



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin HEC Pharm 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levofloxacin als Levofloxacin-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer oder fast weißer, kapselförmiger Filmtablette mit der Prägung "S23" auf der einen Seite und mit Bruchkerben auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die offiziellen Therapieempfehlungen zum angemessenen Einsatz von antibakteriellen Wirkstoffen sollten beachtet werden.



4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin HEC Pharm Filmtabletten werden einmal oder zweimal täglich eingenommen. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers.

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

Dosierung

Für Levofloxacin können folgende Dosisempfehlungen gegeben werden:

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

| Indikation | Tages-dosierung (entsprechend dem Schweregrad) | Behandlungs-dauer (entsprechend dem Schweregrad) |
|---|---|---|
| Akute bakterielle Rhinosinusitis | 500 mg einmal täglich | 10–14 Tage |
| Akute Exazerbation einer COPD oder chronischen Bronchitis | 500 mg einmal täglich | 7–10 Tage |
| Ambulant erworbene Pneumonie | 500 mg einmal oder zweimal täglich | 7–14 Tage |
| Pyelonephritis | 500 mg einmal täglich | 7–10 Tage |
| Komplizierte Harnwegsinfektionen | 500 mg einmal täglich | 7–14 Tage |
| Unkomplizierte Zystitis | 250 mg einmal täglich | 3 Tage |
| Chronische bakterielle Prostatitis | 500 mg einmal täglich | 28 Tage |
| Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen | 500 mg einmal oder zweimal täglich | 7–14 Tage |
| Lungenmilzbrand | 500 mg einmal täglich | 8 Wochen |

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.

Die Bruchkerbe ermöglicht eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

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

Art der Anwendung

Die Levofloxacin HEC Pharm Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können zur Dosisanpassung an der Bruchkerbe geteilt werden. Die Filmtabletten können während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden. Levofloxacin HEC sollten mindestens 2 Stunden vor oder nach Einnahme von Eisensalzen, Zinksalzen, magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Didanosinformulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*), und Sucralfat eingenommen werden, da sonst eine Reduktion der Resorption auftreten kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin HEC darf nicht eingenommen werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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).

Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin). Bei bekannter oder vermuteter MRSA-Infektion wird Levofloxacin daher nicht für die Behandlung empfohlen, es sei denn, die Laborergebnisse bestätigen eine

Empfindlichkeit des Erregers gegen Levofloxacin (und üblicherweise für die Behandlung von MRSA empfohlene Antibiotika werden als nicht indiziert erachtet).

Levofloxacin kann zur Behandlung von akuter bakterieller Sinusitis, 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. 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 Konsensdokumente beziehen.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Levofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe 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.

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, 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 der Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen

- sowohl für Aortenaneurysmen und Dissektionen und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behcet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen 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.

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 Glukose-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 eingeschränkter Nierenfunktion

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödeme bis hin zum anaphylaktischen Schock) hervorrufen, gelegentlich schon nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt oder einen Notarzt informieren, der angemessene Notfallmaßnahmen einleiten wird.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Levofloxacin-Behandlung wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN, auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte Levofloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS unter Levofloxacin entwickelt, darf eine Levofloxacin-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Dysglykämie

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

Prävention der Fotosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Fotosensibilität 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 Fotosensibilität 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 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.

Herzerkrankungen

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

- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Ältere Patienten
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

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

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis hin zum letalen Leberversagen berichtet, insbesondere bei Patienten mit schweren Grund-/Begleiterkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt konsultieren sollen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz und Druckschmerz im Bauch.

Exazerbation einer Myasthenia gravis

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

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen 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 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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin HEC

Eisensalze, Zinksalze, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, Didanosin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eisensalzen oder von magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*) und Levofloxacin HEC 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-wertige oder 3-wertige Kationen enthalten, wie beispielsweise Eisen- oder Zinksalze oder magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida oder Didanosin (*gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind*), 2 Stunden vor bis 2 Stunden nach der Anwendung von Levofloxacin HEC nicht einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für Calciumsalze konnte ein minimaler Effekt auf die Resorption von Levofloxacin nach oraler Gabe nachgewiesen werden.

Die Bioverfügbarkeit von Levofloxacin HEC ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sucralfat signifikant reduziert. Muss der Patient mit Sucralfat und Levofloxacin HEC gleichzeitig behandelt werden, ist es am besten, Sucralfat 2 Stunden nach Einnahme der Levofloxacin 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 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.

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 HEC 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.



Andere Arten der Wechselwirkung

Nahrungsmittel

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

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 HEC 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorgan- klasse | Häufig ($\geq 1/100$, <1/10) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) | Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden 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, Überempfindlichkeits- reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) | Anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4) |
| Endokrine Erkrankungen | | | | Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen | | Anorexie | Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4) | Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4) |
| Psychiatrische Erkrankungen* | Schlaflosig- keit | Angustzustände, Verwirrtheit, Nervosität | Psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume | Psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Nervensystems* | Kopfschm- erzen, Schwinde- l | Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacksstö- rungen | 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, |

| Systemorgan- klasse | Häufig ($\geq 1/100$, <1/10) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) | Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar) |
|---|--|---|---|---|
| | | | | Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie |
| Augenerkrankungen* | | | Sehstörungen wie Verschwommensehen (siehe Abschnitt 4.4) | Vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | | Vertigo | Tinnitus | Hörverlust, Hörstörungen |
| Herzerkrankungen** | | | Tachykardie, Palpitationen | Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT- Verlängerung), EKG QT- Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9) |
| Gefäßerkrankungen** | <i>Nur nach i. v. Applikation: Phlebitis</i> | | Hypotonie | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | | Bronchospasmus, allergische Pneumonitis |

| Systemorgan- klasse | Häufig ($\geq 1/100$, <1/10) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) | Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|---|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltra- kts | Diarrhö, Erbrechen , Übelkeit | Abdominalschm- erzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation | | Hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöse r Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankung- en | Erhöhte Leberenz- ymwerte (ALT/AS- T, alkalische Phosphata- se, GGT) | Erhöhte Bilirubinwerte | | Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankunge- n (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgew- ebes ^b | | Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittlexanthe- m | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Fotosensibilitätsrea- ktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis |
| Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen* | | 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 |

| Systemorgan- klasse | Häufig ($\geq 1/100$, <1/10) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100) | Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000) | Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar) |
|--|---|---|---|---|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Erhöhte Serumkreatinin werte | Akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis) | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsor- t* | <i>Nur nach i. v. Applikation: Reaktionen an der Infusionstelle (Schmerzen, Rötung)</i> | 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 Dissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten, sind:

- 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 über das folgende aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

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



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 HEC zentralnervöse Störungen (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle), Verlängerungen des QT-Intervalls und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.

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

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut eingesetzt werden. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotikum, Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA12
Bei Levofloxacin handelt es sich um ein synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Es ist das S(-) Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

Wirkmechanismus

Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levofloxacin auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismus

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

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

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

Die von EUCAST empfohlenen 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):

| Erreger | Empfindlich | Resistent |
|--|-------------|-----------|
| Enterobacteriaceae | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| <i>S. pneumoniae</i> ¹ | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Streptococcus A,B,C,G</i> | ≤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 speziesspezifische Grenzwerte ⁴ | ≤1 mg/l | >2 mg/l |

1. Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosistherapie.
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 „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.
4. Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1–2× 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 mindestens bei einigen Infektionen infrage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe grampositive Bakterien

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

Aerobe gramnegative 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 grampositive Bakterien

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus Methicillin-resistent[#]

Koagulase-negative *Staphylococcus spp*

Aerobe gramnegative Bakterien

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaerobe Bakterien

Bacteroides fragilis

Von Natur aus resistente Stämme

Aerobe grampositive Bakterien

Enterococcus faecium

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

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

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 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 fototoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte kein genotoxisches Potenzial in einem Test zur Fotomutagenität und es reduzierte die Tumorentwicklung in einer Studie zur Fotokarzinogenität.

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
Hypromellose
Crospovidon (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose,
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 mg: PVC/PVDC/ALU-Blister mit 5, 6 oder 10 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
D-10963 Berlin
Tel.: 030-3300 7721
Fax: 030-3300 7723
E-Mail: info@hecpharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

90686.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig