

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Levofloxacin, entsprechend 5,13 mg Levofloxacin 0,5 H₂O.
 50 ml Infusionslösung enthalten 250 mg Levofloxacin, entsprechend 256,5 mg Levofloxacin 0,5 H₂O.
 100 ml Infusionslösung enthalten 500 mg Levofloxacin, entsprechend 513 mg Levofloxacin 0,5 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium (als Natriumchlorid)
 50 ml Infusionslösung enthalten 7,7 mmol (177 mg) Natrium (als Natriumchlorid)
 100 ml Infusionslösung enthalten 15,4 mmol (354 mg) Natrium (als Natriumchlorid)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung 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 Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

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

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung wird einmal oder zweimal täglich langsam intravenös infundiert. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers. Eine Behandlung mit Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung kann nach der intravenösen Initialbehandlung umgestellt werden auf eine orale Darreichungsform, entsprechend der Fachinformation für die Filmtabletten und je nach Zustand des Patienten. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen

Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

Dosierung

Für Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

Siehe Tabelle 1

Spezielle Patientengruppen

Siehe Tabelle 2

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-hameln 5 mg/ml Infusionslösung ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung ist nur zur langsamen intravenösen Infusion vorgesehen und wird einmal oder zweimal täglich angewendet. Die Infusionsdauer für 250 mg Levofloxacin muss mindestens

30 Minuten und für 500 mg Levofloxacin mindestens 60 Minuten betragen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin-Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Behandlungsmög-

Tabelle 1: **Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion** (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min)

| Indikation | Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad) | Behandlungsdauer ¹ (entsprechend dem Schweregrad) |
|---|---|--|
| 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 |
| 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 |

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

Tabelle 2: **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.

lichkeiten 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).

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

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

Infusionszeit

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 30 Minuten für 250 mg Levofloxacin und von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin sollte eingehalten werden. Für Ofloxacin ist bekannt, dass während der Infusion Tachykardien und vorübergehende Blutdruckabfälle auftreten können. In seltenen Fällen kann es infolge eines starken Blutdruckabfalls zum Kreislaufkollaps kommen. Sollte es während der Infusion von Levofloxacin (L-Isomer von Ofloxacin) zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen, ist die Infusion umgehend zu unterbrechen.

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 be-

handelt 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 auftraten und üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es sind Fälle von hypoglykämischem Koma bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Levofloxacin sollte sofort abgesetzt und eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone 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 Fluorchinolone 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 Elektrolyt-haushaltes (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).

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. Bindegewebskrankungen 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 Riesenzellerarteriitis 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.

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensorischer 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 Laboregebnissen

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.

Akute Pankreatitis

Bei Patienten unter Levofloxacin 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).

Erkrankungen des Blutes

Während der Behandlung mit Levofloxacin kann es zu Knochenmarksversagen einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Pancytopenie, 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.

Natriumgehalt

Dieses Produkt enthält 3.5 mg Natrium pro 1 ml, 177 mg pro 50 ml (entsprechend 9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g) und 354 mg pro 100 ml (entsprechend 18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung:

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-hameln 5 mg/ml Infusionslösung auf andere Arzneimittel:

Ciclosporin

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

Vitamin-K-Antagonisten

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

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika), (siehe Abschnitt 4.4 „QT-Intervallverlängerung“).

Weitere Hinweise

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Levofloxacin in die menschliche Muttermilch. Allerdings weiß man von anderen Fluorchinolonen, dass sie in die Muttermilch übergehen. Aufgrund fehlender Studien am Menschen und weil tierexperimentelle Daten auf ein Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke bei heranwachsenden Tieren durch Fluorchinolone schließen lassen, darf Levofloxacin bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

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

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. 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 | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1 000, < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10 000, < 1/1000 |
| 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.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4

| Systemorganklasse | Häufigkeit |
|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Gelegentlich Pilzinfektion, einschließlich Candida-Infektion, Erreger-Resistenz |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich Leukopenie, Eosinophilie Selten Thrombozytopenie, Neutropenie Häufigkeit nicht bekannt Knochenmarksversagen einschließlich aplastischer Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytischer Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Selten Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4) Häufigkeit nicht bekannt anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4) |
| Endokrine Erkrankungen | Selten Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Gelegentlich Anorexie Selten Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4) Häufigkeit nicht bekannt Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4) |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 4

| Systemorganklasse | Häufigkeit |
|--|---|
| Psychiatrische Erkrankungen* | Häufig Schlaflosigkeit Gelegentlich Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität Selten psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Albträume, Delirium Häufigkeit nicht bekannt psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4), Manie |
| Erkrankungen des Nervensystems* | Häufig Kopfschmerzen, Benommenheit Gelegentlich Schlaffrigkeit, Tremor, Geschmacksstörungen Selten Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien, eingeschränktes Erinnerungsvermögen Häufigkeit nicht bekannt periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen – einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie, Myoklonie |
| Augenerkrankungen* | Selten Sehstörungen wie verschwommen sehen (siehe Abschnitt 4.4) Häufigkeit nicht bekannt vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4), Uveitis |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | Gelegentlich Vertigo Selten Tinnitus Häufigkeit nicht bekannt Hörverlust, Hörstörungen |
| Herzerkrankungen** | Selten Tachykardie, Palpitationen Häufigkeit nicht bekannt ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9) |
| Gefäßerkrankungen** | Häufig (nur nach i. v. Applikation:) Phlebitis Selten Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Gelegentlich Dyspnoe Häufigkeit nicht bekannt Bronchospasmus, allergische Pneumonitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit Gelegentlich Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation Häufigkeit nicht bekannt hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis – einschließlich pseudomembranöser Kolitis – sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4.) |

Fortsetzung auf Seite 6

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrie-Attacken 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: <http://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-hameln 5 mg/ml Infusionslösung zentralnervöse Symptome (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle) und Verlängerungen des QT-Intervalls.

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.

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

Fortsetzung Tabelle 4

| Systemorganklasse | Häufigkeit |
|---|--|
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT) Gelegentlich erhöhte Bilirubinwerte Häufigkeit nicht bekannt 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 | Gelegentlich Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose Selten Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittelexanthem Häufigkeit nicht bekannt toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis, Hyperpigmentierung der Haut |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* | Gelegentlich Arthralgie, Myalgie Selten Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) – einschließlich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4) Häufigkeit nicht bekannt Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Gelegentlich erhöhte Serumkreatininwerte Selten akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Häufig (nur nach i. v. Applikation): Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung) Gelegentlich Asthenie Selten Fieber Häufigkeit nicht bekannt 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).

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 Wirkungsme-

chanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäi-

schen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Levofloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 August 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 |
| <i>Bacillus anthracis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-sensibel |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> |
| Streptokokken, Gruppe C und G |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Aerobe gramnegative Bakterien |
| <i>Eikenella corrodens</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| <i>Proteus vulgaris</i> |
| <i>Providencia rettgeri</i> |
| Anaerobe Bakterien |
| <i>Peptostreptococcus</i> |
| Andere |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydomphila psittaci</i> |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <i>Mycoplasma hominis</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können |
| Aerobe grampositive Bakterien |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistent [#] |
| Koagulase-negative <i>Staphylococcus spp.</i> |

| |
|---|
| Aerobe gramnegative Bakterien |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>Providencia stuartii</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Anaerobe Bakterien |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| Von Natur aus resistente Spezies |
| Aerobe gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecium</i> |

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

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

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

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

Ältere Patienten

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

Geschlechtsunterschiede

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Heparin oder alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Haltbarkeit nach Entfernen der Umverpackung:

3 Tage (bei Raumbeleuchtung)

Haltbarkeit nach Durchstechen des Gummistopfens:

unmittelbar verbrauchen (siehe Abschnitt 6.6)

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische- und physikalisch in-Gebrauch-Stabilität wurde für Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung nach Verdünnung mit den unter 6.6 (Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen) genannten Lösungsmitteln bei 25 °C für 72 Stunden und bei 5 °C für 14 Tage nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die angebrochene Infusionslösung unmittelbar verbraucht werden. Wenn kein unmittelbarer Verbrauch erfolgt, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. (siehe Abschnitt 6.3). Vor Anwendung visuell prüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml, Typ-I-Glasflasche mit Aluminiumverschluss, Chlorbutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Abreibkappe. Die Durchstechflasche enthält 50 ml Infusionslösung. Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen.

100 ml, Typ-I-Glasflasche mit Aluminiumverschluss, Chlorbutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Abreibkappe. Die Durchstechflasche enthält 100 ml Infusionslösung. Packungen mit 1, 5 und 20 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung sollte unmittelbar nach Durchstechen des Gummistopfens angewendet werden, um eine bakterielle Kontamination zu vermeiden.

Sollte es nicht zu einem sofortigen Verbrauch der Lösung kommen, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Während der Infusion ist ein Schutz vor Licht nicht erforderlich.

Diese Arzneimittel ist zum Einmalgebrauch bestimmt.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen

Levofloxacin-hameln 5 mg/ml Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- 0,9 % NaCl-Lösung
- 5 % Glucose-Lösung
- 2,5 % Glucose-Ringer-Lösung

Siehe auch Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

98561.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERKAUFSGRENGUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in folgender Tabelle:

| Üblicherweise empfindliche Spezies |
|---|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <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>Chlamydophila 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> |
| <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 ≥ 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.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

