



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levofloxacin als aktiven Wirkstoff, entsprechend 512,46 mg Levofloxacin-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung ‚ML‘ und ‚63‘ auf einer Seite sowie einer beidseitigen Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levoflox-HEC ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ambulant erworbene Pneumonie
- 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 folgenden Indikationen sollte Levoflox-HEC nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

- unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)
- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis
- akute bakterielle Rhinosinusitis
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

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

Offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levoflox-HEC wird ein- oder zweimal täglich eingenommen. Die Dosierung richtet sich nach Art der Schwere der Infektion und der Empfänglichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers.



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

Levofloxacin-Filmtabletten können auch genutzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Levofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

Dosierung

Für Levoflox-HEC können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

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

Indikation	Tagesdosierung (<i>entsprechend dem Schweregrad</i>)	Behandlungsdauer (entsprechend dem Schweregrad)
akute bakterielle Rhinosinusitis	500 mg einmal täglich	10 – 14 Tage
akute bakterielle Exazerbation einer COPD oder chronischen Bronchitis	500 mg einmal täglich	7 – 10 Tage
ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7 – 14 Tage
unkomplizierte Zystitis	250 mg einmal täglich	3 Tage
komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7 – 14 Tage
Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7 – 10 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

Bestimmte Patientengruppen

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Levoflox-HEC ist bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).



Art der Anwendung

Levoflox-HEC sind unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Filmtabletten können zur Dosisanpassung an der Bruchkerbe geteilt werden. Die Filmtabletten können während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Levoflox-HEC sollte mindestens zwei Stunden vor oder nach der Anwendung von Eisensalzen, Zinksalzen, magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida, Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*) oder Sucralfat eingenommen werden, da die Resorption sonst vermindert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Levoflox-HEC darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1);
- bei Patienten mit Epilepsie;
- bei Patienten mit Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen;
- bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase;
- während der Schwangerschaft;
- in 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 Nebenwirkung 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).

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

Levofloxacin kann zur Behandlung von akuter bakterieller Rhinosinusitis, unkomplizierte Zystitis, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen oder akuter Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis eingesetzt werden, wenn diese Infektionen fachgerecht diagnostiziert wurden und wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

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.

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie, bekannte Atherosklerose) angewendet werden.



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

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

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 und 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 Patienten, die Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin erhalten, bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe 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.

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Schwere, anhaltende und/oder blutige Durchfälle während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrere Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin können symptomatisch für eine Erkrankung in Verbindung mit Clostridium difficile (CDAD) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohlicher) Form, die pseudomembranöse 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 z. B. 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 Defekt der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit antibakteriellen Chinolonen behandelt werden. Deshalb sollte bei Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Levofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis von Levoflox-HEC bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödeme bis hin zum anaphylaktischen Schock) hervorrufen, fallweise schon nach der ersten Dosis (siehe



Abschnitt 4.8). 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 Blut-Glucose-Werte, (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).

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilisierung 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 künstlicher UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung 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. In sehr seltenen Fällen entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten, mitunter bereits nach einer einzelnen Levofloxacin-Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen 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

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für QT-Intervallverlängerungen ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, Vorsicht angezeigt. Risikofaktoren sind z.B.:

- angeborenes Long-QT-Syndrom;
- Begleitmedikation mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika);
- nicht ausgeglichene Störung des Elektrolyt-Gleichgewichts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie);
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

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

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

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 Grunderkrankungen, 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 (z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckschmerz im Bauch).

Exazerbation einer Myasthenia gravis

Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, können eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern. Schwere Nebenwirkungen nach Markteinführung (einschließlich Tod oder Beatmungspflicht) werden mit der Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit Myasthenia gravis in Zusammenhang gebracht. Daher wird Levofloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

Sehstörungen

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

Superinfektion

Bei längerer Behandlung mit Levofloxacin kann es zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen kommen. Im Falle einer Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Levoflox-HEC

Eisensalze, Zinksalze, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, Didanosin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eisensalzen oder magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*) und Levofloxacin-Filmtabletten ist die Resorption von Levofloxacin signifikant reduziert. Eine gleichzeitige Verwendung von Fluorchinolonen mit Multivitamin-Zubereitungen, die Zink enthalten, senkt anscheinend die Resorption. Es wird empfohlen, Zubereitungen, die 2- oder 3-wertige Kationen enthalten (z. B. Eisen- oder Zinksalze und magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*)), 2 Stunden vor oder bis 2 Stunden nach der Einnahme von Levofloxacin-Filmtabletten nicht einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für Calciumsalze konnte ein minimaler Effekt auf die Resorption von Levofloxacin nach oraler Gabe nachgewiesen werden.

Sucralfat

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

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nichtsteroidale Antiphlogistika

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



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Einnahme von Fenbufen um 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, wie Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden. Dies gilt besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Weitere relevante Informationen

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

Wirkung von Levofloxacin auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33 % verlängert. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel ist die Serumkonzentration von Ciclosporin zu überwachen.

Vitamin K-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurde über erhöhte Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder, auch schwere, Blutungen berichtet.

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 können

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern wie z. B.

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Antipsychotika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid)
- Trizyklische Antidepressiva
- Makrolide (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere wichtige Hinweise

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

Weitere Wechselwirkungen

Nahrungsmittel

Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit der Nahrung. Levoflox-HEC kann deshalb problemlos zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

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



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

werden, da Studien am Menschen fehlen und tierexperimentelle Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke durch Fluorchinolone bei heranwachsenden Tieren hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

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

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. Auto fahren, Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Informationen basieren auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 8.300 Patienten und auf umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$)

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

sehr selten ($\leq 1/10.000$)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

System-Organklasse	Häufig ($\geq 1/100$ < 1/10)	bis	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ < 1/100)	bis	Selten ($\geq 1/10.000$ < 1/1.000)	bis	Häufigkeit nicht bekannt (Auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Pilzinfektionen, einschließlich Candida-Infektion, Erreger-Resistenz				
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Leukopenie, Eosinophilie		Thrombozytopenie, Neutropenie		Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)		anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Endokrine Erkrankung</i>					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)		



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie	Hypoglykämie, besonders bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Psychiatrische Erkrankungen*</i>	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume	psychotische Störungen mit selbstgefährdendem Verhalten einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Nervensystems*</i>	Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacksstörungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen, einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie
<i>Augenerkrankungen*</i>			Sehstörungen wie verschwommen Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4), Uveitis
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</i>		Gleichgewichtsstörungen (Vertigo)	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
<i>Herzkrankungen</i>			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsades de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG-QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominalschmerzen, Verdauungsstörungen, Blähungen, Verstopfung		hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis,



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

				einschließlich pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	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
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittlexanthem	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vasculitis, Stomatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*</i>		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
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		erhöhte Serumkreatininwerte	akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitielle Nephritis)	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</i>		Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, im Brustkorb 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).



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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gemäß tierexperimentellen Toxizitätsstudien oder klinisch-pharmakologischen Studien mit suprathérapeutischen Dosen sind die wichtigsten zu erwartenden Symptome nach einer akuten Überdosierung mit Levofloxacin zentralnervöse Störungen wie Verwirrtheit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.

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

Bei Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen. Wegen einer möglichen QT-Verlängerung sollte das EKG überwacht werden. Zum Schutz der Magenschleimhaut können Antazida eingesetzt werden. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, kann Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotika, Fluorchinolone

ATC-Code: J01MA12

Bei Levofloxacin handelt es sich um ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Es ist das S-(-)-Enantiomer des racemischen Wirkstoffs Ofloxacin.

Wirkungsmechanismus

Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levofloxacin auf den DNS-DNS-Gyrasekomplex und die Topoisomerase IV.

PK/PD-Verhältnis

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 inhibitorischen Konzentration (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 von Levofloxacin zur Unterscheidung der empfindlichen von den intermediär empfindlichen sowie der intermediär empfindlichen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l) angegeben:



Klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin gemäß EUCAST (Version 2.0, 2012-01-01):

Pathogen	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht-speziespezifische Grenzwerte ⁴	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.

²Eine 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.

³Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten oder noch nicht berichtet. 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 Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.

⁴Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1-2 x 500 mg.

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 zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Bakterien

- Bacillus anthracis*
- Staphylococcus aureus* Methicillin-empfindlich
- Staphylococcus saprophyticus*
- Streptokokken*, Gruppe C und G
- Streptococcus agalactiae*
- Streptococcus pneumoniae*
- Streptococcus pyogenes*

Aerobe Gram-negative Bakterien

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

**Anaerobe Bakterien***Peptostreptococcus***Andere***Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Chlamydia trachomatis**Legionella pneumophila**Mycoplasma pneumoniae**Mycoplasma hominis**Ureaplasma urealyticum***Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können****Aerobe Gram-positive Bakterien***Enterococcus faecalis**Staphylococcus aureus* Methicillin-empfindlichKoagulase-negative *Staphylococcus spp***Aerobe Gram-negative Bakterien***Acinetobacter baumannii**Citrobacter freundii**Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae**Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae**Morganella morganii**Proteus mirabilis**Providencia stuartii**Pseudomonas aeruginosa**Serratia marcescens***Anaerobe Bakterien***Bacteroides fragilis***Von Natur aus resistente Stämme****Aerobe Gram-positive Bakterien***Enterococcus faecium*

#Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen sehr wahrscheinlich eine Co-Resistenz 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 – 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 99 – 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 – 40 % des Levofloxacins 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 Desmethyl-Levofloxacin 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 Gabe von Levofloxacin wird die Substanz relativ langsam aus dem Plasma eliminiert ($t_{1/2}$: 6 – 8 h). 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 über einen Bereich von 50 bis 1000 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Levofloxacin wird durch Nierenfunktionsstörungen beeinflusst. Mit abnehmender Nierenfunktion sind die renale Elimination und Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeiten erhöht (siehe Tabelle unten):

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

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 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 zurückzuführen auf eine



Levoflox-HEC 500 mg Filmtabletten

Hemmung der Topoisomerase II. *In-vivo*-Tests (Mikronukleus-, Schwester-chromatidaustausch-, 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

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Hypromellose (6 mPa s)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose (6 mPas)
Titandioxid (E172)
Macrogol 400
Polysorbat 80 (E433)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Levoflox-HEC sind in PVC/PVDC/AL-Blisterpackungen mit 5, 7 oder 10 Filmtabletten erhältlich.
Ein Blisterstreifen je Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Filmtabletten können zur Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion an der Bruchkerbe geteilt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

81862.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig