraden dat patiënten tijdens de behandeling en tot 48 uur na stopzetting ervan zich niet onnodig blootstellen aan fel zonlicht of kunstmatige uv-stralen (bijv. uv-lamp, solarium)

Superinfectie

Net zoals met andere antibiotica kan het gebruik van ofloxacin, vooral bij een langdurig gebruik, resulteren in een wildgroei van niet-gevoelige organismen. De toestand van de patiënt moet herhaaldelijk worden geëvalueerd. Als er tijdens de behandeling een secundaire infectie optreedt, moeten gepaste maatregelen worden getroffen.

Verlenging van het QT-interval

Er werden heel zelden gevallen gemeld van een verlenging van het QT-interval bij patiënten die fluoroquinolonen namen.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin, bij patiënten met gekende risicofactoren voor een verlenging van het QT-interval zoals bijvoorbeeld:

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die de QTc-interval verlengen. Daarom is bij deze populaties voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder ofloxacin.

Niet-gecorrigeerd verstoord evenwicht van de elektrolyten (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)

Aangeboren lang QT-syndroom

Hartziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).

(Zie rubriek 4.2 Ouderen en rubriek 4.5, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Dysglykemie

Zoals met alle quinolonen werden er verstoorde bloedsuikerspiegels, waaronder hypoglykemie en hyperglykemie, gemeld, doorgaans bij diabetici die gelijktijdig werden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijv. glibenclamide) of met insuline. Er werden gevallen van hypoglykemisch coma gemeld. Bij diabetici wordt aangeraden om de bloedsuikerspiegel goed te controleren (zie rubriek 4.8).

Behandeling met Tarivid moet onmiddellijk worden gestopt als een patiënt een stoornis in de bloed glucose meldt en men dient een alternatieve niet-fluoroquinolone antibacteriële behandeling te overwegen.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, vaker voorkomend bij ouderen, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dyesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Oogaandoeningen

Indien het zicht vermindert of enig effect op de ogen wordt waargenomen, dient een oogarts onmiddellijk geraadpleegd te worden.

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Patiënten met een latente of gediagnosticeerde glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie kunnen voorbestemd zijn voor hemolytische reacties als ze worden behandeld met quinolonen. Daarom moet, als ofloxacin bij deze patiënten wordt gebruikt, eventueel optreden van hemolyse gecontroleerd worden.

Invloed op laboratoriumtesten

Bij patiënten die met ofloxacin worden behandeld, kan de bepaling van opiaten in de urine vals-positieve resultaten geven. Het kan nodig zijn om positieve screenings op opiaten te bevestigen aan de hand van een specifiekere methode.

Bij patiënten die met ofloxacin behandeld worden kan de bepaling van porfyrienen in de urine vals positieve resultaten opleveren. Het kan nodig zijn om positieve porfyrintest door meer specifieke methoden te bevestigen.

Er werd een kruisresistentie met verschillende chinolonen aangetoond.

Bij patiënten met een anamnese van ernstige ongewenste effecten (zoals tendinitis en ongewenste effecten op het centrale zenuwstelsel, met name psychische reacties) met andere chinolonen is ook met Tarivid het risico op gelijkaardige reacties verhoogd.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluoroquinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en/of -dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefsel-aandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, , ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroïden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen. Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Tarivid tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen:
Tijdens een klinische studie werd geen enkele farmacokinetische interactie tussen Tarivid en theofylline gevonden. Niettemin kan een uitgesproken verlaging van de drempel voor het optreden van convulsies voorkomen bij gelijktijdige inname van chinolonen en theofylline, niet-steroïdale anti-inflammatoire - of andere geneesmiddelen die de drempel voor het optreden van convulsies kunnen verlagen.
Tarivid interfereert echter niet met het metabolisme van theofylline.
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen:
Zoals andere fluorochinolonen, dient ofloxacin met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die reeds met geneesmiddelen behandeld worden waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld klasse IA en klasse III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

- **Glibenclamide:**
Er werd een interactie met geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes beschreven. Patiënten die gelijktijdig met ofloxacin en glibenclamide behandeld worden, moeten nauwkeurig gevolgd worden omdat ofloxacin de serumconcentratie van glibenclamide lichtjes kan verhogen.
- **Probenecid, cimetidine, furosemide en methotrexaat:**
Probenecid verlaagde de klaring van ofloxacin met 24% en verhoogde de AUC met 16%. Het veronderstelde mechanisme is een competitie of inhibitie van actief transport ter hoogte van de renale tubulaire excretie. Voorzichtigheid moet worden geboden wanneer ofloxacin samen gebruikt wordt met andere geneesmiddelen die de renale tubulaire secretie beïnvloeden zoals probenecid, cimetidine, furosemide en methotrexaat. Vooral bij gebruik van hoge doses kan, wanneer chinolonen samen gebruikt worden met andere geneesmiddelen die een tubulaire eliminatie ondergaan, de excretie van beide geneesmiddelen verminderd zijn. Dit resulteert in verhoogde serumspiegels.
- **Vitamine K antagonisten:**
Verhoogde coagulatietesten (PT/INR) en/of bloedingen, welke ernstig kunnen zijn, werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ofloxacin en een vitamine K antagonist (bvb. warfarine). Daarom moeten coagulatietesten opgevolgd worden bij patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten (zie rubriek 4.4.). Het gelijktijdig gebruiken van deze twee producten kan het coumarine effect versterken.
- **Antacida, sucralaat, metaalkationen:**
Zoals met andere antibiotica kan ook de resorptie van Tarivid verminderen door gelijktijdig gebruik van antacida op basis van aluminiumhydroxide (met inbegrip van sucrafaat) en magnesiumhydroxide, aluminiumfosfaat, zink, ijzerpreparaten en didanosine tabletten (omdat ze een antacidum bevatten). Tarivid dient derhalve ± 2 uur vóór of na de inname van deze preparaten te worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Op basis van beperkte gegevens bij de mens werd het gebruik van fluoroquinolonen tijdens het eerste zwangerschapstrimester niet geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige misvormingen of andere bijwerkingen m.b.t. de pasgeborene. Dierproeven hebben beschadiging aan het gewrichtskraakbeen bij immature dieren aangetoond maar geen teratogene effecten. Daarom dient men ofloxacin niet te gebruiken bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Ofloxacin wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Gezien het risico voor artropathie en andere ernstige toxiciteit bij de pasgeborene, moet de

borstvoeding onderbroken worden tijdens de behandeling met ofloxacine. (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tarivid heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde ongewenste effecten (vb. duizeligheid/vertigo, slaperigheid, visuele stoornissen) kunnen het concentratie- en het reactievermogen nadelig beïnvloeden en betekenen dus een risico in situaties waarin deze vermogens van belang zijn, zoals bij actieve verkeersdeelname en bij het bedienen van machines. Alcoholgebruik kan dit effect nog versterken.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande informatie is afkomstig van gegevens van de klinische studies en van ruime postmarketing ervaring.

De volgende CIOMS definitie van de frequenties wordt gebruikt (waar van toepassing): zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\%$ en $< 10\%$), soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$), zelden ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), zeer zelden ($< 0,01\%$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

soms: schimmelinfecties en proliferatie van andere resistente micro-organismen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zeer zelden: anemie, hemolytische anemie, leucopenie, eosinofilie, trombocytopenie.

Niet bekend: agranulocytose, pancytopenie, beenmergfalen.

Immuunsysteemaandoeningen

zelden: anafylactische reacties**, anafylactoïde reacties**, angio-oedeem**

zeer zelden: anafylactische shock**, anafylactoïde shock**.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zelden: anorexia, hypoglycemisch coma

Niet bekend: hypoglycemie bij diabetici die behandeld worden met hypoglycemiërende middelen (zie rubriek 4.4), , hyperglycemie.

Psychische stoornissen*

soms: opgewondenheid, slaapstoornissen, slapeloosheid.

zelden: psychotische reacties (vb. hallucinaties), angst, verwardheid, nachtmerries, depressie, delirium

Niet bekend: zenuwachtigheid, psychotische aandoeningen en depressie vergezeld van gedrag waarbij de patiënt zijn eigen leven in gevaar kan brengen, inbegrepen suïcidale gedachten en zelfmoordpogingen (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen*

soms: duizeligheid, hoofdpijn.

zelden: slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, parosmie, geheugen vermindering.

zeer zelden: perifere sensorische neuropathie**, perifere sensorimotorischeneuropathie**,

convulsies**, extrapyramidale symptomen en andere stoornissen van spiercoördinatie.

niet bekend: beven, dyskinesie, ageusie, syncope, goedaardige intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri)

Oogaandoeningen*

soms: irritatie van de ogen.

zelden: gezichtsstoornissen.

niet bekend: uveïtis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

soms: vertigo.

zeer zelden: gehoorstoornissen zoals oorsuizen en gehoorverlies.

niet bekend: verminderd gehoor

Hartaandoeningen***

zelden: tachycardie

niet bekend: ventriculaire aritmieën, torsades de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), ECG QT verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Bloedvataandoeningen***

zelden: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

soms: hoest, nasofaryngitis.

zelden: dyspnoe, bronchospasme.

niet bekend: allergische longontsteking (pneumonitis), ernstige dyspnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen

soms: buikpijn, diarree, misselijkheid, braken.

zelden: enterocolitis die, in geïsoleerde gevallen, hemorragisch kan zijn.

Zeer zelden: pseudomembraneuze colitis**,

niet bekend: dyspepsie, flatulentie, constipatie, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

zelden: stijging van de leverenzymen (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT en/of alkalische fosfatasen) en/of het serumbilirubine.

zeer zelden: cholestatische icterus.

niet bekend: hepatitis, die ernstig** kan zijn, ernstig leverletsel, onder meer gevallen van acuut leverfalen, soms fataal, zijn gemeld met ofloxacine, voornamelijk bij patiënten met onderliggende leverziekten (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: huiduitslag, jeuk

zelden: urticaria, flush, hyperhidrosis, pustuleuze huiduitslag.

zeer zelden: erythema multiforme, toxische epidermische necrolyse, fotosensibilisatie reacties**, vasculaire purpura, vasculitis die uitzonderlijk tot huidnecrose kan leiden (over het algemeen zal een vasculitis zich manifesteren als petechiae, hemorrhagische bullae en puistjes met korsten en kan zelfs de inwendige organen treffen).

niet bekend: stomatitis, Stevens-Johnson syndroom; acute veralgemeende, pustuleuze

huiduitslag; geneesmiddelenuitslag, exfoliatieve dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

zelden: tendinitis

zeer zelden: artralgie, myalgie, peesruptuur (bijvoorbeeld van de Achillespees); zoals bij andere fluorochinolonen, kan dit ongewenste effect binnen de 48 uur na het begin van de behandeling optreden en kan het bilateraal zijn.

niet bekend: rhabdomyolyse en/of myopathie, spierzwakte, spierscheur, ligamentscheur, artritis.

Nier- en urinewegaandoeningen

zelden: stijging van het serumcreatinine.

zeer zelden: acuut nierfalen.

niet bekend: acute interstitiële nefritis.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

niet bekend: porfyriecrisis bij personen met deze ziekte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

niet bekend: asthenie, koorts, pijn (inclusief rugpijn, borstpijn en pijn ter hoogte van de extremiteiten).

*Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

** postmarketing ervaring

***Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling
Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou
Website: www.fagg.be – e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33)
383 656085/87 OF Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la
santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 24785592 –
[https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-
indesirables-medicaments.html](https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html)

4.9 Overdosering

De belangrijkste tekenen die verwacht kunnen worden na een acute overdosering zijn symptomen van het CZS zoals verwardheid, duizeligheid, verminderd bewustzijn en convulsies, verhogingen van het QT-interval, en maag-darmreacties zoals misselijkheid en slijmvlieserosies.

In postmarketingervaring zijn effecten van het CZS zoals verwardheid, convulsies, hallucinaties en tremor waargenomen.

Bij een overdosering moet een symptomatische behandeling worden opgestart en moet een ECG worden genomen omwille van de mogelijkheid op een verlenging van het QT-interval. Een deel van ofloxacin kan uit het lichaam worden verwijderd door hemodialyse. Een peritoneale dialyse en CAPD zijn niet doeltreffend bij het verwijderen van ofloxacin uit het lichaam. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: systemische antibacteriële middelen,
fluorochinolonen

ATC code: J01MA12

Tarivid bevat ofloxacin, een breedspectrum anti-infectiosum uit de groep van de fluorochinolonen. Ofloxacin werkt zowel op Gram-positieve als op Gram-negatieve kiemen.

Fluoroquinolonen hebben een concentratie-afhankelijke bactericide activiteit met een matig post-antibiotisch effect. Voor deze klasse van antibiotica is de verhouding tussen de AUC en de MIC of tussen de Cmax en de MIC voorspellend voor het klinische succes.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor een geselecteerde soort. Loos informatie betreffende de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert gevraagd worden wanneer de lokale prevalentie van de resistentie van die aard is dat het nut van het product ten minste in enkele types van infecties twijfelachtig is.

Resistentie tegen ofloxacin wordt verworven doorheen een stapsgewijs proces ter hoogte van de targetplaats via mutaties in beide types II topoisomerasen, DNA-gyrase en topoisomerase IV. Andere resistentiemechanismen zoals doorlaatbaarheidsbarrières (vaak voorkomend bij *Pseudomonas aeruginosa*) en efflux mechanismen, kunnen ook de gevoeligheid voor ofloxacin beïnvloeden.

Bacteriologische activiteit

De volgende pathogenen kunnen als gevoelig beschouwd worden (MIC¹ ≤ 2 µg/mL):

- *Staphylococcus aureus* methi-S,
- *Staphylococcus epidermidis*,
- *Neisseria gonorrhoeae*,
- *Neisseria meningitidis*,
- *Haemophilus influenzae*,
- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella*,
- *Enterobacter*, *Citrobacter*,
- *Proteus* (indol negatief en positief),
- *Salmonella*, *Shigella*,
- *Yersinia enterocolitica*,
- *Campylobacter jejuni*,
- *Vibrio cholerae*,
- *Vibrio parahaemolyticus*,
- *Hafnia* spp.,
- *Aeromonas* spp.,
- *Plesiomonas* spp.,
- Chlamydiae,
- *Legionella pneumophila*.

Matig gevoelige kiemen (MIC tussen 2 en 4 µg/mL) zijn:

- *Serratia marcescens*,
- *Enterococcus faecium*,
- *Clostridium tetani*,
- Enterococci,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,

¹ minimale inhiberende concentratie

- *Acinetobacter*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,
- *Streptococcus viridans*,
- *Mycoplasma hominis*,
- *Mycobacterium tuberculosis*,
- *Mycobacterium fortuitum*.

Kunnen als resistent beschouwd worden (MIC \geq 4 $\mu\text{g/mL}$):

- *Fusobacterium spp.*,
- *Eubacterium spp.*,
- Peptokokken,
- Peptostreptokokken,
- *Treponema pallidum*,
- *Clostridium difficile*,
- *Nocardia asteroides*,
- *Bacteroides spp.*,
- *Ureaplasma urealyticum*.

Bij urineweginfecties kan een MIC \leq 16 $\mu\text{g/mL}$ nog aanzien worden als gevoelig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ofloxacin wordt na orale toediening snel en niet dosis-afhankelijk geresorbeerd.

Distributie

De maximale serumconcentratie na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg, bereikt een gemiddelde van 2,5 tot 3 $\mu\text{g/mL}$ na één uur.

De serumconcentraties blijven gedurende 12 - 24 uur boven de MIC van de meeste, voor ofloxacin gevoelige kiemen (zie bovenstaande lijst).

Ofloxacin heeft een hoge weefselpenetratie. Daardoor worden reeds na een éénmalige toediening weefselspiegels bereikt die bijna gelijk of zelfs hoger zijn dan de serumspiegels. Het schijbaar distributievolume bedraagt 120 L.

Ofloxacin bindt zich voor ongeveer 25% aan serumeiwitten.

Dosis	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) - p.o.	T_{\max} (u) - p.o.
100 mg	1,0 - 1,3	0,5 - 1,6
200 mg	2,6	0,8 - 1,0
300 mg	3,4 - 3,8	0,8 - 1,2
400 mg	3,5 - 5,3	1,1 - 1,4

Tijdens een studie werden, na orale inname van een éénmalige dosis van 200 mg en 400 mg ofloxacin, volgende gemiddelde plasmaconcentraties waargenomen:

Dosis	Gemiddelde plasmaconcentraties ($\mu\text{g/mL}$)
-------	---

	1 u	2 u	4 u	8 u	12 u	24 u
200 mg	2,27	1,44	1,06	0,64	0,42	0,12
400 mg	4,50	3,24	2,35	1,45	0,96	0,30

Na een meervoudige dosering, wordt de serumconcentratie niet significant verhoogd (ongeveer x 1,5). Ofloxacin concentraties in de urine en ter hoogte van de plaats van de urineweginfecties overtreffen deze gemeten in het serum met een factor van 5 tot 100.

Biotransformatie

De serumeliminatie-halfwaardetijd bedraagt 6 tot 7 uur en is lineair.

Eliminatie

De excretie van ofloxacin geschiedt vrijwel uitsluitend via de urine en wel in onveranderde vorm (minder dan 5% worden in de vorm van metabolieten teruggevonden).

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: carmellose – hydroxypropylcellulose – lactose monohydraat – magnesiumstearaat – maïszetmeel.

Omhuilsel: hypromellose – macrogol 8000 – talc – titaniumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10 x 1 filmomhulde tabletten in PVC/Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De tabletten kunnen in twee gebroken worden indien het nodig is om de dosis aan te passen in geval van nierinsufficiëntie.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02 / 710 54 00

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

BE138607

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning

A. Datum van eerste vergunning:

12 augustus 1987

B. Datum van verlenging van de vergunning: 12 mei 2003

10. Datum van herziening/goedkeuring van de tekst

Datum van goedkeuring : 01/2021