

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Levofloxacin (als Hemihydrat).
Ein 50 ml Beutel enthält 250 mg Levofloxacin (als Hemihydrat).
Ein 100 ml Beutel enthält 500 mg Levofloxacin (als Hemihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein 50 ml Beutel enthält etwa 7,7 mmol l (177 mg) Natrium.
Ein 100 ml Beutel enthält etwa 15,4 mmol (354 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, gelbe bis grünlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert zwischen 4,3 und 5,3 und einer Osmolalität von 270 bis 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen / Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Bei komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen / Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen sollte Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

- 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).

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung wird einmal oder zweimal täglich als langsame intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung ist abhängig von Art und Schwere der Infektion sowie von der Empfindlichkeit des vermuteten Keims. Eine Behandlung mit Levofloxacin kann nach der intravenösen Initialbehandlung umgestellt werden auf eine orale Darreichungsform, entsprechend der SPC für die Filmtabletten und je nach Zustand des Patienten. Angesichts der Bioäquivalenz von parenteraler und oraler Darreichungsform kann die Dosierung beibehalten werden

Dosierung

Für Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

Siehe Tabelle 1

Spezielle Patientengruppen

Siehe Tabelle 2

Patienten mit eingeschränkter 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 Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung darf nur als langsame intravenöse Infusion – einmal oder zweimal täglich – verabreicht werden. Die Infusionsdauer muss mindestens 30 Minuten für 250 mg oder 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung betragen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder anderen 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).

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

Indikation	Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)	Behandlungsdauer ¹
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 / Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen	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 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min)

Kreatinin-Clearance	Dosierungsschema		
	250 mg/24 Stunden	500 mg/24 Stunden	500 mg/12 Stunden
50 – 20 ml/min	Erstdosis: 250 mg dann: 125 mg/24 Stunden	Erstdosis: 500 mg dann: 250 mg/24 Stunden	Erstdosis: 500 mg 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

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 einer 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 -dissektion 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 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 Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

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.

Infusionsdauer

Die empfohlene Infusionsdauer von mindestens 30 Minuten für 250 mg oder 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung sollte eingehalten werden. Es ist bekannt, dass es während der Infusion von Ofloxacin zu Tachykardie und einem vorübergehenden Abfall des Blutdrucks kommen kann. In seltenen Fällen kann es aufgrund eines erheblichen Abfalls des Blutdrucks zu einem Kreislaufkollaps kommen. Sollte während der Infusion von Levofloxacin (l-Isomer von Ofloxacin) ein verdächtiger Abfall des Blutdrucks beobachtet werden, muss die Infusion umgehend unterbrochen werden.

Natriumgehalt

Dieses Produkt enthält 7,7 mmol (177 mg) Natrium pro 50 ml und 15,4 mmol (354 mg) Natrium pro 100 ml. Patienten, die eine kontrollierte Natrium-Diät einhalten müssen, sollten dies beachten.

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, 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.

Erkrankungen im Zusammenhang mit *Clostridium difficile*

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 entwi-

ckelt. 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 Prädisposition für Krampfanfälle

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch 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). Treten Krampfanfälle auf (siehe Abschnitt 4.8), sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

Patienten mit G-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Levofloxacin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis von Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (vom Angioödem bis zum anaphylaktischen Schock) auslösen, manchmal bereits nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten die Behandlung umgehend abbrechen und ihren Arzt oder einen Notarzt kontaktieren, der geeignete 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 Patient-

ten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Dysglykämie

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

Vermeidung einer Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilität beschrieben 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 künstlicher UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden

Aufgrund von möglicherweise erhöhten Werten bei Gerinnungstests (PT/INR) und/oder verstärkten Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt werden, sollten bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Medikamente die Gerinnungswerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Psychotische Reaktionen

Bei Patienten, die Chinolone (einschließlich Levofloxacin) erhalten haben, wurde über psychotische Reaktionen berichtet. In sehr seltenen Fällen haben sich diese zu Suizidgedanken und selbstgefährdendem Verhalten entwickelt – manchmal bereits nach einer einzigen Dosis Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten derartige Reaktionen entwickeln, ist Levofloxacin abzusetzen, und geeignete Maßnahmen müssen eingeleitet werden. Wird Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder bei Patienten mit anamnestic bekannten psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt, ist Vorsicht geboten.

QT-Intervallverlängerung

Bei der Verabreichung von Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, an Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls ist Vorsicht geboten, zum Beispiel bei:

- kongenitalem Long-QT-Syndrom
- gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen (z. B. Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierten Störungen des Elektrolyt-Haushalts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (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, 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 Behandlung mit Levofloxacin wurde über Fälle von Lebernekrosen bis hin zu tödlichem Leberversagen berichtet, primär bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei Anzeichen und Symptomen von Lebererkrankungen, wie zum Beispiel Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder druckempfindliches Abdomen, die Behandlung abbrechen und ihren Arzt kontaktieren sollten.

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 sollte Levofloxacin bei Patienten mit bekannter Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörungen

Wenn das Sehvermögen beeinträchtigt wird oder Auswirkungen auf die Augen wahrgenommen werden, ist unverzüglich ein Augenarzt hinzuzuziehen (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Superinfektion

Bei längerer Behandlung mit Levofloxacin – wie auch mit anderen Antibiotika – kann es zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen. Eine wiederholte Bewertung des Krankheitsverlaufs des Patienten ist daher erforderlich. Im Falle einer Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden.

Beeinträchtigung von Laborergebnissen

Unter Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden. Levofloxacin kann das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmen und so zu falsch negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

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 beein-

trächtigenden 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung

Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht-steroidale Antirheumatika

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Levofloxacin mit Theophyllin festgestellt. Werden Chinolone jedoch gemeinsam mit Theophyllin, nicht-steroidalen Antirheumatika oder anderen Substanzen verabreicht, welche die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, kann es zu einer deutlichen Herabsetzung der Schwelle für zerebrale Krampfanfälle kommen.

In Gegenwart von Fenbufen waren die Levofloxacin-Konzentrationen etwa 13 % höher als bei alleiniger Verabreichung.

Probenecid und Cimetidin

Probenecid und Cimetidin haben eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Elimination von Levofloxacin gezeigt.

Die renale Clearance wurde durch Cimetidin um 24 % und durch Probenecid um 34 % verringert. Ursache hierfür ist die blockierende Wirkung der beiden Substanzen auf die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede bei der Kinetik angesichts der in der Studie getesteten Dosen klinisch relevant sind.

Wird Levofloxacin gemeinsam mit Substanzen verabreicht, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, wie zum Beispiel Probenecid und Cimetidin, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Andere relevante Daten

Klinische pharmakologische Studien haben ergeben, dass die Pharmakokinetik von Levofloxacin nicht in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst wird, wenn Levofloxacin gemeinsam mit den folgenden Substanzen verabreicht wird: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

Wirkung von Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gemeinsamer Verabreichung mit Levofloxacin um 33 % erhöht.

Vitamin-K-Antagonisten

Erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder verstärkte Blutungen (die schwer sein können) wurden bei Patienten beobachtet, die mit Levofloxacin in Kombination mit einem

Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden. Daher sollten bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, die Gerinnungswerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern
Bei der Verabreichung von Levofloxacin an Patienten, die Medikamente erhalten, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika), ist – wie mit anderen Fluorchinolonen – Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 „QT-Intervallverlängerung“).

Andere relevante Daten

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 Infomed Fluids 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 bei Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der Reproduktivität.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindel/Vertigo, Benommenheit, Sehstörungen) könnten die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und somit zu Risiken in Situationen führen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Daten basieren auf klinischen Studien mit mehr als 8300 Patienten und aus einer umfassenden Anwendungsbeobachtung.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der MedDRA Systemorganklassen in nachfolgender Tabelle beschrieben.

Folgende Konventionen werden in dieser Tabelle zur Angabe der Häufigkeit verwendet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Siehe Tabelle 3

Weitere Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Fluorchinolonen beobachtet wurden, sind:

- Porphyrrie-Attacken bei Porphyrie-Patienten.

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 Toxizitätsstudien mit Tieren oder klinischen pharmakologischen Studien mit suprathérapeutischen Dosen sind als wich-

Tabelle 3

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pilzinfektion, einschließlich Candida-Infektion, Erreger-Resistenz			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie, Neutropenie		Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4)
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)		Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

System- organklasse	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)
Psychiatrische Erkrankungen*		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	Psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzina- tionen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume		Psychotische Reak- tionen mit selbstgefährden- dem Verhalten, einschließlich suizi- daler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacks- störungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien		Sensorische Neuro- pathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomo- torische Neuropa- thie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchs- störungen, einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapy- ramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakra- nielle Hypertonie
Augen- erkrankungen*				Sehstörungen wie Verschwommen- sehen (siehe Abschnitt 4.4)		Vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Vertigo	Tinnitus		Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Herz- erkrankungen**				Tachykardie, Palpitationen		Ventrikuläre Tachy- kardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risiko- faktoren für eine QT- Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäß- erkrankungen**		Phlebitis		Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoea			Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominal- schmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation			hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, ein- schließlich pseudo- membranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis

Fortsetzung der Tabelle

System- organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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 Unterhautzellgewebes^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, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vasculitis, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*			Arthralgie Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließlich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4)		Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhte Serumkreatininwerte	Akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungs- ort*		Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung)	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).

tigste Anzeichen nach einer akuten Überdosierung von Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung zu erwarten: Symptome des zentralen Nervensystems wie zum Beispiel Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle, sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls.

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

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Aufgrund der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls sollte der Patient mittels EKG überwacht werden. Eine Hämodialyse ist ebenso wie eine Peritonealdialyse oder

CAPD nicht zur Elimination von Levofloxacin aus dem Körper geeignet. Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotika, Fluorchinolone;
ATC-Code: J01MA12

Levofloxacin ist ein synthetischer antibakterieller Wirkstoff der Fluorchinolon-Klasse und ist das S (-)-Enantiomer des racemischen Wirkstoffs Ofloxacin

Wirkmechanismus

Als antibakterielles Fluorchinolon wirkt Levofloxacin auf den DNA-DNA-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin ausüben.

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

Grenzwerte

Die von EUCAST empfohlenen MHK-Grenzwerte für die MHK-Testung für Levofloxacin sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben (mg/l). Dabei werden empfindliche von intermediär empfindlichen Organismen, und intermediär empfindliche von resistenten Organismen unterschieden.

Siehe Tabelle 4

Antibiotisches Spektrum

Die Prävalenz der Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz den Nutzen der Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.

Normalerweise empfindliche Spezies

Aerobe grampositive Bakterien

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

Tabelle 4 EUCAST – klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin (Version 4.0, 2014-01-01):

Erreger	Empfindlich (≤ mg/l)	Resistent (≥ mg/l)	ECOFF (> mg/l)
Enterobacteriaceae	1	2	0,25
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,5	1	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	2	0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2	1
<i>Enterococcus (uncomplicated UTIs only)</i>	4	4	4
<i>Streptococcus A,B,C and G</i>	1	2	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	2	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	1	1	0,064
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	0,125
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	IE	IE	0,016
<i>Neisseria meningitidis</i>	IE	IE	0,032
<i>Helicobacter pylori</i> ⁴	1	1	1
<i>Pasteurella multocida</i>	0,06	0,06	
Non-species related breakpoints	1	2	1

ECOFF: epidemiologischer Cutoff

¹ Die Grenzwerte für Levofloxacin beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.

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

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

⁴ Grenzwerte beziehen sich auf die epidemiologischen Cut-off Werte (ECOFFs), welche Wildtyp Isolate und jene mit verminderter Empfindlichkeit unterscheiden.

IE: Insufficient evidence; kein ausreichender Nachweis dafür, dass die betreffende Spezies ein gutes Ziel für die Behandlung mit dem Arzneimittel ist.

Aerobe gramnegative Bakterien

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobe Bakterien

Peptostreptococcus

Andere

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila 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

Aerobe gramnegative Bakterien

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobe Bakterien

Bacteroides fragilis

Von Natur aus resistente Stämme

Aerobe grampositive Bakterien

Enterococcus faecium

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

Ungefähr 30 bis 40 % von Levofloxacin sind an Serumproteine gebunden. Das mittlere Verteilungsvolumen liegt ungefähr bei 100 l nach einzelner und wiederholter Gabe von 500 mg Levofloxacin und zeigt eine hohe Verteilung in die Körpergewebe an.

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Linearität

Levofloxacin zeigt im Dosisbereich von 50 bis 1.000 mg eine lineare Pharmakokinetik. Spezielle Patientengruppen Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion

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

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20–49	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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid
Natriumhydroxid 1M (zur Einstellung des pH-Wertes)
Salzsäure 5M (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Die folgenden Wirkstoffe oder Lösungen für Rekonstitution/Verdünnung dürfen nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel verabreicht werden:

- Heparin oder
- alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat)

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung jedoch sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht sofort verabreicht wird, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen in den Verantwortungsbereich des Anwenders

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Beutel in der Originalverpackung aufbewahren, um Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Für Lagerungshinweise nach dem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Die 100 ml latexfreien, Mehrschicht-Polyoefininfilm Infusionsbeutel enthalten 50 oder 100 ml Infusionslösung. Der Infusionsbeutel ist in einen Beutel mit Schutzfolie eingepackt. Packungsgrößen mit 10 und 50 Beuteln zu je 50 ml Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung.

Packungsgrößen mit 10 und 30 Beuteln zu je 100 ml Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Nur zur einmaligen Anwendung.

Vor der Anwendung inspizieren. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, gelb bis grünlich-gelb und frei von Partikeln ist.

Herstellung der Infusionslösung

- Beutel mit den Anschlüssen nach oben halten.
- Schutzkappe vom Anschluss abziehen.
- Führen Sie den Dorn des Infusionssets mit einer drehenden Bewegung in den Anschluss-Port ein.
- Infusionsbeutel zur Verabreichung aufhängen.

Während der Infusion ist kein Schutz vor Lichteinwirkung erforderlich.

Nicht verwendete Lösung und die Beutel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen

Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung ist mit folgenden anderen Infusionslösungen kompatibel:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %)
- Glukose 50 mg/ml (5 %)
- Glukose 25 mg/ml (2.5 %) in Ringerlösung

Für Inkompatibilitäten Abschnitt 6.2 beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Infomed Fluids SRL
50 Theodor Pallady Blvd., District 3,
032266 Bucharest, Romania
Tel: +40 21 345 02 22
Fax: +40 21 345 3185
E-mail: office@infomedfluids.ro

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90742.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10/02/2017

10. STAND DER INFORMATION

29/05/2023



Levofloxacin Infomed Fluids 5 mg/ml Infusionslösung

Mai 2023

024202-100100

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt