



EUROPÄISCHE KOMMISSION

Brüssel, den 31.7.2012  
K(2012)5618 endg.

**DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION**

**vom 31.7.2012**

**über die Zulassung der Humanarzneimittel „Tavanic und zugehörige Bezeichnungen“  
mit dem Wirkstoff „Levofloxacin“ gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG des  
Europäischen Parlaments und des Rates**

(Text von Bedeutung für den EWR)

## DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 31.7.2012

### **über die Zulassung der Humanarzneimittel „Tavanic und zugehörige Bezeichnungen“ mit dem Wirkstoff „Levofloxacin“ gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates**

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION -

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel<sup>1</sup>, insbesondere auf Artikel 34 Absatz 1,

gestützt auf die Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die am 24. Mai 2012 vom Ausschuss für Humanarzneimittel abgegeben wurde,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die von den Mitgliedstaaten zugelassenen Humanarzneimittel müssen den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG genügen.
- (2) Nach der Einreichung von mehreren Anträgen gemäß Richtlinie 2001/83/EG auf Zulassung von "Tavanic und zugehörige Bezeichnungen" haben die Mitgliedstaaten abweichende Entscheidungen bezüglich der Zulassung dieser Arzneimittel getroffen. Am 21. Oktober 2010 wurde der Ausschuss für Humanarzneimittel gemäß Artikel 30 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG von der Europäischen Kommission mit dieser Frage befasst.
- (3) Die wissenschaftliche Beurteilung durch den Ausschuss, deren Schlussfolgerungen in Anhang II dieses Beschlusses aufgeführt sind, hat ergeben, dass die unterschiedlichen Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Zulassung der genannten Arzneimittel harmonisiert werden sollten.
- (4) Die in diesem Beschluss vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel -

HAT FOLGENDEN BESCHLUSS ERLASSEN:

#### *Artikel 1*

Die betroffenen Mitgliedstaaten ändern die nationalen Zulassungen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel auf der Grundlage der in Anhang II dargelegten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen.

---

<sup>1</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

Auf Grundlage der in Anhang II dieses Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen ändern die betreffenden Mitgliedstaaten die einzelstaatlichen Zulassungen für Arzneimittel, die "Levofloxacin" enthalten und nicht in Anhang I aufgeführt sind, im Einklang mit Anhang III.

*Artikel 2*

Die nationalen Zulassungen nach Artikel 1 beruhen auf der Zusammenfassung der Produktmerkmale, der Etikettierung und der Packungsbeilage in Anhang III.

*Artikel 3*

Dieser Beschluss ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 31.7.2012.

*Für die Kommission  
Paola TESTORI COGGI  
Generaldirektor*

## **Anhang I**

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen, Stärken, Arten der  
Anwendung der Arzneimittel,  
der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den  
Mitgliedstaaten**

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Österreich	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Vienna	Tavanic Infusionsflasche	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Belgien	Sanofi-aventis Belgien Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 250 mg filmomhulde tabletten	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 500 mg filmomhulde tabletten	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 5 mg/ml oplossing voor infusie	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Bulgarien	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgarien, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgarien, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgarien, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Zypern	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 - Nicosia, Zypern	Tavanic	250mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Zypern	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Zypern	Tavanic	500mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Zypern	Tavanic	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Tschechien	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Tschechien	Tavanic i.v.	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenous use
Estland	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estland	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estland	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estland	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finnland	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finnland	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finnland	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TAVANIC 250 mg comprimé pelliculé sécable	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TAVANIC 500 mg comprimé pelliculé sécable	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TAVANIC5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenous use
Deutschland	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Griechenland	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR-Griechenland	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Griechenland	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR-Griechenland	Tavanic	500mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR-Griechenland	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Ungarn	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Ungarn	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Ungarn	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Ungarn	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung



<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Italien	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italien	TAVANIC	250mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italien	TAVANIC	500mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Italien	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Italien	TAVANIC	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Litauen	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Litauen	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Litauen	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Litauen	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 250 mg comprimés pelliculés	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 500 mg comprimés pelliculés	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Belgien	Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirota, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 250mg film coated tablets	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 500mg film coated tablets	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Niederlande	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Niederlande	Tavanic 250	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Niederlande	Tavanic 500	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Niederlande	Tavanic IV	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Polen	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic 250	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Polen	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic 500	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Deutschland	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Slowakei	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slowakei	Tavanic 500mg	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Slowakei	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slowakei	Tavanic i.v. 500mg	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Slowenien	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slowenien	Tavanic 250 mg filmsko obložene tablete	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slowenien	Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Slowenien	Tavanic 5mg/ml raztopina za infundiranje	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Spanien	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Spanien	Tavanic 500 mg comprimidos recubiertos con película	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Spanien	Tavanic 5 mg/ml solución para perfusión	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung
Schweden	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Schweden	Tavanic	250 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Schweden	Tavanic	500 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Schweden	Tavanic	5 mg/ml	Infusionslösung	Intravenous use

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Vereinigtes Königreich	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Vereinigtes Königreich  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Vereinigtes Königreich)	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Vereinigtes Königreich  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Vereinigtes Königreich)	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<b>Mitgliedstaat EU/EWR</b>	<b>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Name</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Vereinigtes Königreich	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Vereinigtes Königreich  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Vereinigtes Königreich)	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Infusionslösung	Intravenöse Anwendung

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

# Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

## Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Tavanic (Levofloxacin) ist ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone und ist das S(-) Enantiomer des racemischen Arzneimittelwirkstoffs Ofloxacin. Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum hemmt Levofloxacin durch Einwirkung auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV die DNS-Synthese.

Levofloxacin besitzt ein breites antibakterielles Wirkspektrum *in vitro*, das grampositive Organismen, wie *Streptococcus pneumoniae* ungeachtet dessen Resistenz-Phänotyps, Methicillinempfindliche *Staphylococcus aureus* und *Streptococci spp.*, anspruchsvolle gramnegative Bakterien, wie *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Enterobacteriaceae*, wie *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* und für atypische Infektionen verantwortliche Organismen, wie *Legionella*, *Mycoplasma* und *Chlamydophila*, umfasst. Levofloxacin ist daher gegen eine vielfältige Reihe gewöhnlicher Krankheitserreger wirksam, die Sinusitis, akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB), ambulant erworbene Pneumonie (CAP), Infektionen des Urogenitaltrakts (UTI) und Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI) verursachen können.

Levofloxacin ist gegenwärtig bei Erwachsenen für die Behandlung von Atemwegsinfektionen (RTI), SSTI, komplizierte und unkomplizierte UTI und chronische bakterielle Prostatitis (CBP) angezeigt. Darüber hinaus ist Levofloxacin auch für einige atypische Anwendungsgebiete indiziert, darunter Urosepsis, gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen, kurative Behandlung von Milzbrand und nosokomiale Pneumonie (HAP). Im Rahmen dieses Harmonisierungsverfahrens beanspruchte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Indikationen für RTI (eingeschränkt), SSTI, komplizierte und unkomplizierte UTI, chronische bakterielle Prostatitis und die Behandlung von Milzbrand.

Weltweit wurde Levofloxacin erstmals 1993 in Japan zugelassen, gefolgt von den Vereinigten Staaten 1996. In der EU wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Levofloxacin erstmals im Vereinigten Königreich (UK) 1997 erteilt und anschließend über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von elf weiteren Mitgliedstaaten: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Italien, Irland, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Portugal und Spanien, mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat. Tavanic ist darüber hinaus in dreizehn anderen Mitgliedstaaten über nationale Verfahren zugelassen: Bulgarien, Estland, Frankreich, Griechenland, Litauen, Malta, Polen, Schweden, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn und Zypern.

Tavanic ist als Filmtablette (250 mg und 500 mg) und als Infusionslösung (5 mg/ml in Darreichungsformen von 250 mg/50 ml und 500 mg/100 ml) erhältlich. In einigen Mitgliedstaaten wurde es als 750 mg starke Filmtablette und als Infusionslösung 750 mg/150 ml zugelassen. Diese Stärke und Darreichungsform wurde mit dem Anwendungsgebiet HAP verbunden, das der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen dieses Harmonisierungsverfahrens nicht beanspruchte. Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens zog der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Genehmigung für das Inverkehrbringen der 750 mg-Filmtabletten freiwillig zurück und änderte die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Infusionslösungen, um die 150 ml-Darreichungsform zu entfernen. Daher umfasst das Ergebnis dieses Befassungsverfahrens keine Bewertung von Levofloxacin 750 mg.

Aufgrund der Kombination von Genehmigungen, die über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden und Genehmigungen, die auf nationaler Ebene erteilt wurden, ließen sich einige abweichende Angaben in den Produktinformationen zu Tavanic feststellen. Tavanic wurde daher gemäß Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG in das von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel erstellte Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Produktinformationen vorgesehen ist. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen von Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung des oben genannten Arzneimittels (und der zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission den CHMP/das EMA-Sekretariat über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der geänderten Fassung der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten Produktinformationen zu beheben und so die divergierenden Produktinformationen in der Europäischen Union zu harmonisieren.



Bei der Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden alle relevanten therapeutischen und regulatorischen Leitlinien der EU berücksichtigt. In dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Vorschlag wurden die neuesten wissenschaftlichen Informationen einschließlich der grundlegenden Sicherheitsinformationen (Core Safety Information) (Harmonisierung der Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Sicherheit: 4.3 bis 4.9), die im April 2011 als Ergebnis des PSUR Worksharing-Verfahrens vereinbart wurden, neueste Sicherheitsprüfungen von Fluorchinolonen sowie neue weltweit ermittelte Daten zur Sicherheit von Fluorchinolonen berücksichtigt.

Nachfolgend sind die Hauptpunkte zusammengefasst, über die für die Harmonisierung der einzelnen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels diskutiert wurde.

## **Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete**

### ***Atemwegsinfektionen (RTI)***

Levofloxacin ist für die drei häufigsten RTI-Indikationen zugelassen: akute bakterielle Sinusitis (ABS), akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB) und ambulant erworbene Pneumonie (CAP). Die in diesen Indikationen bedeutendsten Erreger sind *S. pneumoniae* und *H. influenzae* und im Fall der CAP zusätzlich auch intrazelluläre/atypische Bakterien. Die nosokomiale Pneumonie (HAP) ist ebenfalls eine RTI, für die Levofloxacin in zwei Mitgliedstaaten zugelassen wurde und deren Aufrechterhaltung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht fortsetzt, wie dies nachfolgend zusammengefasst ist.

### ***Akute bakterielle Sinusitis (ABS)***

Diese Indikation ist für Levofloxacin-Tabletten mit Ausnahme von einem in allen der oben angeführten Mitgliedstaaten über nationale Verfahren oder Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen.

In allen über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels ist in dem Abschnitt Anwendungsgebiete „akute bakterielle Sinusitis“ angeführt und auch spezifiziert „(angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert)“. Drei zentrale Studien untermauerten diese Indikation, die seit 1997 in der EU zugelassen ist. Die Haupteinwände, die die Genehmigung dieser Indikation in einem Mitgliedstaat verhinderten, bezogen sich auf die Röntgenkriterien zur Bestätigung der klinischen Diagnose von Sinusitis, die in einer der Studien nicht eindeutig festgelegt waren.

Seitdem sind vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen fünf Zusatzstudien durchgeführt worden. In der klinischen Praxis sind die am häufigsten gegen Sinusitis verschriebenen Antibiotika Betalaktame (Amoxicillin, mit oder ohne Clavulansäure, orale Cephalosporine der zweiten und dritten Generation), Makrolide und gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone. Allerdings haben die Makrolide aufgrund der erhöhten Resistenz von *S. pneumoniae* in vielen Ländern drastisch an Bedeutung verloren. In aktuellen Behandlungsleitlinien werden bei schwerer ABS oder in Fällen, in denen eine vorangegangene Behandlung erfolglos war oder bei Infektionen, an denen resistente Pneumokokken beteiligt sind, gewöhnlich gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone empfohlen.

Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gültigen Behandlungsleitlinien und des derzeitigen Wortlauts der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Fluorchinolon-Arzneimittel bezüglich dieser Indikation schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachstehenden eingeschränkten Wortlaut vor:

*Akute bakterielle Sinusitis (angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert) in schweren Fällen, in denen ein Risiko für Komplikationen besteht (wie Sinusitis frontalis, Sinusitis sphenoidalis, Sinusitis ethmoidalis oder Pansinusitis), im Fall einer bekannten oder vermuteten Bakterienresistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Antiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder lokalen Resistenzdaten) oder falls eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.*

Generell muss berücksichtigt werden, dass ABS gewöhnlich eine nicht schwere Infektion ist, die mit hohen Spontanheilungsraten (90 %) assoziiert ist. Aufgrund der hohen Spontanheilungsraten bei dieser Infektionsart werden die Daten, die eine Überlegenheit gegenüber Placebo oder Vergleichspräparaten bei schwereren ABS zeigen, ausschließlich in Fällen, in denen Betalaktame,

Doxycycline oder Makrolide aus irgendeinem Grund nicht angewendet werden können oder keinen Erfolg zeigten, als eine Grundvoraussetzung dafür betrachtet, dass die umfangreichen Risiken überwogen werden und der Nutzen und die Risiken ausgeglichen werden. Mit den oben erwähnten Studien lässt sich das Problem nicht bewältigen, da keine placebokontrollierten Studien durchgeführt wurden. Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass in einer placebokontrollierten Studie für ein anderes Fluorchinolon-Antibiotikum im Hinblick auf das klinische Ansprechen keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte.

Auf der Grundlage der Wirksamkeitsdaten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für ABS vorgelegt wurden, der Erwägungen zur Pharmakinetik/Pharmakodynamik und des umfangreichen Risikoprofils von Levofloxacin wurde die Übereinstimmung des Wortlauts für die Indikation ABS mit dem für die anderen Fluorchinolon-Antibiotika akzeptierten Wortlaut vereinbart.

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte zu, dass die Tavanic Filmtabletten für die Behandlung von ABS bei Erwachsenen nur angezeigt sind, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.*

### **Akute Exazerbation chronischer Bronchitis (AECB)**

Diese Indikation wurde für Levofloxacin-Tabletten in allen oben erwähnten Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene oder über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen. Es liegen drei zentrale Studien vor, die diese Indikation stützen. Es standen auch neun Zusatzstudien (und eine erneute Analyse der Daten aus den Zulassungsstudien) zur Verfügung. Levofloxacin wurde in umfangreichen kontrollierten AECB-Studien mit einem wirksamen Vergleichspräparat untersucht, jedoch wurde keine placebokontrollierte Studie durchgeführt. Obwohl Levofloxacin für die Behandlung von AECB nicht als Arzneimittel der Wahl gilt, wird es bei häufig auftretenden Exazerbationen und bei schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) als eine der möglichen therapeutischen Alternativen empfohlen. Betalaktame, Makrolide und Fluorchinolone sind die Antibiotika, die für die Behandlung von AECB überwiegend eingesetzt werden. Da Fluorchinolone sowohl gramnegative Organismen als auch die häufiger auftretenden *H. influenzae* und *S. pneumoniae* abdecken, sind sie insbesondere in schweren Fällen nützlich.

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (ERS, 2005) wird Levofloxacin als ein alternatives Antibiotikum sowohl für die stationäre als auch ambulante Behandlung von AECB ohne Risikofaktoren für *P. aeruginosa* vorgeschlagen. In diesem Fall ist „alternativ“ definiert als: anzuwenden im Fall einer Überempfindlichkeit gegenüber einem bevorzugten Arzneimittel oder einer weit verbreiteten Prävalenz von klinisch relevanter Resistenz in der unter Behandlung stehenden Patientengruppe.

Die Europäische Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) befürwortet die „Leitlinie für die Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bei Erwachsenen“, in der Chinolone als Zweitlinienbehandlung im Fall einer klinisch relevanten Resistenz von Pneumokokken gegenüber Amoxicillin und Tetracyclinen oder einer bedeutenden Unverträglichkeit festgelegt sind.

Auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten und unter Berücksichtigung der gültigen Behandlungsleitlinien und des derzeitigen Wortlauts der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Fluorchinolon-Arzneimittel bezüglich dieser Indikation schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachstehenden eingeschränkten Wortlaut vor:

*Akute bakterielle Exazerbationen chronischer Bronchitis (angemessen gemäß nationalen und/oder lokalen Leitlinien für die Behandlung von Atemwegsinfektionen diagnostiziert) bei Patienten mit schwerer zugrundeliegender COPD und/oder anderen Risikofaktoren oder im Fall einer bekannten oder vermuteten bakteriellen Resistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Aniiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder regionalen Resistenzdaten) oder falls eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.*

Man ist der Ansicht, dass der vorgeschlagene harmonisierte Wortlaut für die Indikation die europaweit aktuellen Behandlungsempfehlungen besser widerspiegelt. Unter Berücksichtigung, dass AECB eine weniger schwere Infektion mit einer hohen Resolutionsrate sein kann, bei der Bakterien in nur 50 % aller Exazerbationen nachweisbar sind, und um die aktuellen Behandlungsleitlinien besser widerzuspiegeln, stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dem nachfolgenden Wortlaut für eine Harmonisierung in der EU zu:

*Tavanic Filmtabletten sind für die Behandlung von AECB bei Erwachsenen nur angezeigt, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.*

### **Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)**

Diese Indikation wurde auf der Grundlage von vier zentralen Studien in allen Mitgliedstaaten zugelassen. Die Indikation CAP ist sowohl für Levofloxacin-Tabletten als auch für die intravenöse Formulierung von Levofloxacin zugelassen. Seit Genehmigung dieser Indikation in der EU sind 22 Zusatzstudien zur Verfügung gestellt worden, darunter 4 neuere Studien, in denen Levofloxacin als Vergleichspräparat versus Tigecyclin (2 Studien), Docycyclin (eine Studie) und Nemonoxacin (eine Studie) eingesetzt wurde. Insgesamt zeigte sich Levofloxacin zumindest ebenso wirksam wie andere, als Erstlinienbehandlungsoptionen empfohlene Behandlungen, wie beispielsweise intravenöses Ceftriaxon und/oder orales Cefuroxim Axetil plus Makrolide und Amoxicillin/Clavulansäure.

Eine Antibiotika-Therapie, die typische Organismen mit oder ohne atypische Organismen abdeckt, ist angezeigt und wird gewöhnlich empirisch eingeleitet. Eine Antibiotika-Therapie kann abhängig von Kulturergebnissen und klinischem Ansprechen im Nachhinein verändert werden. Patienten mit CAP in mäßigem bis schwerem Krankheitszustand werden gewöhnlich stationär behandelt. Betalaktame, Makrolide und gegen Pneumokokken wirksame Fluorchinolone sind die Antibiotika, die für die Behandlung von CAP überwiegend eingesetzt werden, je nach Patientenrisiko und Schwere als Einzeltherapie oder kombiniert.

Die Leitlinien für CAP sind komplizierter als die für andere Infektionen der Atemwege, da sie mehrere Kriterien, wie Alter und/oder Begleiterkrankungen, Schwere der Krankheit und Behandlung innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses berücksichtigen. In den Europäischen Leitlinien wird Levofloxacin als ein alternatives Antibiotikum empfohlen, wobei die Möglichkeit eingeräumt wird, es in Ländern mit einem hohen Vorkommen von klinisch relevanter Resistenz gegenüber den Arzneimitteln der Erstlinienbehandlung als Erstlinien-Mittel einzusetzen.

Um die Bedeutung von Levofloxacin für diese Indikation präziser zu beschreiben schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich folgenden harmonisierten Wortlaut für die Tabletten und die intravenöse Lösung vor:

*Ambulant erworbene Pneumonie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Patienten, für die ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist, oder im Fall einer bekannten oder vermuteten bakteriellen Resistenz gegenüber gewöhnlich angewendeten Gruppen von Antiinfektiva (gemäß der Patientenanamnese oder nationalen und/oder regionalen Resistenzdaten) oder wenn eine vorangegangene antiinfektiöse Behandlung erfolglos war.*

Dieser Vorschlag für eine eingeschränkte Indikation steht im Einklang mit den aktuellen EU-Behandlungsleitlinien, Fluorchinolone nicht allgemein als Erstlinienbehandlungsoption zu empfehlen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte zu, dass der harmonisierte Wortlaut für Levofloxacin auch mit dem Wortlaut für andere Fluorchinolone übereinstimmen sollte. Daher wurde vereinbart, in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sowohl der Tabletten als auch der intravenösen Darreichungsform zu erwähnen, dass Tavanic für die Behandlung von CAP bei Erwachsenen nur angezeigt ist, wenn die Anwendung von Antibiotika, die gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als unangemessen erachtet wird.

### **Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI)**

Diese Indikation wurde mit Ausnahme von einem in allen Mitgliedstaaten sowohl für die Tabletten als auch die intravenöse Formulierung zugelassen. In einem Mitgliedstaat wurde diese Indikation aufgrund der Tatsache, dass in den zentralen Studien (fünf Studien) kein konventionelles Vergleichspräparat eingesetzt wurde, und in Anbetracht dessen, dass für unkomplizierte SSTI die Anwendung von Fluorchinolonen als unangemessen erachtet wird und die Ergebnisse bei komplizierten SSTI nicht eindeutig zugunsten Levofloxacin ausfielen, nicht zugelassen.

Es sei angemerkt, dass Fluorchinolone einschließlich Levofloxacin nicht als Referenzbehandlung bei Staphylokokken und Streptokokken anerkannt sind. Der Maßstab für die Behandlung gegen diese Erreger (mit Ausnahme von MRSA - Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*) bleibt nach wie vor Penicillin. Allerdings sind die meisten MRSA-Isolate gegenüber Levofloxacin resistent. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen und dass in der begrenzten Anzahl von verfügbaren Leitlinien

derzeit Fluorchinolone ausschließlich für spezifische und komplizierte Leiden, wie polymikrobielle Infektionen, an denen gramnegative Organismen beteiligt sind, empfohlen werden, stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einer Änderung des anfänglichen Vorschlags („*Infektionen der Haut und Weichteile, wenn gewöhnlich empfohlene Antibiotika für die Behandlung dieser Infektion als unangemessen erachtet werden*“) zu, um die derzeitige Praxis zu berücksichtigen, nach der Levofloxacin bei komplizierten SSTI nur dann als Alternative (d. h. als Zweitlinienbehandlung) angezeigt sein sollte, wenn empfohlene Antibiotika für die Behandlung dieser Infektion als unangemessen erachtet werden.

Darüber hinaus wird in dem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Warnhinweise jetzt die Co-Resistenz von MRSA gegenüber Fluorchinolonen einschließlich Levofloxacin erwähnt.

## **Infektionen des Urogenitaltrakts (UTI)**

### ***Komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (cUTI) einschließlich Pyelonephritis (PN)***

Die Indikation komplizierte UTI (cUTI) einschließlich Pyelonephritis (PN) wurde in allen EU-Mitgliedstaaten eingereicht und genehmigt, außer in einem EU-Mitgliedstaat, in dem nur die Indikation *akute Pyelonephritis* (APN) zugelassen wurde.

Auf der Grundlage der Überprüfung aller derzeit verfügbaren Daten schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, den Wortlaut bezüglich der Empfehlung von Levofloxacin-Tabletten und intravenöse Lösung bei PN und komplizierten Infektionen des Urogenitaltrakts unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlung über die angemessene Anwendung von Antibiotika zu harmonisieren. Des Weiteren wurde vereinbart, die europäischen Leitlinien zu berücksichtigen, nach denen Chinolone nur dann als Erstlinienbehandlung empfohlen werden, wenn die Resistenzrate für E. coli (verantwortlich für 70-80 % aller durch gramnegative Organismen verursachten UTI) unter 10 % liegt. Deshalb ist ein spezieller Warnhinweis bezüglich des Resistenzmusters von E. coli gegenüber Fluorchinolonen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten.

### ***Unkomplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (uUTI)***

Die Indikation unkomplizierte UTI wurde mit Ausnahme von drei Mitgliedstaaten in allen Mitgliedstaaten für Levofloxacin 250 mg Tabletten zugelassen. Die zentrale Studie war die Studie LOFBO-UTI-060: Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Levofloxacin mit der von Floxin (ofloxacin) bei der Behandlung unkomplizierter Infektionen des Urogenitaltraktes bei Frauen verglichen wurde.

Diese Studie umfasste nur Patientinnen mit akuter Zystitis und keine Patientinnen mit unkomplizierter Pyelonephritis, obwohl diese in der Klassifikation der „unkomplizierten UTI“ inbegriffen sein könnten. Da uUTI als ein Auftreten von Episoden akuter Zystitis und akuter Pyelonephritis definiert ist, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, diese Indikation für „unkomplizierte Zystitis“ zu harmonisieren, um die von der Studie umfassten Patientengruppe besser widerzuspiegeln. Es wurde ein Querverweis auf die Abschnitte über die Warnhinweise bezüglich der Resistenzmuster vereinbart.

### ***Chronische bakterielle Prostatitis***

Chronische bakterielle Prostatitis (oder „Prostatitis“) ist eine in allen mit Ausnahme von zwei Mitgliedstaaten zugelassene Indikation für Levofloxacin. Die zentrale Studie war CAPSS-101, eine große Zulassungsstudie, die bei ausreichend nachgewiesener chronischer bakterieller Prostatitis die Gleichwertigkeit von Levofloxacin gegenüber Ciprofloxacin aufzeigte, wobei diese Daten seitdem von zwei veröffentlichten Studien ergänzt wurden.

Die Indikation ist sowohl für Levofloxacin-Tabletten als auch für die intravenöse Formulierung von Levofloxacin zugelassen. Für die Indikation Prostatitis in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde folgender harmonisierter Wortlaut vereinbart: „Chronische bakterielle Prostatitis“.

## **Lungenmilzbrand**

Diese Indikation ist für die Tabletten (für die postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung von Milzbrand) und die intravenöse Lösung (für die kurative Behandlung) in nur einem Mitgliedstaat seit 2001 gemäß nationalen Empfehlungen zugelassen. Der Inhaber der Genehmigung

für das Inverkehrbringen legte alle zu dieser Indikation verfügbaren Daten, nämlich *in vitro*-Daten, nicht klinische Daten, pharmakokinetische Daten sowie von den US-Zentren für Kontrolle und Prävention von Krankheiten (CDC) veröffentlichte Daten, vor und schlug eine harmonisierte Indikation vor. Da Milzbrand lebensbedrohlich ist, insbesondere wenn die Infektion über Einatmung erfolgt, wurde folgender harmonisierter Wortlaut vereinbart:

für Tabletten – *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung*  
für intravenöse Lösung - *Lungenmilzbrand: kurative Behandlung*

Darüber hinaus wurde vereinbart, für den Fall der Behandlung von Milzbrand in Abschnitt 4.4 Warnhinweise für die Anwendung einzufügen, mit denen die Empfehlung gegeben werden soll, nationale und/oder internationale Konsensdokumente zu Rate zu ziehen.

Die harmonisierten Anwendungsgebiete für Tavanic Filmtabletten 250 mg und 500 mg sowie Infusionslösung 5 mg/ml, die vereinbart wurden, sind folgende:

#### **Tavanic, Filmtabletten, 250 mg und 500 mg**

*Tavanic ist bei Erwachsenen für die Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):*

- *Akute bakterielle Sinusitis*
- *Akute Exazerbationen chronischer Bronchitis*
- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*

*Bei den oben angeführten Infektionen sollte Tavanic nur dann angewendet werden, wenn die Anwendung von anderen, gewöhnlich für die initiale Behandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als unangemessen erachtet wird.*

- *Pyelonephritis und komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Chronische bakterielle Prostatitis*
- *Unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)*

*Tavanic kann auch zur Vervollständigung einer Behandlungsserie bei Patienten angewendet werden, die während einer anfänglichen Behandlung mit intravenösem Levofloxacin Besserung zeigten.*

*Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.*

#### **Tavanic, Infusionslösung, 5 mg/ml**

*Tavanic Infusionslösung ist bei Erwachsenen für die Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):*

- *Ambulant erworbene Pneumonie*
- *Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteile*

*Bei den oben angeführten Infektionen sollte Tavanic nur dann angewendet werden, wenn die Anwendung von anderen, gewöhnlich für die anfängliche Behandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als unangemessen erachtet wird.*

- *Pyelonephritis und komplizierte Infektionen des Urogenitaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Chronische bakterielle Prostatitis*
- *Lungenmilzbrand: postexpositionelle Prophylaxe und kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).*

*Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.*

#### **Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung**

Für die Mehrzahl der zugelassenen Indikationen war die Dosierung in allen Mitgliedstaaten praktisch vollständig harmonisiert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug folgende Dosisempfehlungen vor:

- ABS (ausschließlich Tabletten): 500 mg einmal täglich über 10-14 Behandlungstage;
- AECEB (ausschließlich Tabletten): 250 – 500 mg einmal täglich über 7-10 Tage;
- CAP (Tabletten und intravenöse Lösung): 500 mg ein oder zwei Mal täglich über 7-14 Tage;
- PN und cUTI (Tabletten und intravenöse Lösung): 250 – 500 mg einmal täglich über 7-10 Tage;
- Unkomplizierte Zystitis (ausschließlich Tabletten): 250 mg einmal täglich über 3 Tage;
- Chronische bakterielle Prostatitis (Tabletten und intravenöse Lösung): 500 mg über 28 Tage;
- cSSTI (Tabletten): 250 mg einmal täglich oder 500 mg ein oder zwei Mal täglich über 7 bis 14 Tage;
- cSSTI (intravenöse Lösung): 500 mg zweimal täglich;

In diesem Abschnitt fanden sich keine weiteren Unstimmigkeiten im Hinblick auf spezielle Patientengruppen: eingeschränkte Nierenfunktion und/oder ältere Patienten.

Die vorgeschlagene harmonisierte niedrigere Dosis von 250 mg für AECEB und cSSTI wurde in Anbetracht des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils von Levofloxacin, der Art der Infektion und des wahrscheinlichsten Krankheitserregers weiter diskutiert. In diesem Zusammenhang wird angemerkt, dass durch die einmal täglich oral zu verabreichende 500 mg Dosis eine maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 5 bis 6 mg/l und ein  $C_{max}/MHK$ -Quotient von 10-12 sowie eine AUC von ca. 50 mgh/l, entsprechend einem AUC/MHK-Quotienten von 50-100 erreicht werden kann. Diese Konzentrationen bieten eine ausreichende bakterizide Wirkung gegen Bakterienstämme mit einem Empfindlichkeitsniveau von bis zu 0,5-1 mg/l. Dies ist für die Mehrzahl der Infektionskrankheiten (Atemwege und Haut), die unter den Indikationen von Levofloxacin angeführt sind, ausreichend. Ein  $C_{max}/MHK$ -Quotient von 10 und ein AUC/MHK-Quotient von 100 werden in der Literatur für eine schnelle bakterizide Wirkung empfohlen. Daher wurde die empfohlene Dosis für AECEB und cSSTI entsprechend geändert, d. h., die einmal tägliche 250 mg-Dosis wurde gestrichen.

Es wurde eine weitere Änderung vereinbart bezüglich der Behandlungsdauer bei Pyelonephritis und cUTI zwecks Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) aus dem Jahr 2010 über eine Behandlungsdauer mit Levofloxacin von 7-10 Tagen bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis und eine Behandlungsdauer von 7-14 Tagen (intravenös gefolgt von einer möglichen Umstellung auf eine orale Behandlung) für schwere Fälle (EAU-Leitlinien 2010).

#### **Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen**

Die Abweichungen in diesem Abschnitt betrafen die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel (Abweichung in einem Mitgliedstaat). Es wurde vereinbart, die Anwendung während der Schwangerschaft in diesem Abschnitt beizubehalten. Bezüglich der Gegenanzeige für Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel wurde vereinbart, die betreffende Gegenanzeige in dem Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über Warnhinweise beizubehalten, da sie mit Ausnahme von einem in allen anderen Mitgliedstaaten genehmigt wurde.

Darüber hinaus wurde dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels überarbeitet, um das grundlegende Sicherheitsprofil (core safety profile) zu berücksichtigen, das im April 2011 als Ergebnis des PSUR Worksharing-Verfahrens vereinbart wurde.

#### **Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zwischen den Mitgliedstaaten bestehen Unterschiede bezüglich der einzelnen Paragraphen dieses Abschnitts.

Es wurde das grundlegende Sicherheitsprofil (Core Safety Profile, CSP), das als Ergebnis des am 1. April 2011 abgeschlossenen PSUR Worksharing-Verfahrens genehmigt wurde, berücksichtigt. Die wesentlichen Unterschiede, die der CHMP in diesem Abschnitt akzeptierte, sind nachfolgend angeführt.

Der Warnhinweis bezüglich der Pneumokokkenpneumonie wurde gestrichen, da man der Ansicht war, dass er durch die in Abschnitt 4.1 enthaltene Information darüber, dass Levofloxacin in

solchen Fällen nur als alternative Behandlung erachtet werden sollte, abgedeckt wird. Darüber hinaus wurde die Information bezüglich der kombinierten Behandlung, die im Fall von nosokomialen, durch *P. aeruginosa* verursachten Infektionen unter Umständen erforderlich ist, gestrichen, da die Aufnahme dieser Information in den betreffenden Abschnitt als unangemessen erachtet wurde. Des Weiteren führt dieser Wortlaut zu Missverständnissen, da er impliziert, dass die Standardbehandlung eine Monotherapie ist.

Es wurde ein Warnhinweis hinsichtlich der Notwendigkeit einer angemessenen Diagnose von ABS und AECB vor der Anwendung von Levofloxacin hinzugefügt. Wie oben erwähnt, wurden die Hinweise bezüglich der Resistenz von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen und der Notwendigkeit, dass die verschreibenden Ärzte die lokale Prävalenz von Resistenzen berücksichtigen, in diesen Abschnitt eingefügt.

Der Warnhinweis für die Anwendung bei Lungenmilzbrand wurde aus Abschnitt 5.1 gestrichen und in diesen Abschnitt eingefügt, um verschreibende Ärzte auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen, in diesem Fall weiterführende Empfehlungen zu Rate zu ziehen.

Der Warnhinweis bezüglich Tendinitis und Sehnenruptur wurde geändert, um anzugeben, dass das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur bei Patienten, die tägliche Dosen von 1000 mg erhalten, erhöht ist. Diese Änderung basiert auf einer kürzlich vorgelegten Untersuchung, die zeigt, dass ältere Patienten bei einer Einnahme von 1000 mg anfälliger für Sehnenverletzungen als bei einer Einnahme von 750 mg sind, sowie auf epidemiologischen Studien und dem zusätzlichen Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung. Berücksichtigt man die biologische Plausibilität der dosisabhängigen Zytotoxizität von Fluorchinolonen, deuten diese Untersuchungsergebnisse darauf hin, dass tägliche Dosen von 1000 mg einen zusätzlichen Risikofaktor für Sehnenverletzungen darstellen.

Der im grundlegenden Sicherheitsprofil enthaltene Warnhinweis bezüglich der Exazerbation von Myasthenia gravis wurde auf der Grundlage der kumulativen Sicherheitsprüfung überprüft, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen dieses Befassungsverfahrens vorgelegt wurde. Diese Prüfung zeigte einen möglichen Zusammenhang innerhalb der Fluorchinolon-Gruppe, insbesondere zwischen der Anwendung von Levofloxacin und der Exazerbation von Myasthenia gravis, obwohl die Zahl der Berichte über dieses Ereignis nach wie vor äußerst gering ist.

Der vorgeschlagene harmonisierte Warnhinweis bezüglich eines G6PD-Mangels wurde durch eine vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Untersuchung aller G6PD-Fälle gestützt, aus der keine neuen Sicherheitsinformationen hervorgingen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Fälle von hämolytischer Anämie empfohlen.

Ein Warnhinweis bezüglich bullöser Reaktionen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der Ernsthaftigkeit dieser Reaktionen und unter Berücksichtigung dessen, dass bullöse Ausschläge bereits im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind, vorgeschlagen.

Der harmonisierte Warnhinweis bezüglich Dysglykämie wurde angesichts der kürzlich berichteten Fälle von Hypoglykämiekoma im Zusammenhang mit Fluorquinolon-Antibiotika zusätzlich geändert.

Der Warnhinweis bezüglich der Vorbeugung einer Photosensibilisierung wurde überarbeitet, um zusätzlich zu Vorsicht während der Behandlung und 48 Stunden nach Beendigung der Behandlung zu raten.

Der harmonisierte Warnhinweis bezüglich der QT-Intervallverlängerung wurde gemäß der aktualisierten Empfehlung der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des CHMP zu Fluorchinolonen und dem Risiko einer QT-Intervallverlängerung vom 16. April 2012 geändert.

Der Warnhinweis bezüglich der Superinfektion wurde entsprechend dem Standardwortlaut zu diesem Punkt, der in den Produktinformationen aller Antibiotika enthalten ist, geändert.

Der Warnhinweis bezüglich hepatobiliärer Störungen wurde zur Berücksichtigung des derzeit vorliegenden Beweismaterials aktualisiert, das auf einen Kausalzusammenhang zwischen Levofloxacin und einer Hepatotoxizität hindeutet, die zu einem tödlichen Ausgang führen kann. Das Beweismaterial wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellt und umfasst eine kumulative Prüfung aller tödlichen Fälle durch hepatobiliäre Störungen.

Der Warnhinweis unter der Unterüberschrift „Interaktionen mit Laboruntersuchungen“ wurde in erster Linie geändert, um den Satz über *M. tuberculosis* einzufügen, der für diese Gruppe als

bezeichnend gilt und der in dem Stammdatenblatt des Unternehmens (Company Core Data Sheet, CCDS) enthalten ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte der Einfügung eines neuen Warnhinweises bezüglich eines möglichen Auftretens von Sehstörungen mit der Empfehlung, in solchen Fällen unverzüglich einen Augenarzt zu konsultieren, zu. Diesbezüglich zeigte eine kürzlich veröffentlichte epidemiologische Studie im Zusammenhang mit Fluorchinolonen ein erhöhtes Risiko (OR 4.5) für eine Retinaablösung auf.

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

Dieser Abschnitt wurde zusätzlich geändert, um deutlich zu erwähnen, dass eine Behandlung mit Levofloxacin während der Stillzeit nicht angezeigt ist, und um Informationen zur Fertilität einzufügen, die auch mit der CHMP-Leitlinie zur Bewertung des Risikos der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit: Von den Daten zur Etikettierung, Januar 2009 (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling, January 2009*) in Einklang stehen.

#### **Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen**

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen über einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt zur Kenntnis. Bei der Harmonisierung der in den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Tavanic angeführten Nebenwirkungen wurde das grundlegende Sicherheitsprofil berücksichtigt. Es erfolgte eine Klarstellung des allgemeinen Texts über die Klassifizierung der Häufigkeiten und der Nebenwirkungen, die aus der Erfahrung nach der Markteinführung hervorgingen, und es wurde die Häufigkeit einer Reihe von Ereignissen überprüft. Der CHMP prüfte die Methode und den statistischen Ansatz zusammen mit den vorgelegten Daten und hielt die geschätzte Häufigkeit für angemessen.

Im Rahmen dieses Verfahrens wurden die folgenden neuen Nebenwirkungen hinzugefügt:

- *Hypoglykämiekoma*, im Einklang mit der CCSI-Version 4 für Levofloxacin, die als Teil des PSUR 27 eingereicht wurde.
- *Benigne intrakranielle Hypertonie*, im Einklang mit den neuesten Änderungen der Etikettierung, die für Levofloxacin im April 2012 in den USA vorgenommen wurden. Diese Fälle sollten eng überwacht werden und in zukünftigen PSUR weiter diskutiert werden.
- „*Palpitation*“ und „*ventrikuläre Tachykardie, die zu Herzstillstand führen kann*“, gestützt durch Daten aus klinischen Prüfungen und nach der Zulassung erhobenen Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden.
- *Sehnenriss*, im Einklang mit einer Prüfung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellt wurde und in der in einigen Fällen ein möglicher Zusammenhang nachgewiesen wurde, für den in Kombination mit der biologischen Plausibilität keine alternativen Erklärungen vorlagen.

Darüber hinaus wurde die Information bezüglich der Hepatotoxizität um die Angabe von berichteten Fällen von Ikterus und schweren Leberschäden im Zusammenhang mit Levofloxacin, einschließlich Fällen von *tödlichen* akuten Leberschäden, die in erster Linie bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen auftraten, ergänzt.

#### **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu diesem Abschnitt zur Kenntnis und bewilligte ferner eine Reihe von Überarbeitungen. Im Einzelnen wurde die Tabelle mit den Breakpoints des Europäischen Ausschusses für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) und die Tabelle mit den empfindlichen Spezies überarbeitet. Konkret wurde die Angabe *Bacteroides* sp. außer *B. fragilis* aufgrund der natürlichen intermediären Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin gestrichen. Die EUCAST-Information wurde an die aktuellen EUCAST-Empfehlungen angepasst. Abschließend nahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 5.1 an.

#### **Sonstige Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde ersucht, alle anderen Abschnitte der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des



Arzneimittels zu überprüfen. Er schlug für die vorliegenden Abweichungen angemessene Textänderungen vor und fasste in einigen Fällen die Informationen zusammen, die bereits in diesen Abschnitten enthalten waren (es wurde beispielsweise die Informationen in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über die Verteilung im Gewebe zusammengefasst).

### **Packungsbeilage (PL)**

Infolge der Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ergaben sich einige entsprechende Änderungen in der Packungsbeilage. Der endgültige Wortlaut für die Packungsbeilage wurde vom CHMP akzeptiert. Angesichts des Umfangs der Harmonisierung der Packungsbeilage wurde die Vorlage einer Verständlichkeitsprüfung nach Annahme dieses Befassungsverfahrens vereinbart.

### **QUALITÄT – MODUL 3**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag für die Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Informationen über die Entwicklung, Herstellung und Kontrolle der Filmtabletten und der Infusionslösung wurden in zufriedenstellender Art und Weise dargestellt. Die Ergebnisse der durchgeführten Tests weisen auf eine zufriedenstellende Kohärenz und Einheitlichkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Produkts hin. Diese wiederum lassen auf zufriedenstellende und einheitliche Ergebnisse der Erzeugnisse in der klinischen Praxis schließen.

Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

### ***Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen***

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP harmonisierte Texte für die Produktinformationen der Filmtabletten und der Infusionslösung von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen unter Berücksichtigung der Darreichungsformen. Im Einzelnen wurden die Indikationen und die entsprechenden Dosisempfehlungen harmonisiert.

Es wurde zudem ein harmonisiertes Modul 3 verabschiedet. Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierten Produktinformationen für genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss hat die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Tavanic und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete sowie die Dosierung und Art der Anwendung sowie den übrigen Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus den vorliegenden klinischen Studien, die Pharmakovigilanz-Daten

und die veröffentlichte Literatur, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformationen rechtfertigen, geprüft.

- Der Ausschuss hat die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurde, angenommen –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III für Tavanic und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.

### **Anhang III**

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist die gültige Version zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.

Nach der Kommissionsentscheidung wird die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates in Verbindung mit dem Referenzmitgliedstaat die Produktinformation je nach Anforderung aktualisieren. Deshalb kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text darstellt.

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Angaben mit grauem Hintergrund beziehen sich auf die 500 mg (100 ml) Flasche

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Infusionslösung enthalten 250 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.  
100 ml Infusionslösung enthalten 500 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

50 ml Infusionslösung enthalten 7,9 mmol (181 mg) Natrium.

100 ml Infusionslösung enthalten 15,8 mmol (363 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, grünlich gelbe, isotonische Lösung mit einem pH-Wert von 4,3-5,3 und einer Osmolarität von 282-322 mOsmol/l..

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Tavanic Infusionslösung ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.

Tavanic sollte bei den oben genannten Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als nicht indiziert erachtet werden.

- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen,
- chronische bakterielle Prostatitis,
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tavanic Infusionslösung wird einmal oder zweimal täglich langsam intravenös infundiert. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers. Eine Behandlung mit Tavanic kann nach der intravenösen Initialbehandlung umgestellt werden auf eine orale Darreichungsform, entsprechend der SPC für die Filmtabletten und je nach Zustand des Patienten. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

### Dosierung

Für Tavanic können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

*Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min)*

<b>Indikation</b>	<b>Tagesdosierung</b> (entsprechend dem Schweregrad)	<b>Behandlungsdauer<sup>1</sup></b> (entsprechend dem Schweregrad)
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7-14 Tage
Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7-10 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7-14 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg ein- oder zweimal täglich	7-14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

<sup>1</sup>Die Behandlungsdauer umfasst sowohl die intravenöse als auch die orale Therapie. Der Zeitpunkt des Wechsels von intravenöser auf orale Gabe hängt vom Zustand des Patienten ab, liegt aber normalerweise bei 2 bis 4 Tagen nach Behandlungsbeginn.

### Spezielle Patientengruppen

*Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min)*

	<b>Dosierungsschema</b>		
	<b>250 mg/24 Stunden</b>	<b>500 mg/24 Stunden</b>	<b>500 mg/12 Stunden</b>
<b>Kreatinin-Clearance</b>	Erstdosis: 250 mg	Erstdosis: 500 mg	Erstdosis: 500 mg
50-20 ml/min	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 250 mg/24 Stunden	dann: 250 mg/12 Stunden
19-10 ml/min	dann: 125 mg/48 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 125 mg/12 Stunden
< 10 ml/min (einschließlich Hämodialyse und CAPD) <sup>1</sup>	dann: 125 mg/48 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden

<sup>1</sup>Nach Hämodialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) sind keine zusätzlichen Dosen erforderlich.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da Levofloxacin nicht nennenswert in der Leber metabolisiert und vorwiegend renal ausgeschieden wird.

### *Ältere Patienten*

Neben der Beachtung der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten keine weitere Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 „Tendinitis und Sehnenruptur“ sowie „QT-Intervallverlängerung“).

### *Kinder und Jugendliche*

Tavanic ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

Tavanic Infusionslösung ist nur zur langsamen intravenösen Infusion vorgesehen und wird einmal oder zweimal täglich angewendet. Die Infusionsdauer für 250 mg Levofloxacin muss mindestens 30 Minuten und für 500 mg Levofloxacin mindestens 60 Minuten betragen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zu Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2 und zur Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Levofloxacin-Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase,
- während der Schwangerschaft,
- während der Stillzeit.

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

Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin). Bei bekannter oder vermuteter MRSA-Infektion wird Levofloxacin daher nicht für die Behandlung empfohlen, es sei denn, die Laborergebnisse bestätigen eine Empfindlichkeit des Erregers gegen Levofloxacin (und üblicherweise für die Behandlung von MRSA empfohlene Antibiotika werden als nicht indiziert erachtet).

Die Resistenz von *E. coli* - der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen - gegen Fluorchinolone ist innerhalb der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Die Ärzte sollten bei der Verordnung die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* gegen Fluorchinolone berücksichtigen.

Lungenmilzbrand: die Anwendung bei Menschen beruht auf *In-vitro*-Empfindlichkeitsdaten für *Bacillus anthracis* und auf experimentellen Daten bei Tieren zusammen mit begrenzten Daten bei Menschen. Bei der Behandlung von Milzbrand sollten sich die behandelnden Ärzte auf nationale oder internationale Konsensus-Papiere beziehen.

### *Infusionszeit*

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 30 Minuten für 250 mg Levofloxacin und von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin sollte eingehalten werden. Für Ofloxacin ist bekannt, dass während der Infusion Tachykardien und vorübergehende Blutdruckabfälle auftreten können. In

selteneren Fällen kann es infolge eines starken Blutdruckabfalls zum Kreislaufkollaps kommen. Sollte es während der Infusion von Levofloxacin (L-Isomer von Ofloxacin) zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen, ist die Infusion umgehend zu unterbrechen.

#### *Natriumgehalt*

Dieses Produkt enthält 7,8 mmol/l (181 mg/l) Natrium pro 50 ml und 15,8 mmol (363 mg) pro 100 ml. Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten müssen, sollten dies beachten.

#### *Tendinitis und Sehnenruptur*

Selten kann es zu einer Tendinitis kommen. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten und sind bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsende berichtet worden. Das Risiko einer Tendinitis oder Sehnenruptur ist bei über 60 Jahre alten Patienten, bei Patienten mit Tagesdosen von 1000 mg und bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Daher sind diese Patienten nach Verordnung von Levofloxacin engmaschig zu überwachen. Alle Patienten sollten ihren Arzt um Rat fragen, wenn sie Symptome einer Tendinitis verspüren. Bei Verdacht auf eine Sehnenentzündung muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. Immobilisation) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

#### *Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen*

Diarrhö, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin auftritt, kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankung (CDAD) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohlicher) Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn sich bei Patienten während oder nach Behandlung mit Levofloxacin eine schwere Diarrhö entwickelt. Bei vermuteter oder bestätigter CDAD muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

#### *Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen*

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Prädisposition für epileptische Anfälle oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten konvulsiver Krämpfe (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

#### *Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel*

Patienten mit latentem oder bestehendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Deshalb sollte bei Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Da Levofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).



### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem bis hin zum anaphylaktischen Schock) hervorrufen, gelegentlich schon nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt oder einen Notarzt informieren, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird.

### *Schwere bullöse Reaktionen*

Unter Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem 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.

### *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) berichtet worden, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es sind Fälle von hypoglykämischem Koma bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Prävention der Photosensibilisierung*

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilität berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

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

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

### *Psychotische Reaktionen*

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

### *QT-Intervallverlängerung*

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

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

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

#### *Periphere Neuropathie*

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Levofloxacin abgesetzt werden, um der Entwicklung eines irreversiblen Schadens vorzubeugen.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Unter Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis hin zum letalen Leberversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit schweren Grund-/Begleiterkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt konsultieren sollen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz und Druckschmerz im Bauch.

#### *Exazerbation einer Myasthenia gravis*

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwere Nebenwirkungen nach Markteinführung (einschließlich Tod oder Beatmungspflicht) werden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Daher wird Levofloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

#### *Sehstörungen*

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Wirkungen auf die Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenspezialist konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

#### *Superinfektion*

Bei längerer Behandlung mit Levofloxacin kann es zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen kommen. Im Falle einer Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden.

#### *Beeinträchtigung von Laborergebnissen*

Unter Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Levofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und so zu falsch negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

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

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tavanic

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

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Interaktionen von Levofloxacin mit Theophyllin nachgewiesen werden. Es kann jedoch möglicherweise zu einer deutlichen Herabsetzung der Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die zerebrale Krampfschwelle

herabsetzen. Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation ca. 13 % höher als bei alleiniger Gabe.

#### *Probenecid und Cimetidin*

Probenecid und Cimetidin hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die Elimination von Levofloxacin. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin (24 %) und Probenecid (34 %) reduziert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind.

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z. B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden. Dies gilt besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

#### *Weitere Hinweise*

In klinisch-pharmakologischen Studien zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Levofloxacin bei gleichzeitiger Gabe folgender Arzneimittel: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

#### Wirkungen von Tavanic auf andere Arzneimittel

##### *Ciclosporin*

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33 % verlängert.

##### *Vitamin-K-Antagonisten*

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/Abfall des Quick-Wertes) und/oder auch Blutungen berichtet. Diese Blutungen können auch schwer sein. Deshalb sollten die Gerinnungswerte bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin 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 „QT-Intervallverlängerung“).

##### *Weitere Hinweise*

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass Levofloxacin keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Theophyllin (ein Test-Substrat für CYP1A2) ausübt; ein Hinweis, dass Levofloxacin kein CYP1A2-Inhibitor ist.

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

### *Schwangerschaft*

Es gibt nur wenige Daten über den Einsatz von Levofloxacin bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dennoch darf Levofloxacin bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und tierexperimentelle Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke durch Fluorchinolone bei heranwachsenden Tieren hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### Stillzeit

Tavanic ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Levofloxacin in die menschliche Muttermilch. Allerdings weiß man von anderen Fluorchinolonen, dass sie in die Muttermilch übergehen. Aufgrund fehlender Studien am Menschen und weil tierexperimentelle Daten auf ein Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke bei heranwachsenden Tieren durch Fluorchinolone schließen lassen, darf Levofloxacin bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### Fertilität

Levofloxacin verursachte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der Reproduktivität bei Ratten.

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Auto fahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben basieren auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 8.300 Patienten und auf umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Systemorganklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, einschließlich Candida- Infektion, Erreger-Resistenz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeits- reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock <sup>a</sup> , anaphylaktoider Schock <sup>a</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs-		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei	Hyperglykämie, hypoglykämische

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
störungen			Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	s Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosig- keit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdende m Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen, Benommenh eit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacks- störungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen , einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen			Sehstörungen wie verschwommen sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
Herzkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT- Verlängerung), EKG QT- Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen	<i>(nur nach i. v. Applikation:)</i> Phlebitis		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominal- schmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation		hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranö- ser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzym werte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubin- werte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankun- gen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes <sup>b</sup>		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose		toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom,

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				Erythema multiforme, Photosensibilitäts- reaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastisc he Vaskulitis, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließ- lich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4 )	Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Serumkreatinin- werte	akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>(nur nach i. v. Applikation):</i> Reaktionen an der Infusionsstell e (Schmerzen, Rötung)	Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

<sup>a</sup>Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

<sup>b</sup>Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie.

#### 4.9 Überdosierung

Gemäß tierexperimentellen Toxizitätsstudien bzw. klinisch-pharmakologischen Studien mit suprathérapeutischen Dosen sind die wichtigsten zu erwartenden Symptome nach einer akuten Überdosierung mit Tavanic zentralnervöse Symptome (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle) und Verlängerungen des QT-Intervalls.

ZNS-Effekte (einschließlich Verwirrtheit, Krampfanfällen, Halluzinationen und Tremor) wurden nach Markteinführung beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt

werden. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotikum, Fluorchinolone,  
ATC-Code: J01MA12.

Bei Levofloxacin handelt es sich um ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Es ist das S-(-)-Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

#### *Wirkungsmechanismus*

Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levofloxacin auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV.

#### *Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik*

Das Ausmaß der bakteriziden Aktivität von Levofloxacin hängt ab vom Verhältnis der maximalen Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) oder der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen inhibitorischen Konzentration (MHK).

#### *Resistenzmechanismus*

Resistenz gegen Levofloxacin 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 Levofloxacin ausüben.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen beobachtet. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

#### *Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung*

Die von EUCAST empfohlenen Grenzwerte von Levofloxacin zur Unterscheidung der empfindlichen von den intermediär empfindlichen sowie der intermediär empfindlichen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l) angegeben:



Klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin gemäß EUCAST (Version 2.0, 2012-01-01):

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2, 3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.

<sup>2</sup>Eine Low-Level-Fluorchinolonresistenz (MHK von Ciprofloxacin ist 0,12 bis 0,5 mg/l) kann auftreten, aber es gibt keinen Hinweis, dass diese Resistenz bei Atemwegsinfektionen durch *H. influenzae* klinisch von Bedeutung ist.

<sup>3</sup>Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolats muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken. Solange keine Evidenz vorliegt für das klinische Ansprechen dieser bestätigten Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.

<sup>4</sup>Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1-2 x 500 mg.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

## Üblicherweise empfindliche Spezies

### Aerobe grampositive Bakterien

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* Methicillin-sensibel  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Streptokokken, Gruppe C und G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

### Aerobe gramnegative Bakterien

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

### Anaerobe Bakterien

*Peptostreptococcus*

### Andere

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

### **Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können**

#### **Aerobe grampositive Bakterien**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* Methicillin-resistent #

Koagulase-negative *Staphylococcus spp.*

#### **Aerobe gramnegative Bakterien**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Anaerobe Bakterien**

*Bacteroides fragilis*

### **Von Natur aus resistente Stämme**

#### **Aerobe grampositive Bakterien**

*Enterococcus faecium*

# Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen sehr wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 99 bis 100 %.

Die Nahrungsaufnahme hat nur einen geringen Effekt auf die Resorption von Levofloxacin.

Ein Steady State wird innerhalb von 48 Stunden erreicht bei einer Dosierung von 500 mg 1- bis 2-mal täglich.

### **Verteilung**

Ungefähr 30 bis 40 % von Levofloxacin sind an Serumproteine gebunden.

Das mittlere Verteilungsvolumen liegt ungefähr bei 100 l nach einzelner und wiederholter Gabe von 500 mg Levofloxacin und zeigt eine hohe Verteilung in die Körpergewebe an.

## Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

Levofloxacin penetriert in Bronchialmukosa, Oberflächenfilm der Lunge, Alveolarmakrophagen, Lungengewebe, Haut (Blasenflüssigkeit), Prostatagewebe und Urin. Die Penetration von Levofloxacin in die Cerebrospinalflüssigkeit dagegen ist gering.

## Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid stellen weniger als 5 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis dar. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

## Elimination

Nach oraler und intravenöser Verabreichung von Levofloxacin wird die Substanz relativ langsam aus dem Plasma eliminiert ( $t_{1/2}$ : 6-8 Stunden). Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (> 85 % der verabreichten Dosis).

Die mittlere scheinbare Clearance von Levofloxacin nach einer einzelnen Gabe von 500 mg lag bei  $175 \pm 29,2$  ml/min.

Es gibt keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Levofloxacin nach intravenöser oder oraler Verabreichung, woraus sich schließen lässt, dass der orale und intravenöse Verabreichungsweg austauschbar sind.

## Linearität

Levofloxacin zeigt im Dosisbereich von 50 bis 1.000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

## Spezielle Patientengruppen

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin ist bei Nierenfunktionsstörungen beeinflusst. Mit abnehmender Nierenfunktion sind die renale Elimination und Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeiten erhöht (siehe Tabelle).

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

$Cl_{CR}$ [ml/min]	<20	20-40	50-80
$Cl_R$ [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

### *Ältere Patienten*

Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik zwischen jungen und älteren Patienten, außer denen, die mit einer veränderten Kreatinin-Clearance verbunden sind.

### *Geschlechtsunterschiede*

Eine getrennte Analyse für Männer und Frauen zeigte kleine bis unbedeutende Unterschiede in der Pharmakokinetik von Levofloxacin. Es gibt keine Hinweise, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede klinisch relevant sind.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine spezielle Gefahr für Menschen (basierend auf konventionellen Studien zu Einzeldosis-Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Karzinogenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität).

Levofloxacin verursachte keine Störungen der Fertilität oder Reproduktionsfähigkeit bei Ratten und als einziger Effekt mütterlicher Toxizität zeigte sich eine verzögerte Reife des Fetus.

Levofloxacin induzierte keine Genmutationen in Bakterien oder Zellen von Säugetieren, allerdings kam es *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in Lungenzellen von chinesischen Hamstern. Dies ist zurückzuführen auf eine Hemmung der Topoisomerase II. *In-vivo*-Tests (Mikronukleus-, Schwesterchromatidaustausch-, UDS-, Dominant-letal-Test) ergaben keine Genotoxizität. Nur in sehr hohen Dosen zeigte Levofloxacin bei Mäusen ein phototoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte kein genotoxisches Potenzial in einem Test zur Photomutagenität und es reduzierte die Tumorentwicklung in einer Studie zur Photokarzinogenität.

Wie andere Fluorchinolone zeigte Levofloxacin an Ratten und Hunden Auswirkungen auf den Knorpel (Bläschenbildung und Hohlräume). Diese Effekte waren bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Heparin oder alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.  
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

*Haltbarkeit nach Durchstechen des Gummistopfens:* unmittelbar verbrauchen (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die angebrochene Infusionslösung unmittelbar verbraucht werden. Wenn kein unmittelbarer Verbrauch erfolgt, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Glasflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Vor Anwendung visuell prüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen verwenden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml, Typ-I-Glasflasche mit Aluminium-Verschluss, Chlorbutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Abreibkappe. Die Flasche enthält 50 ml Infusionslösung. Packungen mit 1 und 5 Flaschen.

100 ml, Typ-I-Glasflasche mit Aluminium-Verschluss, Chlorbutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Abreißkappe. Die Flasche enthält 100 ml Infusionslösung. Packungen mit 1, 5 und 20 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Tavanic Infusionslösung sollte unmittelbar (innerhalb von 3 Stunden) nach Durchstechen des Gummistopfens angewendet werden, um eine bakterielle Kontamination zu vermeiden. Während der Infusion ist ein Schutz vor Licht nicht erforderlich.

Diese Arzneimittel ist zum Einmalgebrauch bestimmt.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, gelblich-grün und partikelfrei ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### ***Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen***

Tavanic Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- 0,9 % NaCl-Lösung,
  - 5 % Glucose-Lösung,
  - 2,5 % Glucose-Ringer-Lösung,
  - Kombinationslösungen zur parenteralen Ernährung (Aminosäuren, Glucose, Elektrolyte).
- Siehe auch Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

[ist national auszufüllen]

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

Datum der Zulassung: [ist national auszufüllen]

Datum der letzten Verlängerung: [ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]

## **ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FALTSCHACHTEL / 50-ML-FLASCHE**

**ETIKETT / 50-ML-FLASCHE**

**FALTSCHACHTEL / 100-ML-FLASCHE**

**ETIKETT / 100-ML-FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung  
Levofloxacin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Flasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 250 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat,  
1 Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 500 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat,

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

sowie Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

*((50-ml-Flasche:))*

1 Flasche zu 50 ml

5 Flaschen zu 50 ml

*((100-ml-Flasche:))*

1 Flasche zu 100 ml

5 Flaschen zu 100 ml

20 Flaschen zu 100 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur Einmalentnahme.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Wie vom Arzt verordnet anwenden.



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Sollte innerhalb von 3 Stunden nach Durchstechen des Gummistopfens verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendeten Inhalt verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[ist national auszufüllen]

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[ist national auszufüllen]

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

[ist national auszufüllen]

**PACKUNGSBEILAGE**

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender  
Tavanic® 5 mg/ml Infusionslösung**

**Levofloxacin**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Tavanic Infusionslösung und wofür wird sie angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tavanic Infusionslösung beachten?
3. Wie ist Tavanic Infusionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tavanic Infusionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Tavanic Infusionslösung und wofür wird sie angewendet?**

Die Bezeichnung Ihres Arzneimittels lautet Tavanic Infusionslösung. Tavanic Infusionslösung enthält einen Wirkstoff mit der Bezeichnung Levofloxacin. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimittel-Wirkstoffen, die als Antibiotika bezeichnet werden. Levofloxacin ist ein Chinolon-Antibiotikum. Es wirkt, indem es die Bakterien tötet, die in Ihrem Körper Infektionen hervorrufen.

**Tavanic Infusionslösung eignet sich zur Behandlung von Infektionen:**

- der Lungen, bei Patienten mit Lungenentzündung,
- der Harnwege, einschließlich Nieren und Harnblase,
- der Prostata, bei lange bestehender Infektion,
- der Haut und des Unterhautgewebes, einschließlich der Muskeln. Dieses wird manchmal als „Weichteilgewebe“ bezeichnet.

Unter bestimmten Umständen kann Tavanic Infusionslösung verwendet werden, um das Risiko zu verringern, nach Kontakt mit Milzbranderreger an Lungenmilzbrand zu erkranken oder um das Risiko einer Krankheitsverschlechterung zu verringern.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tavanic Infusionslösung beachten?**

**Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten und müssen Ihren Arzt informieren:**

- wenn Sie allergisch gegen Levofloxacin, eines der anderen Chinolon-Antibiotika wie z. B. Moxifloxacin, Ciprofloxacin oder Ofloxacin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.  
Anzeichen einer allergischen Reaktion sind: Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- wenn Sie irgendwann an Epilepsie litten bzw. daran leiden.
- wenn Sie einmal Sehnenbeschwerden, wie zum Beispiel eine Sehnenentzündung, hatten, die mit einer Behandlung mit einem Chinolon-Antibiotikum zusammenhing. Eine Sehne ist ein Strang, der Ihre Muskeln mit dem Skelett verbindet.
- wenn Sie ein Kind oder Jugendlicher in der Wachstumsphase sind.
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder glauben, schwanger zu sein.

- wenn Sie stillen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tavanic Infusionslösung erhalten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Sprechen Sie unbedingt mit Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker, bevor das Arzneimittel angewendet wird,**

- wenn Sie 60 Jahre oder älter sind,
- wenn Sie zurzeit Kortikosteroide anwenden; manchmal werden diese auch als Steroide bezeichnet (siehe Abschnitt „Anwendung von Tavanic Infusionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln“),
- wenn Sie einmal einen Krampfanfall hatten,
- wenn Sie eine Hirnschädigung erlitten haben, z. B. aufgrund eines Schlaganfalls oder einer anderen Hirnverletzung,
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben,
- wenn Sie eine Krankheit mit der Bezeichnung „Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel“ haben. Dann haben Sie ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutbildveränderungen, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden.
- wenn Sie einmal eine psychische Erkrankung hatten bzw. haben,
- wenn Sie einmal Herzprobleme hatten bzw. haben. Sie sollten dieses Arzneimittel nur unter Vorsicht anwenden, wenn Sie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls (sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität) geboren wurden oder diese bei Verwandten aufgetreten ist, Ihr Salzhaushalt im Blut gestört ist (insbesondere wenn der Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut erniedrigt ist), Ihr Herzrhythmus sehr langsam ist (Bradykardie), bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz), Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) hatten, Sie weiblich oder ein älterer Patient sind oder Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu anormalen EKG-Veränderungen führen (siehe auch Abschnitt „Einnahme von Tavanic Infusionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie Diabetiker sind,
- wenn Sie einmal eine Lebererkrankung hatten bzw. haben,
- wenn Sie an Myasthenia gravis (Muskelschwäche) leiden.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eine der oben aufgeführten Aussagen auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tavanic erhalten.

### **Anwendung von Tavanic zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Denn Tavanic kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Umgekehrt können einige Arzneimittel die Wirkweise von Tavanic beeinflussen.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Denn wenn Sie diese Arzneimittel gemeinsam mit Tavanic einnehmen, ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht:**

- Kortikosteroide, die manchmal auch als Steroide bezeichnet werden – diese werden bei Entzündungen eingesetzt. Die Gefahr einer Sehnenentzündung oder eines Sehnenrisses kann dadurch erhöht sein.
- Warfarin – wird zur Blutverdünnung verwendet. Die Wahrscheinlichkeit einer Blutung kann erhöht sein. Ihr Arzt muss gegebenenfalls regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, wie gerinnungsfähig Ihr Blut ist.
- Theophyllin – wird bei chronischen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen ein Krampfanfall auftritt, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Tavanic größer.

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Fenbufen, Ketoprofen und Indometacin, die bei Schmerzen und Entzündungen verwendet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen ein Krampfanfall auftritt, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Tavanic größer.
- Ciclosporin - wird nach Organtransplantationen angewendet. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen von Ciclosporin auftreten, ist erhöht.
- Arzneimittel, die bekanntermaßen Ihren Herzrhythmus verändern: Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika wie z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva wie z. B. Amitriptylin und Imipramin), gegen bakterielle Infektionen (bestimmte Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide wie z. B. Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin), gegen psychiatrische Erkrankungen (bestimmte Antipsychotika).
- Probenecid (zur Behandlung der Gicht) und Cimetidin (zur Behandlung von Magengeschwüren und Sodbrennen). Sollten Sie eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Tavanic anwenden, ist Vorsicht geboten. Wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis verringern.

### **Urintests zum Nachweis von Opiaten**

Bei Personen, die Tavanic erhalten, können Urintests zum Nachweis von starken Schmerzmitteln, die als „Opiate“ bezeichnet werden, „falsch positive“ Ergebnisse liefern. Wenn Ihr Arzt bei Ihnen einen Urintest durchführen muss, teilen Sie ihm bitte mit, dass Sie zurzeit Tavanic erhalten.

### **Tuberkulose-Test**

Das Arzneimittel kann in bestimmten Tests zum Nachweis von Tuberkulose-Erregern „falsch negative“ Ergebnisse zur Folge haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen das Arzneimittel nicht erhalten,

- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder glauben, schwanger zu sein,
- wenn Sie stillen oder planen, Ihr Kind zu stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach der Verabreichung dieses Arzneimittels können bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten; hierzu gehören Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Veränderungen der Sehfähigkeit. Einige dieser Nebenwirkungen können Ihre Konzentrationsfähigkeit und Ihre Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigen. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie weder ein Fahrzeug lenken noch Tätigkeiten ausführen, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit benötigen.

### **Tavanic Infusionslösung enthält Natrium**

Pro Dosis von 250 mg enthält dieses Arzneimittel 181 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollte dies berücksichtigt werden.

## **3. Wie ist Tavanic Infusionslösung anzuwenden?**

### **Wie ist Tavanic Infusionslösung anzuwenden?**

- Tavanic Infusionslösung ist ein Arzneimittel für die Anwendung im Krankenhaus.
- Sie erhalten das Arzneimittel von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Injektion. Die Injektion erfolgt in eine Ihrer Venen und wird über einen gewissen Zeitraum verabreicht (dies wird als intravenöse Infusion bezeichnet).
- Bei 250 mg Tavanic Infusionslösung sollte die Infusionsdauer mindestens 30 Minuten betragen.
- Bei 500 mg Tavanic Infusionslösung sollte die Infusionsdauer mindestens 60 Minuten betragen.
- Ihre Herzfrequenz und der Blutdruck sollten engmaschig kontrolliert werden. Der Grund dafür ist, dass ein ungewöhnlich schneller Herzschlag und eine vorübergehende Blutdrucksenkung mögliche Nebenwirkungen sind, die während der Infusion eines ähnlichen Antibiotikums beobachtet wurden. Falls Ihr Blutdruck während der Infusion deutlich absinkt, wird diese sofort beendet.

### **Wie viel Tavanic Infusionslösung wird verabreicht?**

Wenn Sie sich nicht sicher sind, weshalb Sie Tavanic erhalten oder Fragen dazu haben, wie viel Tavanic Ihnen verabreicht wird, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker.

- Ihr Arzt wird bestimmen, wie viel Tavanic Sie erhalten sollen.
- Die Dosis ist abhängig von der Art Ihrer Infektion und wo sich die Infektion in Ihrem Körper befindet.
- Die Dauer Ihrer Behandlung hängt davon ab, wie schwerwiegend Ihre Infektion ist:

#### **Erwachsene und ältere Patienten**

- Lungenentzündung: 500 mg einmal oder zweimal täglich.
- Infektionen der Harnwege, einschließlich der Nieren und der Harnblase: 500 mg einmal täglich.
- Infektionen der Prostata: 500 mg einmal täglich.
- Infektionen der Haut und Unterhautgewebe, einschließlich der Muskeln: 500 mg einmal oder zweimal täglich.

#### **Erwachsene und ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Ihr Arzt muss Ihnen gegebenenfalls eine niedrigere Dosierung verordnen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

### **Schützen Sie Ihre Haut vor Sonnenlicht**

Halten Sie sich von direkter Sonneneinstrahlung fern, solange Sie dieses Arzneimittel erhalten und noch 2 Tage nach Behandlungsende. Der Grund dafür ist, dass die Haut für Sonnenlicht wesentlich empfindlicher wird und möglicherweise brennt, kribbelt oder stark Blasen bildet, wenn Sie nicht die folgenden Vorsichtsmaßnahmen ergreifen:

- Achten Sie darauf, eine Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.
- Tragen Sie immer einen Hut und Kleidung, die Ihre Arme und Beine bedeckt.
- Vermeiden Sie künstliche UV-Strahlung (Solarium).

### **Wenn Sie eine größere Menge von Tavanic Infusionslösung erhalten haben, als Sie sollten**

Es ist unwahrscheinlich, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zu viel Arzneimittel verabreichen. Ihr Arzt und das medizinische Fachpersonal überwachen Ihren Krankheitsverlauf und überprüfen das Arzneimittel, das Ihnen verabreicht wird. Fragen Sie immer, wenn Sie sich nicht sicher sind, weshalb Sie eine Dosis des Arzneimittels erhalten.

Wenn man zu viel Tavanic erhält, kann dies folgende Wirkungen hervorrufen: Krampfanfälle, Verwirrtheitsgefühl, Schwindel/Benommenheit, Bewusstseinsstrübung, Zittern und Herzprobleme – diese führen zu unregelmäßigem Herzschlag und zu Übelkeit.

### **Wenn die Anwendung von Tavanic Infusionslösung versäumt wurde**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal haben Anweisungen, wann er/sie Ihnen das Arzneimittel zu geben hat. Es ist unwahrscheinlich, dass Sie das Arzneimittel nicht wie vorgeschrieben erhalten. Wenn Sie dagegen glauben, eine Dosis versäumt zu haben, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal .

### **Wenn Sie die Anwendung von Tavanic Infusionslösung abbrechen**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie weiter mit Tavanic behandeln, auch wenn Sie sich wieder besser fühlen. Wenn die Behandlung zu früh abgebrochen wird, kann sich Ihr Zustand verschlimmern oder die Bakterien können gegen das Arzneimittel resistent werden. Nach wenigen Tagen der Behandlung mit der Infusionslösung entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Behandlung bis zum Ende mit Tabletten fortzuführen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leicht oder mittelschwer ausgeprägt und klingen häufig nach kurzer Zeit wieder ab.

**Die Verabreichung von Tavanic muss abgebrochen und sofort ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal informiert werden, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:**

**Sehr selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- Allergische Reaktionen. Hierzu gehören u. a.: Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.

**Die Verabreichung von Tavanic muss abgebrochen und sofort ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal informiert werden, wenn Sie folgende schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken – möglicherweise benötigen Sie dringend eine ärztliche Behandlung:**

**Selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)

- Wässrige Durchfälle, gegebenenfalls mit Blutspuren, möglicherweise mit Magenkrämpfen und Fieber. Dies könnten Anzeichen einer schweren Darmerkrankung sein.
- Schmerzen und Entzündungen der Sehnen oder Bänder mit der Möglichkeit des Zerreißens. Die Achillessehne ist am häufigsten betroffen.
- Krampfanfälle.

**Sehr selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- Brennen, Kribbeln, Schmerzen oder Taubheitsgefühl. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer Erkrankung handeln, die als „Neuropathie“ bezeichnet wird.

**Weitere:**

- Schwere Hautausschläge, darunter Blasenbildung oder Abschälen der Haut im Bereich von Lippen, Augen, Mund, Nase und Genitalien,
- Appetitverlust, gelbe Verfärbung von Haut und Augen, dunkel gefärbter Urin, Juckreiz oder druckempfindlicher Bauch. Dies können Anzeichen einer Lebererkrankung sein, die auch ein tödlich verlaufendes Leberversagen beinhalten kann.

Wenn Sie Sehstörungen oder irgendwelche anderen Augenbeschwerden unter Tavanic bemerken, müssen Sie unverzüglich einen Augenarzt um Rat fragen.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage dauert:**

**Häufig** (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Schlafstörungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- Unwohlsein (Übelkeit, Erbrechen) und Durchfall,
- Anstieg mancher Leberwerte in Ihrem Blut,
- Reaktionen an der Infusionsstelle,
- Entzündung einer Vene.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)

- Vermehrung anderer Bakterien oder Pilze, Infektion durch Candida-Pilze, möglicherweise behandlungsbedürftig,

- Änderungen der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie), die sich bei den Ergebnissen entsprechender Blutuntersuchungen zeigen,
- Stressgefühl (Angst), Verwirrtheit, Nervosität, Schläfrigkeit, Zittern, Schwindelgefühl (Drehschwindel),
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe),
- Änderungen der Geschmackswahrnehmung, Appetitverlust, Magenverstimmung oder Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Schmerzen in der Magengegend, Blähungen oder Verstopfung,
- Juckreiz und Hautausschlag, starker Juckreiz oder Nesselsucht (Urtikaria), vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose),
- Gelenk- oder Muskelschmerzen,
- Blutuntersuchungen zeigen ungewöhnliche Ergebnisse aufgrund von Leber- (erhöhte Bilirubinwerte) oder Nierenerkrankungen (erhöhte Kreatininwerte),
- allgemeine Schwäche.

**Selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)

- Neigung zu Blutergüssen und Blutungen, aufgrund eines Abfalls der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- niedrige Zahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie),
- übertriebene Immunantwort (Hypersensitivität),
- Abfällen des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Dies ist für Diabetiker von besonderer Bedeutung.
- Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich vorhanden sind (Halluzinationen, Paranoia), Veränderung in Ihren Meinungen und Gedanken (psychotische Reaktionen) mit der Gefahr des Auftretens von Suizidgedanken oder suizidalen Handlungen,
- Niedergeschlagenheit, psychische Störungen, Unruhegefühl (Agitiertheit), ungewöhnliche Träume, Alpträume,
- Kribbelgefühl in Händen und Füßen (Parästhesien),
- Hörstörungen (Tinnitus) oder Sehstörungen (verschwommen sehen),
- ungewöhnlich schneller Herzschlag (Tachykardie) oder niedriger Blutdruck (Hypotonie),
- Muskelschwäche. Dies ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit Myasthenia gravis (einer seltenen Erkrankung des Nervensystems),
- Nierenfunktionsstörungen und manchmal Nierenversagen aufgrund einer allergischen Reaktion der Nieren (so genannte interstitielle Nephritis),
- Fieber.

**Weitere Nebenwirkungen können sein:**

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie): aufgrund einer Schädigung der roten Blutkörperchen kann die Haut blass oder gelb werden, Abfall der Zahl aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie),
- Fieber, Halsschmerzen und allgemeines, anhaltendes Krankheitsgefühl. Dies ist möglicherweise auf eine Verringerung der Zahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose) zurückzuführen,
- Kreislaufkollaps (Anaphylaxie-ähnlicher Schock),
- erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) oder erniedrigte Blutzuckerwerte (Hypoglykämie), die zum hypoglykämischen Koma führen können. Dies ist für Diabetiker von besonderer Bedeutung.
- Änderungen der Geruchswahrnehmung, Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinnes (Parosmie, Anosmie, Ageusie),
- Beschwerden beim Bewegen und Gehen (Dyskinesie, extrapyramidale Störungen),
- vorübergehender Verlust des Bewusstseins oder der Körperhaltung (Synkope),
- vorübergehender Verlust der Sehfähigkeit,
- Verminderung oder Verlust des Gehörs,
- anormal schneller Herzrhythmus, lebensbedrohlicher, unregelmäßiger Herzschlag, einschließlich Herzstillstand, Veränderung des Herzrhythmus (Verlängerung des QT-Intervalls, sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität),



- Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifende Atmung (Bronchospasmus),
- allergische Reaktionen der Lunge,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- Entzündung der Leber (Hepatitis),
- erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut für Sonne und ultraviolettes Licht (UV-Licht) (Photosensibilität),
- Entzündung der Blutgefäße aufgrund einer allergischen Reaktion (Vaskulitis),
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis),
- Muskelriss und Muskelzerfall (Rhabdomyolyse),
- Rötung und Schwellung des Gelenks (Arthritis),
- Schmerzen, einschließlich Rücken-, Brust- und Gliederschmerzen,
- Porphyrieanfalle bei Patienten, die bereits an einer Porphyrie leiden (eine sehr seltene Stoffwechselkrankheit).
- anhaltende Kopfschmerzen mit oder ohne Verschwommensehen (benigne intrakranielle Hypertonie)

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## 5. Wie ist Tavanic Infusionslösung aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die Flasche sollte im Umkarton aufbewahrt werden, um sie vor Licht zu schützen. Während der Infusion ist kein Schutz vor Licht erforderlich.

Sobald die Infusionsflasche geöffnet ist (Gummistopfen durchstoßen), sollte die Lösung unverzüglich verbraucht werden (innerhalb von 3 Stunden), um jegliche bakterielle Verunreinigung zu vermeiden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Verwenden Sie Tavanic Infusionslösung nicht, wenn die Lösung nicht klar, nicht von grünelber Farbe ist und/oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Tavanic Infusionslösung enthält

Der Wirkstoff ist Levofloxacin. Tavanic Infusionslösung ist in zwei Stärken erhältlich: 250 mg in einer 50-ml-Glasflasche und 500 mg in einer 100-ml-Glasflasche. Ein Milliliter Infusionslösung enthält 5 mg Levofloxacin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Tavanic Infusionslösung aussieht und Inhalt der Packung

Tavanic Infusionslösung ist eine klare grünelbe Lösung ohne Partikel. Sie wird in Glasflaschen geliefert.

- Die 50-ml-Flasche ist in Packungen mit 1 und 5 Flaschen erhältlich.
- Die 100-ml-Flasche ist in Packungen mit 1, 5 und 20 Flaschen erhältlich.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

[ist national auszufüllen]

### **Hersteller**

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter der folgenden Bezeichnung zugelassen:

Tavanic

Diese Gebrauchsinformation enthält nicht alle Angaben zu Ihrem Arzneimittel. Wenn Sie Fragen haben oder wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

[ist national auszufüllen]

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Angaben mit grauem Hintergrund beziehen sich auf die 250 mg Tablette

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavanic 250 mg Filmtabletten

Tavanic 500 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette Tavanic 250 mg enthält 250 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.

Eine Filmtablette Tavanic 500 mg enthält 500 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blass gelblich weiße bis rötlich weiße Filmtabletten mit Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Tavanic ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis,
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.

Tavanic sollte bei den obengenannten Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als nicht indiziert erachtet werden.

- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4),
- chronische bakterielle Prostatitis,
- unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4),
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Tavanic kann auch genutzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Levofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten beachtet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tavanic Filmtabletten werden einmal oder zweimal täglich eingenommen. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers.

Tavanic Tabletten können auch genutzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Levofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

### Dosierung

Für Tavanic können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

*Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min)*

<b>Indikation</b>	<b>Tagesdosierung</b> (entsprechend dem Schweregrad)	<b>Behandlungsdauer</b> (entsprechend dem Schweregrad)
Akute bakterielle Sinusitis	500 mg einmal täglich	10-14 Tage
Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis	500 mg einmal täglich	7-10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7-14 Tage
Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7-10 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7-14 Tage
Unkomplizierte Zystitis	250 mg einmal täglich	3 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg einmal oder zweimal täglich	7-14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

### *Spezielle Patientengruppen*

*Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min)*

	<b>Dosierungsschema</b>		
	<b>250 mg/24 Stunden</b>	<b>500 mg/24 Stunden</b>	<b>500 mg/12 Stunden</b>
<b>Kreatinin-Clearance</b>	Erstdosis: 250 mg	Erstdosis: 500 mg	Erstdosis: 500 mg
50-20 ml/min	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 250 mg/24 Stunden	dann: 250 mg/12 Stunden
19-10 ml/min	dann: 125 mg/48 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 125 mg/12 Stunden
< 10 ml/min (einschließlich Hämodialyse und CAPD) <sup>1</sup>	dann: 125 mg/48 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden

<sup>1</sup> Nach Hämodialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) sind keine zusätzlichen Dosen erforderlich.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da Levofloxacin nicht nennenswert in der Leber metabolisiert und vorwiegend renal ausgeschieden wird.

### *Ältere Patienten*

Neben der Beachtung der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten keine weitere Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 „Tendinitis und Sehnenruptur“ sowie „QT-Intervallverlängerung“).

### *Kinder und Jugendliche*

Tavanic ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (siehe Abschnitt 4.3).

## Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können zur Dosisanpassung an der Bruchrille geteilt werden. Die Filmtabletten können während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten mindestens 2 Stunden vor oder nach Einnahme von Eisensalzen, Zinksalzen, magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida, Didanosin (gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind) oder Sucralfat eingenommen werden, da sonst eine Reduktion der Resorption auftreten kann (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Levofloxacin-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase,
- während der Schwangerschaft,
- während der Stillzeit.

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

Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin). Bei bekannter oder vermuteter MRSA-Infektion wird Levofloxacin daher nicht für die Behandlung empfohlen, es sei denn, die Laborergebnisse bestätigen eine Empfindlichkeit des Erregers gegen Levofloxacin (und üblicherweise für die Behandlung von MRSA empfohlene Antibiotika werden als nicht indiziert erachtet).

Levofloxacin kann zur Behandlung von akuter bakterieller Sinusitis oder akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis eingesetzt werden, wenn diese Infektionen fachgerecht diagnostiziert wurden.

Die Resistenz von *E. coli* – der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen – gegen Fluorchinolone ist innerhalb der Europäischen Union unterschiedlich ausgeprägt. Die Ärzte sollten bei der Verordnung die lokale Prävalenz der Resistenz von *E. coli* gegen Fluorchinolone berücksichtigen.

Lungenmilzbrand: die Anwendung bei Menschen beruht auf *In-vitro*-Empfindlichkeitsdaten für *Bacillus anthracis* und auf experimentellen Daten bei Tieren zusammen mit begrenzten Daten bei Menschen. Bei der Behandlung von Milzbrand sollten sich die behandelnden Ärzte auf nationale oder internationale Konsensus-Papiere beziehen.

#### *Tendinitis und Sehnenruptur*

Selten kann es zu einer Tendinitis kommen. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten und sind bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsende berichtet worden. Das Risiko einer Tendinitis oder Sehnenruptur ist bei über 60 Jahre alten Patienten, bei Patienten mit Tagesdosen von 1000 mg und bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Daher sind diese Patienten nach Verordnung von Levofloxacin engmaschig zu überwachen. Alle Patienten sollten ihren Arzt um Rat fragen, wenn sie Symptome einer Tendinitis verspüren. Bei Verdacht auf eine Sehnenentzündung muss die Behandlung

mit Levofloxacin sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. Immobilisation) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

#### *Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen*

Diarrhö, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin auftritt, kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankung (CDAD) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohlicher) Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn sich bei Patienten während oder nach Behandlung mit Levofloxacin eine schwere Diarrhö entwickelt. Bei vermuteter oder bestätigter CDAD muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

#### *Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen*

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Prädisposition für epileptische Anfälle oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten konvulsiver Krämpfe (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

#### *Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel*

Patienten mit latentem oder bestehendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Deshalb sollte bei Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Da Levofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem bis hin zum anaphylaktischen Schock) hervorrufen, gelegentlich schon nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt oder einen Notarzt informieren, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird.

#### *Schwere bullöse Reaktionen*

Unter Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem 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.

#### *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) berichtet worden, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es sind Fälle von hypoglykämischem Koma bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Prävention der Photosensibilisierung*

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilität berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

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

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

### *Psychotische Reaktionen*

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

### *QT-Intervallverlängerung*

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

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

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

### *Periphere Neuropathie*

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Levofloxacin abgesetzt werden, um der Entwicklung eines irreversiblen Schadens vorzubeugen.

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Unter Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis hin zum letalen Leberversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit schweren Grund-/Begleiterkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt konsultieren sollen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz und Druckschmerz im Bauch.

### *Exazerbation einer Myasthenia gravis*



Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwere Nebenwirkungen nach Markteinführung (einschließlich Tod oder Beatmungspflicht) werden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Daher wird Levofloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

#### *Sehstörungen*

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Wirkungen auf die Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenspezialist konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

#### *Superinfektion*

Bei längerer Behandlung mit Levofloxacin kann es zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen kommen. Im Falle einer Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden.

#### *Beeinträchtigung von Laborergebnissen*

Unter Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Levofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und so zu falsch negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

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

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tavanic

##### *Eisensalze, Zinksalze, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, Didanosin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eisensalzen oder von magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*) und Tavanic Filmtabletten ist die Resorption von Levofloxacin signifikant reduziert. Eine gleichzeitige Verwendung von Fluorchinolonen mit Multivitamin-Zubereitungen, die Zink enthalten, senkt anscheinend die Resorption. Es wird empfohlen, Zubereitungen, die 2-wertige oder 3-wertige Kationen enthalten, wie beispielsweise Eisen- oder Zinksalze oder magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*), 2 Stunden vor bis 2 Stunden nach der Anwendung von Tavanic Filmtabletten nicht einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für Calciumsalze konnte ein minimaler Effekt auf die Resorption von Levofloxacin nach oraler Gabe nachgewiesen werden.

##### *Sucralfat*

Die Bioverfügbarkeit von Tavanic Filmtabletten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sucralfat signifikant reduziert. Muss der Patient mit Sucralfat und Tavanic Filmtabletten gleichzeitig behandelt werden, ist es am besten, Sucralfat 2 Stunden nach Einnahme der Tavanic Filmtabletten einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

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

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Interaktionen von Levofloxacin mit Theophyllin nachgewiesen werden. Es kann jedoch möglicherweise zu einer deutlichen Herabsetzung der Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen.

Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation ca. 13 % höher als bei alleiniger Gabe.

#### *Probenecid und Cimetidin*

Probenecid und Cimetidin hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die Elimination von Levofloxacin. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin (24 %) und Probenecid (34 %) reduziert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind.

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z. B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden. Dies gilt besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

#### *Weitere Hinweise*

In klinisch-pharmakologischen Studien zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Levofloxacin bei gleichzeitiger Gabe folgender Arzneimittel: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

#### Wirkungen von Tavanic auf andere Arzneimittel

##### *Ciclosporin*

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33 % verlängert.

##### *Vitamin-K-Antagonisten*

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/Abfall des Quick-Wertes) und/oder auch Blutungen berichtet. Diese Blutungen können auch schwer sein. Deshalb sollten die Gerinnungswerte bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin 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 „QT-Intervallverlängerung“).

##### *Weitere Hinweise*

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass Levofloxacin keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Theophyllin (ein Test-Substrat für CYP1A2) ausübt; ein Hinweis, dass Levofloxacin kein CYP1A2-Inhibitor ist.

#### Sonstige Interaktionen

##### *Nahrungsmittel*

Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit der Nahrung. Tavanic Filmtabletten können deshalb unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Schwangerschaft*

Es gibt nur wenige Daten über den Einsatz von Levofloxacin bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dennoch darf Levofloxacin bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und tierexperimentelle Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke durch Fluorchinolone bei heranwachsenden Tieren hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### *Stillzeit*

Tavanic ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Levofloxacin in die menschliche Muttermilch. Allerdings weiß man von anderen Fluorchinolonen, dass sie in die Muttermilch übergehen. Aufgrund fehlender Studien am Menschen und weil tierexperimentelle Daten auf ein Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke bei heranwachsenden Tieren durch Fluorchinolone schließen lassen, darf Levofloxacin bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

### *Fertilität*

Levofloxacin verursachte keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der Reproduktivität bei Ratten.

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Auto fahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben basieren auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 8.300 Patienten und auf umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, einschließlich Candida-Infektion, Erreger-Resistenz		

<b>Systemorganklasse</b>	<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>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock <sup>a</sup> , anaphylaktoider Schock <sup>a</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Albträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacksstörungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen, einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkrankungen			Sehstörungen wie verschwommen sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen

<b>Systemorganklasse</b>	<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>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen	<i>(nur nach i. v. Applikation:)</i> Phlebitis		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation		hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubinwerte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis

<b>Systemorganklasse</b>	<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>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <sup>b</sup>		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose		toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließlich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Serumkreatininwerte	akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>(nur nach i. v. Applikation):</i> Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung)	Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

<sup>a</sup>Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

<sup>b</sup>Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie.

#### 4.9 Überdosierung

Gemäß tierexperimentellen Toxizitätsstudien bzw. klinisch-pharmakologischen Studien mit suprathérapeutischen Dosen sind die wichtigsten zu erwartenden Symptome nach einer akuten Überdosierung mit Tavanic Filmtabletten zentralnervöse Störungen (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle), Verlängerungen des QT-Intervalls und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.

ZNS-Effekte (einschließlich Verwirrtheit, Krampfanfällen, Halluzinationen und Tremor) wurden nach Markteinführung beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut eingesetzt werden. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotikum, Fluorchinolone,  
ATC-Code: J01MA12.

Bei Levofloxacin handelt es sich um ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Es ist das S-(-)-Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

#### *Wirkungsmechanismus*

Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levofloxacin auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV.

#### *Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik*

Das Ausmaß der bakteriziden Aktivität von Levofloxacin hängt ab vom Verhältnis der maximalen Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) oder der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen inhibitorischen Konzentration (MHK).

#### *Resistenzmechanismus*

Resistenz gegen Levofloxacin 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 Levofloxacin ausüben.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen beobachtet. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

#### *Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung*

Die von EUCAST empfohlenen Grenzwerte von Levofloxacin zur Unterscheidung der empfindlichen von den intermediär empfindlichen sowie der intermediär empfindlichen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l) angegeben:

Klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin gemäß EUCAST (Version 2.0, 2012-01-01):

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup>Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.  
<sup>2</sup>Eine Low-Level-Fluorchinolonresistenz (MHK von Ciprofloxacin ist 0,12 bis 0,5 mg/l) kann auftreten, aber es gibt keinen Hinweis, dass diese Resistenz bei Atemwegsinfektionen durch *H. influenzae* klinisch von Bedeutung ist.  
<sup>3</sup>Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolats muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken. Solange keine Evidenz vorliegt für das klinische Ansprechen dieser bestätigten Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.  
<sup>4</sup>Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1-2 x 500 mg.

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



## Üblicherweise empfindliche Spezies

### Aerobe grampositive Bakterien

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* Methicillin-sensibel  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Streptokokken, Gruppe C und G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

### Aerobe gramnegative Bakterien

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

### Anaerobe Bakterien

*Peptostreptococcus*

### Andere

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Ureaplasma urealyticum*

## **Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können**

### **Aerobe grampositive Bakterien**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* Methicillin-resistent<sup>#</sup>

Koagulase-negative *Staphylococcus spp.*

### **Aerobe gramnegative Bakterien**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

### **Anaerobe Bakterien**

*Bacteroides fragilis*

### **Von Natur aus resistente Stämme**

#### **Aerobe grampositive Bakterien**

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen sehr wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 99 bis 100 %.

Die Nahrungsaufnahme hat nur einen geringen Effekt auf die Resorption von Levofloxacin.

Ein Steady State wird innerhalb von 48 Stunden erreicht bei einer Dosierung von 500 mg 1- bis 2-mal täglich.

### **Verteilung**

Ungefähr 30 bis 40 % von Levofloxacin sind an Serumproteine gebunden.

Das mittlere Verteilungsvolumen liegt ungefähr bei 100 l nach einzelner und wiederholter Gabe von 500 mg Levofloxacin und zeigt eine hohe Verteilung in die Körpergewebe an.

### **Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten**

Levofloxacin penetriert in Bronchialmukosa, Oberflächenfilm der Lunge, Alveolarmakrophagen, Lungengewebe, Haut (Blasenflüssigkeit), Prostatagewebe und Urin. Die Penetration von Levofloxacin in die Cerebrospinalflüssigkeit dagegen ist gering.

## Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid stellen weniger als 5 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis dar. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

## Elimination

Nach oraler und intravenöser Verabreichung von Levofloxacin wird die Substanz relativ langsam aus dem Plasma eliminiert ( $t_{1/2}$ : 6-8 Stunden). Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (> 85 % der verabreichten Dosis).

Die mittlere scheinbare Clearance von Levofloxacin nach einer einzelnen Gabe von 500 mg lag bei  $175 \pm 29,2$  ml/min.

Es gibt keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Levofloxacin nach intravenöser oder oraler Verabreichung, woraus sich schließen lässt, dass der orale und intravenöse Verabreichungsweg austauschbar sind.

## Linearität

Levofloxacin zeigt im Dosisbereich von 50 bis 1.000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

## Spezielle Patientengruppen

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin ist bei Nierenfunktionsstörungen beeinflusst. Mit abnehmender Nierenfunktion sind die renale Elimination und Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeiten erhöht (siehe Tabelle).

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

$Cl_{CR}$ [ml/min]	<20	20-40	50-80
$Cl_R$ [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

### *Ältere Patienten*

Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik zwischen jungen und älteren Patienten, außer denen, die mit einer veränderten Kreatinin-Clearance verbunden sind.

### *Geschlechtsunterschiede*

Eine getrennte Analyse für Männer und Frauen zeigte kleine bis unbedeutende Unterschiede in der Pharmakokinetik von Levofloxacin. Es gibt keine Hinweise, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede klinisch relevant sind.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine spezielle Gefahr für Menschen (basierend auf konventionellen Studien zu Einzeldosis-Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Karzinogenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität).

Levofloxacin verursachte keine Störungen der Fertilität oder Reproduktionsfähigkeit bei Ratten und als einziger Effekt mütterlicher Toxizität zeigte sich eine verzögerte Reife des Fetus.

Levofloxacin induzierte keine Genmutationen in Bakterien oder Zellen von Säugetieren, allerdings kam es *in vitro* zu Chromosomenaberrationen in Lungenzellen von chinesischen Hamstern. Dies ist zurückzuführen auf eine Hemmung der Topoisomerase II. *In-vivo*-Tests (Mikronukleus-, Schwesterchromatidaustausch-, UDS-, Dominant-letal-Test) ergaben keine Genotoxizität.

Nur in sehr hohen Dosen zeigte Levofloxacin bei Mäusen ein phototoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte kein genotoxisches Potenzial in einem Test zur Photomutagenität und es reduzierte die Tumorentwicklung in einer Studie zur Photokarzinogenität.

Wie andere Fluorchinolone zeigte Levofloxacin an Ratten und Hunden Auswirkungen auf den Knorpel (Bläschenbildung und Hohlräume). Diese Effekte waren bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tavanic 250 mg Filmtabletten mit einem Gewicht von 315 mg enthalten die nachfolgend genannten Hilfsstoffe:

Tavanic 500 mg Filmtabletten mit einem Gewicht von 630 mg enthalten die nachfolgend genannten Hilfsstoffe:

#### **Tablettenkern**

Crospovidon  
Hypropylmethylcellulose  
mikrokristalline Cellulose  
Octadecylhydrogenfumarat, Natriumsalz

#### **Tablettenfilm**

Hypropylmethylcellulose  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Macrogol 8000  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Aluminiumblister mit Filmtabletten.

Packungsgrößen für 250 mg Filmtabletten: 1, 3, 5, 7, 10, 50 und 200 Stück.

Packungsgrößen für 500 mg Filmtabletten: 1, 5, 7, 10, 50, 200 und 500 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Bruchrille ermöglicht eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

[ist national auszufüllen]

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

Datum der Zulassung: [ist national auszufüllen]

Datum der letzten Verlängerung: [ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavanic 250 mg Filmtabletten  
Tavanic 500 mg Filmtabletten  
Levofloxacin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.  
Eine Filmtablette enthält 500 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### *Für 250 mg Filmtabletten*

1 Filmtablette  
3 Filmtabletten  
5 Filmtabletten  
7 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
200 Filmtabletten

##### *Für 500 mg Filmtabletten*

1 Filmtablette  
5 Filmtabletten  
7 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
200 Filmtabletten  
500 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Wie vom Arzt verordnet einnehmen.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[ist national auszufüllen]

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[ist national auszufüllen]

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

[ist national auszufüllen]



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PVC/ALUMINIUM-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tavanic 250 mg Filmtabletten  
Tavanic 500 mg Filmtabletten  
Levofloxacin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[ist national auszufüllen]

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**PACKUNGSBEILAGE**

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**  
**Tavanic® 250 mg Filmtabletten**  
**Tavanic® 500 mg Filmtabletten**

**Levofloxacin**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was sind Tavanic Filmtabletten und wofür werden sie angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tavanic Filmtabletten beachten?
3. Wie sind Tavanic Filmtabletten einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Tavanic Filmtabletten aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was sind Tavanic Filmtabletten und wofür werden sie angewendet?**

Die Bezeichnung Ihres Arzneimittels lautet Tavanic Filmtabletten. Tavanic Filmtabletten enthalten einen Wirkstoff mit der Bezeichnung Levofloxacin. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimittel-Wirkstoffen, die als Antibiotika bezeichnet werden. Levofloxacin ist ein Chinolon-Antibiotikum. Es wirkt, indem es die Bakterien tötet, die in Ihrem Körper Infektionen hervorrufen.

**Tavanic Filmtabletten eignen sich zur Behandlung von Infektionen:**

- der Nebenhöhlen,
- der Bronchien/Lungen, bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen oder Lungenentzündung,
- der Harnwege, einschließlich Nieren und Harnblase,
- der Prostata, bei lange bestehender Infektion,
- der Haut und des Unterhautgewebes, einschließlich der Muskeln. Dieses wird manchmal als „Weichteilgewebe“ bezeichnet.

Unter bestimmten Umständen können Tavanic Filmtabletten verwendet werden, um das Risiko zu verringern, nach Kontakt mit Milzbranderreger an Lungenmilzbrand zu erkranken oder um das Risiko einer Krankheitsverschlechterung zu verringern.

**2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tavanic Filmtabletten beachten?**

**Tavanic Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden und Sie müssen Ihren Arzt informieren:**

- wenn Sie allergisch gegen Levofloxacin, eines der anderen Chinolon-Antibiotika wie z. B. Moxifloxacin, Ciprofloxacin oder Ofloxacin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.  
Anzeichen einer allergischen Reaktion sind: Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- wenn Sie irgendwann an Epilepsie litten bzw. daran leiden.

- wenn Sie einmal Sehnenbeschwerden, wie zum Beispiel eine Sehnenentzündung, hatten, die mit einer Behandlung mit einem Chinolon-Antibiotikum zusammenhing. Eine Sehne ist ein Strang, der Ihre Muskeln mit dem Skelett verbindet.
- wenn Sie ein Kind oder Jugendlicher in der Wachstumsphase sind.
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder glauben, schwanger zu sein.
- wenn Sie stillen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Tavanic einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie das Arzneimittel einnehmen,**

- wenn Sie 60 Jahre oder älter sind,
- wenn Sie zurzeit Kortikosteroide anwenden; manchmal werden diese auch als Steroide bezeichnet (siehe Abschnitt „Einnahme von Tavanic Filmtabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln“),
- wenn Sie einmal einen Krampfanfall hatten,
- wenn Sie eine Hirnschädigung erlitten haben, z. B. aufgrund eines Schlaganfalls oder einer anderen Hirnverletzung,
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben,
- wenn Sie eine Krankheit mit der Bezeichnung „Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel“ haben. Dann haben Sie ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutbildveränderungen, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden.
- wenn Sie einmal eine psychische Erkrankung hatten bzw. haben,
- wenn Sie einmal Herzprobleme hatten bzw. haben. Sie sollten dieses Arzneimittel nur unter Vorsicht anwenden, wenn Sie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls (sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität) geboren wurden oder diese bei Verwandten aufgetreten ist, Ihr Salzhaushalt im Blut gestört ist (insbesondere wenn der Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut erniedrigt ist), Ihr Herzrhythmus sehr langsam ist (Bradykardie), bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz), Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) hatten, Sie weiblich oder ein älterer Patient sind oder Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu anormalen EKG-Veränderungen führen (siehe auch Abschnitt „Einnahme von Tavanic Filmtabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie Diabetiker sind,
- wenn Sie einmal eine Lebererkrankung hatten bzw. haben,
- wenn Sie an Myasthenia gravis (Muskelschwäche) leiden.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eine der oben aufgeführten Aussagen auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker, bevor Sie Tavanic einnehmen.

#### **Einnahme von Tavanic Filmtabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Denn Tavanic kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Umgekehrt können einige Arzneimittel die Wirkweise von Tavanic beeinflussen.

#### **Informieren Sie bitte Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Denn wenn Sie diese Arzneimittel gemeinsam mit Tavanic einnehmen, ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht:**

- Kortikosteroide, die manchmal auch als Steroide bezeichnet werden – diese werden bei Entzündungen eingesetzt. Die Gefahr einer Sehnenentzündung oder eines Sehnenrisses kann dadurch erhöht sein.
- Warfarin – wird zur Blutverdünnung verwendet. Die Wahrscheinlichkeit einer Blutung kann erhöht sein. Ihr Arzt muss gegebenenfalls regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, wie gerinnungsfähig Ihr Blut ist.

- Theophyllin – wird bei chronischen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen ein Krampfanfall auftritt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von Tavanic größer.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Fenbufen, Ketoprofen und Indometacin, die bei Schmerzen und Entzündungen verwendet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen ein Krampfanfall auftritt, ist bei gleichzeitiger Einnahme von Tavanic größer.
- Ciclosporin - wird nach Organtransplantationen angewendet. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen von Ciclosporin auftreten, ist erhöht.
- Arzneimittel, die bekanntermaßen Ihren Herzrhythmus verändern: Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika wie z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), gegen Depressionen (trizyklische Antidepressiva wie z. B. Amitriptylin und Imipramin), gegen bakterielle Infektionen (bestimmte Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide wie z. B. Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin), gegen psychiatrische Erkrankungen (bestimmte Antipsychotika).
- Probenecid (zur Behandlung der Gicht) und Cimetidin (zur Behandlung von Magengeschwüren und Sodbrennen). Sollten Sie eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Tavanic anwenden, ist Vorsicht geboten. Wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis verringern.

**Nehmen Sie Tavanic Filmtabletten nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln ein. Denn diese können die Wirkweise von Tavanic Filmtabletten beeinflussen:**

- Eisentabletten (bei Blutarmut), Zinkpräparate, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida (bei Sodbrennen), Didanosin oder Sucralfat (bei Magengeschwüren). Siehe unten unter Abschnitt 3., „Wenn Sie bereits Eisentabletten, Zinkpräparate, Antazida, Didanosin oder Sucralfat einnehmen“.

#### **Urintests zum Nachweis von Opiaten**

Bei Personen, die Tavanic einnehmen, können Urintests zum Nachweis von starken Schmerzmitteln, die als „Opiate“ bezeichnet werden, „falsch positive“ Ergebnisse liefern. Wenn Ihr Arzt bei Ihnen einen Urin-test durchführen muss, teilen Sie ihm bitte mit, dass Sie zurzeit Tavanic einnehmen.

#### **Tuberkulose-Test**

Das Arzneimittel kann in bestimmten Tests zum Nachweis von Tuberkulose-Erregern „falsch negative“ Ergebnisse zur Folge haben.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Tavanic Filmtabletten nicht einnehmen:

- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder glauben, schwanger zu sein,
- wenn Sie stillen oder planen, Ihr Kind zu stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach der Einnahme dieses Arzneimittels können bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten; hierzu gehören Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Veränderungen der Sehfähigkeit. Einige dieser Nebenwirkungen können Ihre Konzentrationsfähigkeit und Ihre Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigen. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie weder ein Fahrzeug lenken noch Tätigkeiten ausführen, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit benötigen.

### **3. Wie sind Tavanic Filmtabletten anzuwenden?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie werden Tavanic Filmtabletten eingenommen?**

- Nehmen Sie diese Filmtabletten durch den Mund ein.

- Die Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Wasser geschluckt.
- Die Filmtabletten können zu den Mahlzeiten und jederzeit zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Schützen Sie Ihre Haut vor Sonnenlicht**

Halten Sie sich von direkter Sonneneinstrahlung fern, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen und noch 2 Tage nach Behandlungsende. Der Grund dafür ist, dass die Haut für Sonnenlicht wesentlich empfindlicher wird und möglicherweise brennt, kribbelt oder stark Blasen bildet, wenn Sie nicht die folgenden Vorsichtsmaßnahmen ergreifen:

- Achten Sie darauf, eine Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.
- Tragen Sie immer einen Hut und Kleidung, die Ihre Arme und Beine bedeckt.
- Vermeiden Sie künstliche UV-Strahlung (Solarium).

### **Wenn Sie bereits Eisentabletten, Zinkpräparate, Antazida, Didanosin oder Sucralfat einnehmen,**

- dürfen Sie diese Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Tavanic einnehmen. Nehmen Sie Ihre Dosis dieser Arzneimittel mindestens 2 Stunden vor oder nach den Tavanic Filmtabletten ein.

### **Wie viel ist einzunehmen?**

- Ihr Arzt wird bestimmen, wie viele Tavanic Filmtabletten Sie einnehmen sollen.
- Die Dosis ist abhängig von der Art Ihrer Infektion und wo sich die Infektion in Ihrem Körper befindet.
- Die Dauer Ihrer Behandlung hängt davon ab, wie schwerwiegend Ihre Infektion ist.
- Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung Ihres Arzneimittels zu schwach oder zu stark ist, dürfen Sie die Dosis nicht selbst ändern, sondern fragen bitte Ihren Arzt.

### **Erwachsene und ältere Patienten**

#### **Infektionen der Nebenhöhlen**

- 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, einmal täglich,
- oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, einmal täglich.

#### **Infektionen der Bronchien bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen**

- 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, einmal täglich,
- oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, einmal täglich.

#### **Lungenentzündung**

- 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, ein- oder zweimal täglich,
- oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, ein- oder zweimal täglich.

#### **Infektionen der Harnwege, einschließlich Nieren und Harnblase**

- 1 oder 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, einmal täglich,
- oder ½ oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, einmal täglich.

#### **Infektionen der Prostata**

- 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, einmal täglich,
- oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, einmal täglich.

#### **Infektionen von Haut und Unterhautgewebe, einschließlich Muskeln**

- 2 Filmtabletten Tavanic 250 mg, ein- oder zweimal täglich,
- oder 1 Filmtablette Tavanic 500 mg, ein- oder zweimal täglich.

### **Erwachsene und ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Ihr Arzt muss Ihnen gegebenenfalls eine niedrigere Dosierung verordnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Tavanic Filmtabletten eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr Filmtabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie einen Arzt oder suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf. Nehmen Sie die Arzneimittelschachtel mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben. Es können folgende Wirkungen eintreten: Krampfanfälle,

Verwirrtheitsgefühl, Schwindel/Benommenheit, Bewusstseinstäubung, Zittern und Herzprobleme – diese führen zu unregelmäßigem Herzschlag und zu Übelkeit oder Magenbeschwerden.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Tavanic Filmtabletten vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Tablette vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie dies bemerken, sofern nicht schon die nächste Dosis eingenommen werden soll. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Tavanic Filmtabletten abbrechen**

Brechen Sie die Verabreichung von Tavanic nicht ab, nur weil Sie sich wieder besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie die Behandlung mit den Filmtabletten durchführen, wie vom Arzt verordnet. Wenn Sie die Filmtabletten zu früh absetzen, kann die Infektion gegebenenfalls erneut auftreten, Ihr Zustand kann sich verschlimmern oder die Bakterien können gegen das Arzneimittel resistent werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leicht oder mittelschwer ausgeprägt und klingen häufig nach kurzer Zeit wieder ab.

#### **Brechen Sie die Einnahme von Tavanic ab und suchen Sie sofort einen Arzt oder ein Krankenhaus auf, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:**

**Sehr selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- Allergische Reaktionen. Hierzu gehören u. a.: Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.

#### **Brechen Sie die Einnahme von Tavanic ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie folgende schwerwiegende Nebenwirkungen bemerken – möglicherweise benötigen Sie dringend eine ärztliche Behandlung:**

**Selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)

- Wässrige Durchfälle, gegebenenfalls mit Blutspuren, möglicherweise mit Magenkrämpfen und Fieber. Dies könnten Anzeichen einer schweren Darmerkrankung sein.
- Schmerzen und Entzündungen der Sehnen oder Bänder mit der Möglichkeit des Zerreißen. Die Achillessehne ist am häufigsten betroffen.
- Krampfanfälle.

**Sehr selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen)

- Brennen, Kribbeln, Schmerzen oder Taubheitsgefühl. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer Erkrankung handeln, die als „Neuropathie“ bezeichnet wird.

#### **Weitere:**

- Schwere Hautausschläge, darunter Blasenbildung oder Abschälen der Haut im Bereich von Lippen, Augen, Mund, Nase und Genitalien,
- Appetitverlust, gelbe Verfärbung von Haut und Augen, dunkel gefärbter Urin, Juckreiz oder druckempfindlicher Bauch. Dies können Anzeichen einer Lebererkrankung sein, die auch ein tödlich verlaufendes Leberversagen beinhalten kann.

Wenn Sie Sehstörungen oder irgendwelche anderen Augenbeschwerden unter Tavanic bemerken, müssen Sie unverzüglich einen Augenarzt um Rat fragen.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage dauert:**

**Häufig** (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Schlafstörungen,
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- Unwohlsein (Übelkeit, Erbrechen) und Durchfall,
- Anstieg mancher Leberwerte in Ihrem Blut.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)

- Vermehrung anderer Bakterien oder Pilze, Infektionen durch Candida-Pilze, möglicherweise behandlungsbedürftig,
- Änderungen der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Eosinophilie), die sich bei den Ergebnissen entsprechender Blutuntersuchungen zeigen,
- Stressgefühl (Angst), Verwirrtheit, Nervosität, Schläfrigkeit, Zittern, Schwindelgefühl (Drehschwindel),
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe),
- Änderungen der Geschmackswahrnehmung, Appetitverlust, Magenverstimmung oder Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Schmerzen in der Magengegend, Blähungen oder Verstopfung,
- Juckreiz und Hautausschlag, starker Juckreiz oder Nesselsucht (Urtikaria), vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose),
- Gelenk- oder Muskelschmerzen,
- Blutuntersuchungen zeigen ungewöhnliche Ergebnisse aufgrund von Leber- (erhöhte Bilirubinwerte) oder Nierenerkrankungen (erhöhte Kreatininwerte),
- allgemeine Schwäche.

**Selten** (kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen)

- Neigung zu Blutergüssen und Blutungen, aufgrund eines Abfalls der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- niedrige Zahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie),
- übertriebene Immunantwort (Hypersensitivität),
- Abfallen des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Dies ist für Diabetiker von besonderer Bedeutung.
- Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich vorhanden sind (Halluzinationen, Paranoia), Veränderung in Ihren Meinungen und Gedanken (psychotische Reaktionen) mit der Gefahr des Auftretens von Suizidgedanken oder suizidalen Handlungen,
- Niedergeschlagenheit, psychische Störungen, Unruhegefühl (Agitiertheit), ungewöhnliche Träume, Alpträume,
- Kribbelgefühl in Händen und Füßen (Parästhesien),
- Hörstörungen (Tinnitus) oder Sehstörungen (verschwommen sehen),
- ungewöhnlich schneller Herzschlag (Tachykardie) oder niedriger Blutdruck (Hypotonie),
- Muskelschwäche. Dies ist von besonderer Bedeutung für Patienten mit Myasthenia gravis (einer seltenen Erkrankung des Nervensystems),
- Nierenfunktionsstörungen und manchmal Nierenversagen aufgrund einer allergischen Reaktion der Nieren (so genannte interstitielle Nephritis),
- Fieber.

**Weitere Nebenwirkungen können sein:**

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie): aufgrund einer Schädigung der roten Blutkörperchen kann die Haut blass oder gelb werden, Abfall der Zahl aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie),
- Fieber, Halsschmerzen und allgemeines, anhaltendes Krankheitsgefühl. Dies ist möglicherweise auf eine Verringerung der Zahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose) zurückzuführen,
- Kreislaufkollaps (Anaphylaxie-ähnlicher Schock),



- erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) oder erniedrigte Blutzuckerwerte (Hypoglykämie), die zum hypoglykämischen Koma führen können. Dies ist für Diabetiker von besonderer Bedeutung.
- Änderungen der Geruchswahrnehmung, Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinnes (Parosmie, Anosmie, Ageusie),
- Beschwerden beim Bewegen und Gehen (Dyskinesie, extrapyramidale Störungen),
- vorübergehender Verlust des Bewusstseins oder der Körperhaltung (Synkope),
- vorübergehender Verlust der Sehfähigkeit,
- Verminderung oder Verlust des Gehörs,
- anormal schneller Herzrhythmus, lebensbedrohlicher, unregelmäßiger Herzschlag, einschließlich Herzstillstand, Veränderung des Herzrhythmus (Verlängerung des QT-Intervalls, sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität),
- Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifende Atmung (Bronchospasmus),
- allergische Reaktionen der Lunge,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- Entzündung der Leber (Hepatitis),
- erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut für Sonne und ultraviolettes Licht (UV-Licht) (Photosensibilität),
- Entzündung der Blutgefäße aufgrund einer allergischen Reaktion (Vaskulitis),
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis),
- Muskelriss und Muskelzerfall (Rhabdomyolyse),
- Rötung und Schwellung des Gelenks (Arthritis),
- Schmerzen, einschließlich Rücken-, Brust- und Gliederschmerzen,
- Porphyrieanfalle bei Patienten, die bereits an einer Porphyrie leiden (eine sehr seltene Stoffwechselkrankheit).
- anhaltende Kopfschmerzen mit oder ohne Verschwommensehen (benigne intrakranielle Hypertonie).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## **5. Wie sind Tavanic Filmtabletten aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich; es ist jedoch am besten, Tavanic Filmtabletten in der Originalverpackung (Blisterstreifen in der Schachtel) an einem trockenen Platz aufzubewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterfolie nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Tavanic Filmtabletten enthalten**

Der Wirkstoff ist Levofloxacin. Eine Tablette von Tavanic 250 mg Filmtabletten enthält 250 mg Levofloxacin und eine Tablette von Tavanic 500 mg Filmtabletten enthält 500 mg Levofloxacin.

Die sonstigen Bestandteile sind

- im Tablettenkern: Crospovidon, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose und Natriumstearylformurat,
- im Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol, Eisenoxidhydrat (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Tavanic Filmtabletten aussehen und Inhalt der Packung**

Tavanic Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Filmtabletten sind oblong (länglich) mit einer Bruchkerbe und hellgelblich weiß bis rötlich weiß gefärbt.

Tavanic 250 mg Filmtabletten werden in Packungsgrößen mit 1, 3, 5, 7, 10, 50 und 200 Filmtabletten geliefert.

Tavanic 500 mg Filmtabletten werden in Packungsgrößen mit 1, 5, 7, 10, 50, 200 und 500 Filmtabletten geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

[ist national auszufüllen]

#### **Hersteller**

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter der folgenden Bezeichnung zugelassen:

Tavanic

Diese Gebrauchsinformation enthält nicht alle Angaben zu Ihrem Arzneimittel. Wenn Sie Fragen haben oder wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

[ist national auszufüllen]