

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levofloxacin, entsprechend 256,23 mg Levofloxacin 0,5 H₂O.

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levofloxacin, entsprechend 512,46 mg Levofloxacin 0,5 H₂O.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten

Terrakotta- bis pinkfarbene kapselförmige Filmtablette, auf einer Seite der Tablette die Prägung „LX“ auf der linken Seite und „250“ auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Glatte andere Seite mit Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbige kapselförmige Filmtablette, auf einer Seite der Tablette die Prägung „LX“ auf der linken Seite und „500“ auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Glatte andere Seite mit Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levofloxacin Filmtabletten sind 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 Levofloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden.

- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)

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

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten werden einmal oder zweimal täglich eingenommen. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers.

Levofloxacin-ratiopharm[®] 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 Levofloxacin können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

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

| Indikation | Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad) | Behandlungsdauer (entsprechend dem Schweregrad) |
|--|--|--|
| Akute bakterielle Sinusitis | 500 mg einmal täglich | 10-14 Tage |
| Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich 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 einmal oder zweimal täglich | 7-14 Tage |
| Lungenmilzbrand | 500 mg einmal täglich | 8 Wochen |

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Levofloxacin 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 den Wirkstoff 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 vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). 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 Konsensus-Papiere 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 beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits 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 und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe, bei Patienten, die Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. 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 angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Myoklonie

Bei Patienten, die Levofloxacin erhielten, wurden Fälle von Myoklonien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für eine Myoklonie ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht, wenn die Levofloxacin-Dosis nicht entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst wird. Levofloxacin sollte beim ersten Auftreten einer Myoklonie sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet 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. Angioödeme 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 Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden, die häufiger bei älteren Menschen vorkommen, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Levofloxacin sollte sofort abgesetzt und eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolon 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 sofort bei deren ersten Anzeichen oder Symptomen abzusetzen. Des Weiteren sollte der Patient angewiesen werden, seinen verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen. Eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolon ist in Betracht zu ziehen 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 Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt 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.

Aortenaneurysma und 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. Bindegeweberkrankungen 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 Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Erkrankungen des Blutes

Während der Behandlung mit Levofloxacin kann es zu Knochenmarksversagen einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, aplastischer Anämie oder Agranulozytose kommen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine dieser Bluterkrankungen vermutet wird, sollte das Blutbild überwacht werden. Bei auffälligen Ergebnissen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Levofloxacin in Betracht gezogen 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.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin

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 Levofloxacin 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 zweiwertige oder dreiwertige 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 Levofloxacin Filmtabletten nicht einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für Calciumsalze konnte ein minimaler Effekt auf die Resorption von Levofloxacin nach oraler Gabe nachgewiesen werden.

Sucralfat

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

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nichtsteroidale Antiphlogistika

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

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

Probenecid und Cimetidin

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

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

Weitere Hinweise

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

Wirkungen von Levofloxacin 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*Kortikosteroide*

Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden und Levofloxacin behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und Levofloxacin sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nahrungsmittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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

Levofloxacin 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

Levofloxacin 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 in dieser Tabelle sind gemäß folgender Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Nebenwirkungstabelle

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

Levofloxacin-ratiopharm® Filmtabletten

ratiopharm

| | | | | |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Leukopenie, Eosinophilie | Thrombozytopenie, Neutropenie | Knochenmarksversagen einschließlich aplastischer Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytischer Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) | anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (s. 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, eingeschränktes Erinnerungsvermögen | psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4), Manie |
| Erkrankungen des Nervensystems* | Kopfschmerzen, Benommenheit | Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacksstörungen | Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien | periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen, einschl. Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie, Myoklonie |
| Augenerkrankungen* | | | Sehstörungen wie Verschwommensehen (siehe Abschnitt 4.4) | vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4), Uveitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | | Vertigo | Tinnitus | Hörverlust, Hörstörungen |
| Herzerkrankungen** | | | Tachykardie, Palpitationen | ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (s. Abschnitte 4.4 und 4.9) |
| Gefäßerkrankungen** | | | Hypotonie | |
| | | | | |

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtablettenratiopharm

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | | Bronchospasmus, allergische Pneumonitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit | Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation | | hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschl. pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT) | erhöhte Bilirubinwerte | | Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^b | | Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittel-exanthem | toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilisierungsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis, Hyperpigmentierung der Haut |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* | | Arthralgie, Myalgie | Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschl. Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4) | Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | erhöhte Serumkreatinwerte | akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis) | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | | Asthenie | Fieber | Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten) |

^a Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

^b Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

* 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).

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrie-Anfällen bei Patienten mit Porphyrie.

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

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

ZNS-Effekte (einschließlich Verwirrtheit, Krampfanfällen, Myoklonie, 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.

Wirkmechanismus

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.

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

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 12.0, 2022-01-01):

| Erreger | Sensibel | Resistent |
|---|--------------|--------------|
| Enterobacterales | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | ≤ 0,001 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ≤ 0,001 mg/l | > 1 mg/l |
| Koagulase-negative Staphylokokken | ≤ 0,001 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Enterococcus</i> spp. ¹ | ≤ 4 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G) | ≤ 0,001 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0,001 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0,06 mg/l | > 0,06 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 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> ² | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Aeromonas</i> spp. | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>Vibrio</i> spp. | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| PK-PD-Grenzwerte (nicht speziesspezifisch) | ≤ 0,5 mg/l | > 1 mg/l |

¹ nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen

² 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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von Juli 2012. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Levofloxacin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

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 Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid stellen weniger als 5 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis dar. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

Elimination

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

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

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

Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

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

Ältere Patienten

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

Geschlechtsunterschiede

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten:

Tablettenkern:

Hochdisperses Siliciumdioxid

Hyprolose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Talkum

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmhülle

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Polysorbat 80

Eisen(III)-oxid (E 172)

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten:

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid

Hyprolose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Talkum

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmhülle

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Polysorbat 80

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/-Aluminiumblisterpackung

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten:

3, 5, 7, 10 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 50 (5 x 10) und 200 (20 x 10) Filmtabletten

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten:

5, 7, 10 Filmtabletten

Klinikpackungen: 50 (5 x 10) und 200 (20 x 10) Filmtabletten.

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.

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Levofloxacin-ratiopharm[®] 250 mg Filmtabletten:

69655.00.00

Levofloxacin-ratiopharm[®] 500 mg Filmtabletten:

69656.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. September 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle:

| |
|---|
| Üblicherweise empfindliche Spezies |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Bacillus anthracis</i> [°] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> [#] |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter pittii</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Citrobacter koseri</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> [°] |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Proteus vulgaris</i> [°] |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] |
| <i>Chlamydia pneumoniae</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 Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ¹ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) (1) ⁺ |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ |
| <i>Staphylococcus hominis</i> |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |

Levofloxacin-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

| |
|---|
| <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Anaerobe Mikroorganismen |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| Von Natur aus resistente Spezies |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecium</i> |

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$.

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

(1) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

¹ Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis.