

## 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.

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

Bei den unten aufgeführten Infektionen sollte Tavanic nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

- akute bakterielle Sinusitis,
- akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einschließlich einer Bronchitis,
- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen,
- unkomplizierte Zystitis (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 sowie der Empfindlichkeit des wahrscheinlich zugrunde liegenden Erregers.

Tavanic Filmtabletten 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 Dosisempfehlungen gegeben werden:

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

| <b>Indikation</b>                                                                        | <b>Tagesdosierung</b><br>(entsprechend dem Schweregrad) | <b>Behandlungsdauer</b><br>(entsprechend dem Schweregrad) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Akute bakterielle Sinusitis                                                              | 500 mg einmal täglich                                   | 10–14 Tage                                                |
| Akute Exazerbation einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung, inklusive Bronchitis | 500 mg einmal täglich                                   | 7–10 Tage                                                 |
| Ambulant erworbene Pneumonie                                                             | 500 mg ein- oder zweimal täglich                        | 7–14 Tage                                                 |
| Akute 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 ein- 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:<br>250 mg       | Erstdosis:<br>500 mg       | Erstdosis:<br>500 mg       |
| 50–20 ml/min                                                   | dann:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>250 mg/24 Stunden | dann:<br>250 mg/12 Stunden |
| 19–10 ml/min                                                   | dann:<br>125 mg/48 Stunden | dann:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>125 mg/12 Stunden |
| < 10 ml/min (einschließlich Hämodialyse und CAPD) <sup>1</sup> | dann:<br>125 mg/48 Stunden | dann:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>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“).

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**

Die Anwendung von Levofloxacin sollte bei Patienten, die in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonehaltigen Arzneimitteln hatten (siehe Abschnitt 4.8), vermieden werden. Die Behandlung dieser Patienten mit Levofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### *Resistenzrisiken*

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 Konsensuspapiere beziehen.

### *Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen*

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Levofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

### *Tendinitis und Sehnenruptur*

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht eingeschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis oder Sehnenruptur ist bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach einer Organtransplantation, Patienten mit Tagesdosen von 1.000 mg und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden. Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Levofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten entsprechend behandelt werden (z. B. Ruhigstellung). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

### *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 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel*

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-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 arzneimittelinduzierte Hautreaktionen*

Im Zusammenhang mit einer Levofloxacin-Behandlung wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN, auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte Levofloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS unter Levofloxacin entwickelt, darf eine Levofloxacin-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

## *Dysglykämie*

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) berichtet worden, die häufiger bei älteren Patienten, üblicherweise bei Diabetikern, auftraten, 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). Die Behandlung mit Tavanic muss unverzüglich abgebrochen werden und eine alternative antibakterielle Behandlung ohne Fluorchinolone muss in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient von Abweichungen der Blutglucosewerte berichtet.

## *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 unmittelbar bei den ersten Symptomen dieser Reaktionen abzusetzen, und Patienten müssen angewiesen werden ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen. Eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone muss in Betracht gezogen werden 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*

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie, wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche, auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

### *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.

### *Aortenaneurysma, Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz*

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewbserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom) oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis)

angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen im Fall von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

### *Akute Pankreatitis*

Bei Patienten, die mit Levofloxacin behandelt werden, kann eine akute Pankreatitis auftreten. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Patienten, bei denen Übelkeit, Unwohlsein, abdominale Beschwerden, akute Abdominalschmerzen oder Erbrechen auftreten, sollte umgehend eine ärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis sollte Levofloxacin abgesetzt werden; bei Bestätigung sollte Levofloxacin nicht wieder angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### *Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nicht steroidale 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, nicht steroidalen 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**

Tavanic hat einen geringen oder mäßigen Einfluss 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. Autofahren, 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 ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), 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.

Nebenwirkungstabelle

| Systemorganklasse                            | Häufig<br>( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ) | Gelegentlich<br>( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )                  | Selten<br>( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )                                                                             | Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      |                                         | Pilzinfektion, einschließlich Candida-Infektion, Erregerresistenz |                                                                                                                           |                                                                                                                                   |
| 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>1</sup> , anaphylaktoider Schock <sup>1</sup> (siehe Abschnitt 4.4)                                  |
| Endokrine Erkrankungen                       |                                         |                                                                   | Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)                                                    |                                                                                                                                   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        |                                         | Anorexie                                                          | Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)                                   | Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                               |
| Psychiatrische Erkrankungen*                 | Schlaflosigkeit                         | Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität                           | psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Albträume, Delirium | psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4) |

| <b>Systemorganklasse</b>                                            | <b>Häufig</b><br>(≥ 1/100 bis<br>< 1/10)      | <b>Gelegentlich</b><br>(≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100)     | <b>Selten</b><br>(≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000)                                                                 | <b>Nicht bekannt</b> (auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren Daten<br>nicht abschätzbar)                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des<br>Nervensystems*                                  | Kopf-<br>schmerzen,<br>Benommenheit           | Schläfrigkeit,<br>Tremor,<br>Geschmacks-<br>störungen | Krampfanfälle (siehe<br>Abschnitte 4.3 und<br>4.4),<br>Parästhesien,<br>eingeschränktes<br>Erinnerungsvermögen | periphere sensorische<br>Neuropathie (siehe<br>Abschnitt 4.4),<br>periphere<br>sensomotorische<br>Neuropathie (siehe<br>Abschnitt 4.4),<br>Geruchsstörungen,<br>einschließlich<br>Geruchsverlust,<br>Dyskinesie,<br>extrapyramidale<br>Störungen,<br>Ageusie,<br>Synkopen,<br>benigne intrakranielle<br>Hypertonie |
| Augenerkrankungen*                                                  |                                               |                                                       | Sehstörungen wie<br>Verschwommensehen<br>(siehe Abschnitt 4.4)                                                 | vorübergehender<br>Sehverlust (siehe<br>Abschnitt 4.4),<br>Uveitis                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Erkrankungen des<br>Ohrs und des<br>Labyrinths*                     |                                               | Vertigo                                               | Tinnitus                                                                                                       | Hörverlust,<br>Hörstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Herzerkrankungen**                                                  |                                               |                                                       | Tachykardie,<br>Palpitationen                                                                                  | ventrikuläre<br>Tachykardie, die zum<br>Herzstillstand führen<br>kann,<br>ventrikuläre<br>Arrhythmie und<br>Torsade de pointes<br>(vorwiegend berichtet<br>bei Patienten mit<br>Risikofaktoren für<br>eine QT-<br>Verlängerung),<br>EKG QT-<br>Verlängerung (siehe<br>Abschnitte 4.4 und<br>4.9)                   |
| Gefäßerkrankungen*<br>*                                             | (nur nach i. v.<br>Applikation:)<br>Phlebitis |                                                       | Hypotonie                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Erkrankungen der<br>Atemwege, des<br>Brustraums und<br>Mediastinums |                                               | Dyspnoe                                               |                                                                                                                | Bronchospasmus,<br>allergische<br>Pneumonitis                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Systemorganklasse</b>                                          | <b>Häufig</b><br>(≥ 1/100 bis<br>< 1/10)                                      | <b>Gelegentlich</b><br>(≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100)              | <b>Selten</b><br>(≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000)                                                                                                                                                                                                    | <b>Nicht bekannt</b> (auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren Daten<br>nicht abschätzbar)                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts                        | Diarrhö,<br>Erbrechen,<br>Übelkeit                                            | Abdominalschmerzen,<br>Dyspepsie,<br>Blähungen,<br>Obstipation |                                                                                                                                                                                                                                                   | hämorrhagische<br>Diarrhö, welche in<br>sehr seltenen Fällen<br>ein Hinweis auf eine<br>Enterokolitis,<br>einschließlich<br>pseudomembranöser<br>Kolitis, sein kann<br>(siehe Abschnitt 4.4),<br>Pankreatitis (siehe<br>Abschnitt 4.4) |
| Leber- und<br>Gallenerkrankungen                                  | erhöhte<br>Leberenzymwerte<br>(ALT/AST,<br>alkalische<br>Phosphatase,<br>GGT) | erhöhte<br>Bilirubinwerte                                      |                                                                                                                                                                                                                                                   | Gelbsucht und<br>schwere<br>Leberschäden,<br>einschließlich Fällen<br>von letalem akutem<br>Leberversagen,<br>insbesondere bei<br>Patienten mit<br>schweren<br>Grunderkrankungen<br>(siehe Abschnitt 4.4),<br>Hepatitis                |
| Erkrankungen der<br>Haut und des<br>Unterhautgewebes <sup>2</sup> |                                                                               | Exanthem,<br>Pruritus,<br>Urtikaria,<br>Hyperhidrose           | Arzneimittelreaktion<br>mit Eosinophilie und<br>systemischen<br>Symptomen (DRESS)<br>(siehe Abschnitt 4.4),<br>fixes<br>Arzneimittlexanthem                                                                                                       | toxische epidermale<br>Nekrolyse,<br>Stevens-Johnson-<br>Syndrom,<br>Erythema<br>multiforme,<br>Photosensibilisierungs-<br>reaktionen (siehe<br>Abschnitt 4.4),<br>leukozytoklastische<br>Vaskulitis,<br>Stomatitis                    |
| Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen*   |                                                                               | Arthralgie,<br>Myalgie                                         | Sehnenbeschwerden<br>(siehe Abschnitte 4.3<br>und 4.4), einschließlich<br>Tendinitis (z. B.<br>Achillessehne),<br>Muskelschwäche, die<br>bei Patienten mit<br>Myasthenia gravis<br>von besonderer<br>Bedeutung sein kann<br>(siehe Abschnitt 4.4) | Rhabdomyolyse,<br>Sehnenriss (z. B.<br>Achillessehne) (siehe<br>Abschnitte 4.3 und<br>4.4),<br>Bänderriss,<br>Muskelriss,<br>Arthritis                                                                                                 |
| Erkrankungen der<br>Nieren und<br>Harnwege                        |                                                                               | erhöhte<br>Serumkreatininwerte                                 | akutes<br>Nierenversagen (z. B.<br>bei interstitieller<br>Nephritis)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                        |

| Systemorganklasse                                                      | Häufig<br>(≥ 1/100 bis<br>< 1/10)                                                                     | Gelegentlich<br>(≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100) | Selten<br>(≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000) | Nicht bekannt (auf<br>Grundlage der<br>verfügbaren Daten<br>nicht abschätzbar)                      |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allgemeine<br>Erkrankungen und<br>Beschwerden am<br>Verabreichungsort* | (nur nach i. v.<br>Applikation:)<br>Reaktionen<br>an der<br>Infusionsstelle<br>(Schmerzen,<br>Rötung) | Asthenie                                   | Fieber                                  | Schmerzen<br>(einschließlich<br>Schmerzen im<br>Rücken, in der Brust<br>und in den<br>Extremitäten) |

<sup>1</sup>Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

<sup>2</sup>Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

– Porphyr-Attacken bei Patienten mit Porphyr.

\*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

\*\*Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*

*Traisengasse 5*

*1200 Wien*

*Österreich*

*Fax: +43 (0) 50 555 36207*

*Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen.

#### 4.9. Überdosierung

Gemäß tierexperimentellen Toxizitätsstudien bzw. klinisch-pharmakologischen Studien mit supratherapeutischen 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 MHK-Grenzwerte für Levofloxacin zur Unterscheidung der sensiblen von den bei erhöhter Exposition sensiblen Erregern sowie der bei erhöhter Exposition sensiblen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l) angegeben:

Klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin gemäß EUCAST (Version 10.0, 2020-01-01):

| Erreger                                           | Sensibel          | Resistent      |
|---------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| <i>Enterobacterales</i>                           | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg/l     |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                           | $\leq 0,001$ mg/l | $> 1$ mg/l     |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                         | $\leq 0,5$ mg/l   | $> 1$ mg/l     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                      | $\leq 0,001$ mg/l | $> 1$ mg/l     |
| Koagulase-negative <i>Staphylokokken</i>          | $\leq 0,001$ mg/l | $> 1$ mg/l     |
| <i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>             | $\leq 4$ mg/l     | $> 4$ mg/l     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   | $\leq 0,001$ mg/l | $> 2$ mg/l     |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G) | $\leq 0,001$ mg/l | $> 2$ mg/l     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                     | $\leq 0,06$ mg/l  | $> 0,06$ mg/l  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                      | $\leq 0,125$ mg/l | $> 0,125$ mg/l |

|                                                                                          |            |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| <i>Helicobacter pylori</i>                                                               | ≤ 1 mg/l   | > 1 mg/l |
| <i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i> <sup>2</sup>                            | ≤ 2 mg/l   | > 2 mg/l |
| <i>Aeromonas</i> spp.                                                                    | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| PK-PD-Grenzwerte (nicht speziesspezifisch)                                               | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| <sup>1</sup> Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen.                                     |            |          |
| <sup>2</sup> Die Sensibilität kann von der Ciprofloxacin-Sensibilität abgeleitet werden. |            |          |

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 Zerebrospinalflüssigkeit dagegen ist gering.

## Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten Desmethylevofloxacin 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 Einzeldosistoxizität, 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 der Feten.

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

Hypromellose

mikrokristalline Cellulose

Octadecylhydrogenfumarat, Natriumsalz

#### *Tablettenfilm*

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Talkum

Macrogol 8000

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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, 14, 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**

sanofi-aventis GmbH  
Turm A, 29. OG  
Wienerbergstraße 11  
1100 Wien  
Österreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Tavanic 250 mg Filmtabletten: 1-22319

Tavanic 500 mg Filmtabletten: 1-22320

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

September 2022

### **11. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.