

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tarivid i. v. 200 mg
Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 220 mg Ofloxacinhydrochlorid, entsprechend 200 mg Ofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.
Klare, grünlich gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Infektionen der Niere, der Harnwege und der Geschlechtsorgane, Gonorrhö.
- Septische Infektionen.

Tarivid i. v. sollte bei den unten genannten Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden.

- Infektionen der Knochen und Gelenke.
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.
- Akute bakterielle Sinusitis.
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis.
- Ambulant erworbene Pneumonie.

Gegen *Treponema pallidum* ist Ofloxacin nicht wirksam.

Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von Tarivid zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung richten sich nach der Art und Schwere der Infektion.

Dosierung bei normaler Nierenfunktion

Siehe oben stehende Tabelle.

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

Es ist wichtig, dass die Zeitabstände zwischen den Gaben annähernd gleich sind.

Kinder und Jugendliche

Ofloxacin darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung bei normaler Nierenfunktion

Indikation	Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)	Behandlungsdauer (entsprechend dem Schweregrad)
Infektionen der Harnwege	1 × 100 mg bis 2 × 100 mg (bzw. 1 × 200 mg) Ofloxacin pro Tag	3 Tage
Infektionen der Nieren und Geschlechtsorgane	2 × 100 mg bis 2 × 200 mg Ofloxacin pro Tag	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Septische Infektionen	2 × 200 mg Ofloxacin pro Tag	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Infektionen der Knochen und Gelenke	200 mg zweimal täglich	3–4 Wochen (im Einzelfall auch länger)
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Akute bakterielle Sinusitis	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“
Ambulant erworbene Pneumonie	200 mg zweimal täglich	siehe allgemeine Angaben unter „Dauer der Behandlung“

Ältere Patienten

Neben der Beachtung einer möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 zu Herzerkrankungen).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Nierenfunktion – bestimmt als Kreatinin-Clearance oder als Serumkreatinin – wird folgende Dosierung vorgeschlagen:

Die Dosis sollte wie folgt reduziert werden:
Siehe unten stehende Tabelle.

Wenn die Kreatinin-Clearance nicht gemessen werden kann, kann sie anhand des Serumkreatinin-Spiegels mithilfe der Cockcroft-Formel für Erwachsene bestimmt werden:

Männer:

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

oder

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

Frauen:

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

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

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Tarivid i. v. ist zur langsamen intravenösen Infusion bestimmt. Die Infusionszeit muss mindestens 30 Minuten pro 200 mg Ofloxacin betragen. Dies gilt insbesondere, wenn Ofloxacin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die den Blutdruck senken können, oder mit barbiturathaltigen Anästhetika.

Tarivid i. v. ist mit folgenden Lösungen mischbar:

Isotonische Natriumchloridlösung, Ringerlösung und Glucoselösung 5 %.

Tarivid i. v. darf nur mit anderen Lösungen gemischt werden, wenn die Kompatibilität erwiesen ist.

Heparin und Tarivid i. v. dürfen nicht gemischt werden.

Tarivid i. v. sollte nur als frisch angebrochene Lösung verwendet werden.

Nachdem sich der Zustand des Patienten gebessert hat, kann von der Behandlung mit der Infusionslösung dosisgleich auf die

Die Dosis sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion wie folgt reduziert werden

Kreatinin-Clearance	Einzeldosis*	Dosierungsintervall
50 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg	24 Stunden
< 20 ml/min** oder Hämodialyse oder Peritonealdialyse	100 mg oder 200 mg	24 Stunden 48 Stunden

*Bezogen auf die Indikation und das Dosierungsintervall.

**Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion und bei Dialysepatienten sollten die Serumspiegel von Ofloxacin überwacht werden.

Behandlung mit Tabletten übergegangen werden.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen der Erreger und dem klinischen Bild. Grundsätzlich wird empfohlen, die Behandlung mindestens 2 bis 3 Tage über die Entfieberung und das Abklingen der Krankheitssymptome hinaus fortzuführen.

Bei akuten Infektionen reicht meist eine Behandlung von 7 bis 10 Tagen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Tarivid darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie oder erniedrigter Krampfschwelle des ZNS,
- bei Sehnenerkrankungen/-schäden im Zusammenhang mit einer früheren Chinolontherapie,
- bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren*,
- während der Schwangerschaft*,
- während der Stillzeit*.

*Da Gelenkknorpelschäden in der Wachstumsphase aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen nicht auszuschließen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Methicillin-resistente *S. aureus*

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

E. coli

Die Resistenz von *E. coli* – dem häufigsten 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.

P. aeruginosa

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

Streptokokken

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

Resistenzrisiko

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind lokale

Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

Infektionen der Knochen und Gelenke

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

Schwere bullöse Reaktionen

Unter Ofloxacin 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen und allergische Reaktionen nach der ersten Verabreichung von Fluorchinolonen sind berichtet worden. Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können sich, auch schon nach der ersten Gabe, zu einem lebensbedrohlichen Schock entwickeln. In diesem Fall muss Ofloxacin abgesetzt werden und es müssen angemessene Notfallmaßnahmen (z. B. Schockbehandlung, u. a. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) eingeleitet werden.

Durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhö, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung mit Tarivid auftritt (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende), 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 Ofloxacin eine schwere Diarrhö entwickelt. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Tarivid sofort beendet und unverzüglich eine angemessene Therapie eingeleitet werden (z. B. Einnahme spezieller Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist, wie orales Vancomycin, orales Teicoplanin oder Metronidazol). Arzneimittel, welche die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Tarivid ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder mit bekannter erniedrigter Krampfschwelle des ZNS (siehe Abschnitt 4.3). Wie andere Chinolone auch sollte Tarivid nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei sonstiger Prädisposition für epileptische Anfälle, wie z. B. bei Patienten mit bestehenden ZNS-Läsionen,

bei gleichzeitiger Behandlung mit Fenbifen oder vergleichbaren nicht steroidal Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe hierzu auch Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von Krampfanfällen sollte die Behandlung mit Tarivid abgebrochen werden. Die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen sind angezeigt (z. B. Atemwege freihalten und Gabe von Antikonvulsiva wie Diazepam oder Barbiturate).

Tendinitis

Selten kann es unter der Behandlung mit Chinolonen zur Tendinitis kommen, die unter Umständen zum Sehnenriss führen kann – vorwiegend bei der Achillessehne. Tendinitis und Sehnenriss (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 Sehnenriss ist bei über 60 Jahre alten Patienten 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 Ofloxacin 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 Tarivid sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. durch Immobilisation) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ofloxacin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte Tarivid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur nach Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.2) und unter ärztlicher Überwachung der Nierenfunktion eingesetzt werden.

Psychotische Reaktionen

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Unter Behandlung mit Tarivid können Leberschädigungen auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Tarivid nur unter ärztlicher Überwachung der Leberfunktion eingesetzt werden. Fälle von fulminanter Hepatitis, die zum Leberversagen (auch mit tödlichem Verlauf) führen können, sind unter Fluorchinolonen berichtet worden. Die Patienten sind darauf hin-

zuweisen, dass sie die Behandlung unterbrechen und ihren Arzt um Rat fragen sollen, wenn sich Anzeichen einer Lebererkrankung entwickeln, z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder ein druckempfindlicher Bauch (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

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

Myasthenia gravis

Fluorchinolone, einschließlich Ofloxacin, 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 Ofloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Ofloxacin 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.

Sekundärinfektionen

Wie bei anderen Antibiotika kann es insbesondere bei längerer Anwendung von Ofloxacin zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen kommen. Deshalb sollte der Zustand des Patienten in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert werden. Falls eine Sekundärinfektion auftritt, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Herzerkrankungen

Fälle einer QT-Intervall-Verlängerung wurden bei Patienten unter Fluorchinolonbehandlung, einschließlich Ofloxacin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

- angeborenes Long-QT-Syndrom,
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Makrolide, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel, einige nicht sedierende Antihistaminika [z. B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin], Antipsychotika),
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- ältere Patienten,

- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

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

Dysglykämie

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

Periphere Neuropathie

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Ofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensorimotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Ofloxacin abgesetzt werden, um das mögliche Risiko für die Entwicklung eines irreversiblen Schadens zu minimieren.

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 sollten diese Patienten, falls Ofloxacin angewendet werden muss, hinsichtlich des Auftretens einer Hämolyse eng überwacht werden.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe auch Abschnitte 4.7 und 4.8).

Beeinträchtigung von Laborergebnissen

Unter Behandlung mit Ofloxacin kann bei Patienten der Opiat- oder Porphyrinnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Sonstige Hinweise

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

Sollte es während der Infusion zu einem schweren Blutdruckabfall kommen, muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Tarivid enthält Natrium

Eine Flasche (100 ml) enthält 15,4 mmol (354 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tarivid i. v. mit potenziell blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann es zu plötzlichem Abfall des Blutdrucks kommen. Deshalb ist in diesen Fällen, ebenso wie bei gleichzeitiger Verabreichung mit barbiturathaltigen Narkosemitteln, eine Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion angezeigt.

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nicht steroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Interaktionen von Ofloxacin 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.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch sollte Ofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Makrolide, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel, einige nicht sedierende Antihistaminika [z. B. Astemizol, Terfenadin, Ebastin], Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/Abfall des Quick-Wertes) und/oder Blutungen berichtet. Diese Blutungen können auch schwerwiegend sein. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, sorgfältig den Gerinnungsstatus zu überwachen.

Glibenclamid

Ofloxacin kann zu einer geringen Erhöhung der Serumspiegel von Glibenclamid führen. Da es dann eher zu Hypoglykämien kommen kann, empfiehlt sich bei gleichzeitiger Gabe von Ofloxacin und Glibenclamid eine besonders genaue Blutzuckerüberwachung.

Probenecid, Cimetidin, Furosemid und Methotrexat

Bei gleichzeitiger Gabe setzte Probenecid die Gesamtclearance von Ofloxacin um 24 % herab und steigerte die AUC um 16 %. Vermutlich beruht dieser Effekt auf der Konkurrenz um oder der Hemmung eines aktiven Transporters bei der renalen tubulären Sekretion dieser Wirkstoffe. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ofloxacin und Wirkstoffen, welche die renale tubuläre Sekretion beeinflussen können, wie z. B. Probenecid, Cimetidin, Furosemid und Methotrexat, ist daher Vorsicht geboten, da es zu erhöhten Serumspiegeln und verstärkt zu Nebenwirkungen kommen kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ofloxacin bei Schwangeren vor.

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

indiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Ofloxacin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden und anderen schwerwiegenden schädlichen Wirkungen auf das gestillte Kind ist das Stillen während der Behandlung mit Tarivid zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Schwindel/Benommenheit, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situatio-

nen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Auto fahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen. Im Zusammenhang mit Alkohol gilt dies im verstärkten Maße. Die Patienten sollten daher ihre Reaktion auf die Behandlung beobachten, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle.

Hinweise:

Bis auf sehr seltene Fälle (einzelne Fälle von z. B. Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen) sind die beobachteten unerwünsch-

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vermehrung resistenter Bakterien und Pilze (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Panzytopenie	Agranulozytose, Knochenmarksdepression
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktische/anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktionen*, Angioödem*	Beteiligung innerer Organe bei Vaskulitis, anaphylaktischer/anaphylaktoider Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitlosigkeit		Hyperglykämie, Hypoglykämie, insbesondere bei Patienten, die mit Antidiabetika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4), hypoglykämisches Koma
Psychiatrische Erkrankungen		Erregungszustände, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit	psychotische Reaktionen (z. B. mit Halluzinationen), Angstzustände, Verwirrtheit, intensive Traumerlebnisse (bis zum Albtraum), Depression		psychotische Reaktionen und Depressionen mit Selbstgefährdung bis hin zu suizidalen Gedanken oder Handlungen (siehe Abschnitt 4.4), Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems		Unruhe, Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Sinnesstörungen wie Parästhesien (z. B. Hypo- oder Hyperästhesien), Geschmacks- und Geruchsstörungen (bis zum Verlust des Geruchssinnes)	sensorische/sensorische periphere Neuropathie*, Krampfanfälle*, extrapyramidale Symptome oder andere muskuläre Koordinationsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)	Tremor, Dyskinesie, Ageusie, Synkopen
Augenerkrankungen		Augenreizung, Augenbrennen, Konjunktivitis	Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen, Doppeltsehen und verändertes Farbsehen)		Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel	Gleichgewichtsstörungen	Tinnitus, Hörverlust	Hörstörungen

*Erfahrungen nach der Markteinführung.

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie		ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG-QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen	Phlebitis		Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		schwerer Blutdruckabfall bis zum Kollaps mit Bewusstlosigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hustenreiz, Nasopharyngitis, Nasenlaufen	Atemnot, Bronchospasmus		allergische Pneumonitis, schwere Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Enterokolitis (manchmal hämorrhagisch)	pseudomembranöse Kolitis* (siehe Abschnitt 4.4)	Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Pancreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Anstieg von Leberenzymen (ALAT, ASAT, LDH, Gamma-GT, alkalische Phosphatase) und/oder Bilirubin	cholestatischer Ikterus	Hepatitis, die schwer sein kann; schwerer Leberschaden*. Im Rahmen einer Ofloxacin-Behandlung wurden schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet, vor allem bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen wie Juckreiz, Ausschlag	Hitzewallungen, Schwitzen, Urtikaria, bläschenförmiger oder pustulöser Ausschlag	schwerwiegende Haut- und Schleimhautreaktionen (Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse), Photosensibilität (sonnenbrandähnliche Symptome, Verfärbung oder Ablösung der Nägel), vaskuläre Purpura, Vaskulitis, die in Einzelfällen zu Hautnekrosen führen kann	exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Medikamentenausschlag, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Tendinitis	Gelenk- und Muskelbeschwerden (z. B. Schmerzen), Sehnenruptur (z. B. der Achillessehne), siehe auch Abschnitt 4.4. Diese können bereits innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung auftreten und bilateral sein.	Rhabdomyolyse und/oder Myopathie, Muskelschwäche (von besonderer Bedeutung bei Patienten mit Myasthenia gravis), Muskelabrisse, Muskelriss, Bänderreiß, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Beeinträchtigung der Nierenfunktion (mit z. B. Anstieg des Serumkreatinins)	akutes Nierenversagen	akute interstitielle Nephritis

*Erfahrungen nach der Markteinführung.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					Porphyrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen und Rötung an der Infusionsstelle sowie Phlebitis				Asthenie, Pyrexie, Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

*Erfahrungen nach der Markteinführung.

ten Wirkungen nach Absetzen von Tarivid wieder abgeklungen.

Einige Nebenwirkungen (z. B. pseudomembranöse Kolitis, Überempfindlichkeitsreaktionen, Krampfanfälle) können unter Umständen akut lebensbedrohlich sein und sofortige Gegenmaßnahmen erfordern (siehe auch 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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

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

Therapie von Intoxikationen

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Es kann erforderlich werden, auch andere Organ- und Vitalfunktionen unter intensivmedizinischen Bedingungen zu überwachen und zu sichern.

Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die sofortige Behandlung mit Antikonvulsiva.

Im Falle einer massiven Überdosierung kann die Ausscheidung von Ofloxacin durch forcierte Diurese gesteigert werden.

Ein Teil des Ofloxacins kann durch Hämodialyse entfernt werden. Peritonealdialyse und CAPD können Ofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Ofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA01.

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ofloxacin beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers bzw. von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Ofloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen: Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Ofloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.

Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.

Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen *Enterobacteriaceae* beobachtet.

Es besteht partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ofloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

Grenzwerte

Die Testung von Ofloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST-(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-)Grenzwerte

	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,25 mg/l
nicht spezies-spezifische Grenzwerte ¹⁾ *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

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

*Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ofloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i> §
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (nur Enteritis-Salmonellen)°
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °§
<i>Chlamydia trachomatis</i> °§
<i>Mycoplasma hominis</i> °§
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °§
<i>Ureaplasma urealyticum</i> °§
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)+
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> §
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i> §
<i>Campylobacter jejuni</i> §
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> §
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> §

Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen

Enterococcus faecium

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides spp.

Clostridium difficile

Die angegebenen Kategorisierungen basieren nahezu ausschließlich auf Daten zu Ciprofloxacin und Levofloxacin.

°Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe an nüchterne Probanden wird Ofloxacin schnell und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Serumkonzentration nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg beträgt im Mittel 2,6 µg/ml und wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 5,7 bis 7,0 Stunden und ist dosisunabhängig. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 120 Liter. Unter Mehrfachgabe von Ofloxacin steigt die Serumkonzentration nicht wesentlich an (Kumulationsfaktor bei zweimal täglicher Gabe: 1,5). Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 25 %. Ofloxacin wird zu weniger als 5 % biotransformiert.

Die beiden Hauptmetaboliten, die im Urin gefunden werden, sind N-desmethyl-Ofloxacin und Ofloxacin-N-oxid. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. 80 bis 90 % der Dosis werden als unveränderte Substanz im Urin wiedergefunden. In der Galle wird Ofloxacin in glukuronidierter Form gefunden. Bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Serumhalbwertszeit verlängert; totale und renale Clearance nehmen entsprechend der Kreatinin-Clearance ab.

Die Pharmakokinetik von Ofloxacin nach intravenöser Infusion ist der nach oraler Gabe sehr ähnlich. Die folgende Tabelle zeigt die pharmakokinetischen Parameter nach Infusion von Ofloxacin.

	Dosis	
	100 mg Ofloxacin	200 mg Ofloxacin
Halbwertszeit (min)	280	285
Clearance total (ml/min)	272	258
Clearance renal (ml/min)	237	215
Urinausscheidung (% der Dosis nach 24 Stunden)	85	81

Folgende mittlere Serumkonzentrationen wurden ermittelt:

Dosis	nach Infusionsende	nach 4 Stunden	nach 12 Stunden
100 mg	2,9 mg/l	0,5 mg/l	0,2 mg/l
200 mg	5,2 mg/l	1,1 mg/l	0,3 mg/l

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ofloxacin verfügt über ein neurotoxisches Potenzial und verursacht in hohen Dosierungen reversible Hodenveränderungen. Darüber hinaus ergaben präklinische Studien mit einmaliger und wiederholter Anwendung bei erwachsenen Tieren sowie Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie keine Hinweise auf weitere spezielle Risiken einer Anwendung von Ofloxacin.

Wie auch andere Gyrasehemmer kann Ofloxacin bei juvenilen Tieren während der Wachstumsphase Schäden an den großen, gewichttragenden Gelenken auslösen. Das Ausmaß der verursachten Knorpelschäden ist alters-, spezies- und dosisabhängig und kann durch Entlastung der Gelenke erheblich reduziert werden.

Ofloxacin hat keinen Einfluss auf die Fertilität, die peri- und postnatale Entwicklung und verursacht in therapeutischen Dosierungen im Tierversuch keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Wirkungen.

Herkömmliche Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden mit Ofloxacin nicht durchgeführt. In In-vitro- und In-vivo-Studien erwies sich Ofloxacin als nicht mutagen. Daten zur Phototoxizität, Photomutagenität und Photokanzerogenität von Ofloxacin weisen im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen nur auf eine schwach photomutagene bzw. -tumorigene Wirkung in vitro bzw. in vivo hin.

Es gibt keine Hinweise auf eine kataraktogene oder kokataraktogene Wirkung nach Ofloxacin-Exposition. Es ist bekannt, dass einige Gyrasehemmer über ein QT-verlängerndes Potenzial verfügen. Bisherige präklinische Untersuchungen ergaben für Ofloxacin im Vergleich zu den vorgenannten Gyrasehemmern nur ein geringgradiges QT-verlängerndes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 3,6 % zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Tarivid i. v. 200 mg darf nicht mit Heparin gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Infusionslösung soll nach Öffnung der Infusionsflasche sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasflaschen mit Gummistopfen und Bördelkappe aus Aluminium in Packungen zu 5 Flaschen mit je 100 ml Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

24720.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. April 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juni 2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt