ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin 1A Pharma 250 mg – Filmtabletten
Levofloxacin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Levofloxacin (als Hemihydrat).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 12,6 mg Lactose (als Monohydrat) und 0, 52 mg Natrium.

Jede Filmtablette enthält 500 mg Levofloxacin (als Hemihydrat).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 25,2 mg Lactose (als Monohydrat) und 1,05 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Levofloxacin 1A Pharma 250 mg – Filmtabletten:
Leicht orange-pinkfarbene, achteckige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levofloxacin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten:
Leicht orange-pinkfarbene, achteckige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levofloxacin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):
- akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- chronische bakterielle Prostatitis
- Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

Levofloxacin 1A Pharma soll bei den unten genannten Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als nicht indiziert erachtet werden.
- akute bakterielle Sinusitis
- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)

Levofloxacin 1A Pharma kann auch genutzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Levofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen.

Die offiziellen Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin 1A Pharma 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 1A Pharma Filmtabletten können auch genutzt werden, um eine Behandlung bei Patienten, die während der Initialbehandlung mit intravenösem Levofloxacin eine Besserung zeigten, fortzuführen. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

Dosierung

Für Levofloxacin 1A Pharma können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

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

Indikation	**Tagesdosierung** (entsprechend dem Schweregrad)	**Behandlungsdauer** (entsprechend dem Schweregrad)
Akute bakterielle Sinusitis	500 mg einmal täglich	10-14 Tage
Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis	500 mg einmal täglich	7-10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7-14 Tage
Akute Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7 - 10 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7 - 14 Tage
Unkomplizierte Zystitis	250 mg einmal täglich	3 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg einmal oder zweimal täglich	7-14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50ml/min)

Dosierungsschema			
	250 mg/24 Stunden	**500 mg/24 Stunden**	**500 mg/12 Stunden**
Kreatinin-Clearance	*Erstdosis:* 250 mg	*Erstdosis:* 500 mg	*Erstdosis:* 500 mg
50-20 ml/min	*dann:* 125 mg/24 Stunden	*dann:* 250 mg/24 Stunden	*dann:* 250 mg/12 Stunden
19-10 ml/min	*dann:* 125 mg/48 Stunden	*dann:* 125 mg/24 Stunden	*dann:* 125 mg/12 Stunden

< 10 ml/min (einschließlich Hämodialyse und CAPD) *	*dann:* *125 mg/48 Stunden*	dann: 125 mg/24 Stunden	dann: 125 mg/24 Stunden

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

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

Kinder und Jugendliche
Levofloxacin ist kontraindiziert bei Kindern und bei Jugendlichen in der Wachstumsphase (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit Epilepsie
- bei Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen
- bei Kindern oder bei 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 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).

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.

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

Levofloxacin kann zur Behandlung von akuter bakterieller Sinusitis oder akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis eingesetzt werden, wenn diese Infektionen fachgerecht diagnostiziert wurden.

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

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

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 für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei Patienten über 60 Jahren, die täglich 1000 mg Levofloxacin erhalten, sowie bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit Organtransplantationen und Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht.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.

Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Daher sind diese Patienten nach Verordnung von Levofloxacin engmaschig zu überwachen.

Myoklonie
Bei Patienten, die Levofloxacin erhielten, wurden Fälle von Myoklonien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für eine Myoklonie ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht, wenn die Levofloxacin-Dosis nicht entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst wird. Levofloxacin sollte beim ersten Auftreten einer Myoklonie sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhö, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung (einschließlich mehrerer Wochen nach Behandlungsende) mit Levofloxacin auftritt, kann ein Hinweis auf eine durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankung (CDAD) sein. Der Schweregrad einer CDAD kann von einer milden Verlaufsform bis zu deren schwerster (lebensbedrohlicher) Form, der pseudomembranösen Kolitis, reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn sich bei Patienten während oder nach Behandlung mit Levofloxacin eine schwere Diarrhö entwickelt. Bei vermuteter oder bestätigter CDAD muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen
Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen. Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie (siehe Abschnitt 4.3) und sollte, wie andere Chinolone auch, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Prädisposition für epileptische Anfälle oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten konvulsiver Krämpfe (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
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 kutane Nebenwirkungen
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 Arzneimittelreaktionen 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, 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.

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

Die Behandlung mit Levofloxacin 1A Pharma muss unverzüglich abgebrochen werden und eine alternative antibakterielle Behandlung ohne Fluorchinolone muss in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient von Abweichungen der Blutglucosewerte berichtet.

Prävention der Photosensibilisierung
Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilität berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z.B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

Patienten unter Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten
Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) in Kombination behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Psychotische Reaktionen
Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin unmittelbar bei den ersten Symptomen dieser Reaktionen abzusetzen und Patienten müssen angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen. Eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone muss in Betracht gezogen werden und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

QT-Intervallverlängerung
Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:
- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolyt-Gleichgewichts (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

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

Aortenaneurysma, Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizenz
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 einer sorgfältigen 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, Behçet-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.

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
Unter der Behandlung mit Levofloxacin, besonders bei Langzeitbehandlung, kann es zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Organismen kommen. Im Falle einer Superinfektion sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden.

Akute Pankreatitis
Bei Patienten, die mit Levofloxacin behandelt werden, kann eine akute Pankreatitis auftreten. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Patienten, bei denen Übelkeit, Unwohlsein, abdominale Beschwerden,

akute Abdominalschmerzen oder Erbrechen auftreten, sollte umgehend eine ärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis sollte Levofloxacin abgesetzt werden; bei Bestätigung sollte Levofloxacin nicht wieder angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Beeinträchtigung von Laborergebnissen
Unter Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen. Positive Ergebnisse müssen gegebenenfalls durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Levofloxacin kann das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis hemmen und so zu falsch negativen Ergebnissen in der bakteriologischen Tuberkulose-Diagnostik führen.

Lactose
Dieses Produkt enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin 1A Pharma</u>

Eisensalze, Zinksalze, Magnesium- oder Aluminium-haltige 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 1A Pharma 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-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 1A Pharma Filmtabletten nicht einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für Calciumsalze konnte ein minimaler Effekt auf die Resorption von Levofloxacin nach oraler Gabe nachgewiesen werden.

Sucralfat
Die Bioverfügbarkeit von Levofloxacin Filmtabletten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sucralfat signifikant reduziert. Muss der Patient mit Sucralfat und Levofloxacin gleichzeitig behandelt werden, ist es am besten, Sucralfat 2 Stunden nach Einnahme von Levofloxacin 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, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen.
Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation ca. 13% höher als bei alleiniger Gabe.

Probenecid und Cimetidin
Probenecid und Cimetidin hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die Elimination von Levofloxacin. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin (24%) und Probenecid (34%) reduziert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind.
Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z.B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden. Dies gilt besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

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

<u>Wirkungen von Levofloxacin 1A Pharma auf andere Arzneimittel</u>

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.

Gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden sollte vermieden werden.

<u>Sonstige Interaktionen</u>

Nahrungsmittel
Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit der Nahrung. Levofloxacin 1A Pharma Filmtabletten können 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 1A Pharma ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Levofloxacin in die menschliche Muttermilch. Allerdings weiß man von anderen Fluorchinolonen, dass sie in die Muttermilch übergehen. Aufgrund fehlender Studien am Menschen und weil tierexperimentelle Daten auf ein Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke bei heranwachsenden Tieren durch Fluorchinolone schließen lassen, darf Levofloxacin bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

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

Levofloxacin 1A Pharma hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige unerwünschte Wirkungen (z.B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Auto fahren, 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 Nebenwirkungen werden im Folgenden gemäß den MedDRA-Systemorganklassen angegeben.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Systemorgan-klasse	**Häufig** (≥ 1/100 bis < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	**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	Knochenmarksversagen einschließlich aplastischer Anämie, 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 Ernährungs-störungen		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z.B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Albträume, Delirium	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4), Manie
Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Benommenheit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacksstörungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie, Myoklonie

Augenerkrankungen*			Sehstörungen wie verschwommen sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4), Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
Herzerkrankungen**			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen**			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation		hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubinwerte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom,

Unterhautgewebes[b]			systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)	Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis, Hyperpigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließlich Tendinitis (z.B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von 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 Verabreichungsort*		Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

[a] Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten

[b] Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzuständen, Panikattacken, Depressionen und Suizidgedanken), eingeschränktes Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen 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:
- 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-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.

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

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

Resistenzmechanismus
Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV.

Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei Pseudomonas aeruginosa) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin ausüben.

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

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests
MIC-Interpretationskriterien (minimale Hemmkonzentration) für Empfindlichkeitstests wurden vom Europäischen Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitstests (EUCAST) für Levofloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Spezies

aerobe Gram-positive Bakterien
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus Methicillin-sensibel
Staphylococcus saprophyticus
Streptokokken, Gruppe C und G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Bakterien
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobe Bakterien
Peptostreptococcus

Andere
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophilia
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

Aerobe Gram-positive Bakterien *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* Methicillin-resistent# Koagulase-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** *Bacteriodes fragilis*
Von Natur aus resistente Stämme
Aerobe Gram-positive 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 geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten Desmethyl-Levofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid stellen weniger als 5% der Dosis dar und werden mit dem Urin ausgeschiedenen. 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 (t½: 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 ± 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-, 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:
Lactose-Monohydrat
Povidone K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Talkum
kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Glyceroldibehenat

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Eisenoxid, rot (E 172)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Aluminium/PVC/TE/PVDC Blistern in einem Umkarton abgepackt.

Levofloxacin 1A Pharma 250 mg – Filmtabletten:
Blister: 1, 3, 4, 5, 7, 10, 14 und 28 Filmtabletten.

Levofloxacin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten:
Blister: 1, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 28, 200 und 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Levofloxacin 1A Pharma 250 mg – Filmtabletten: **Z.Nr.:** 1-28897
Levofloxacin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten: **Z.Nr.:** 1-28898

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.12.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.