

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin Eberth 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium.
50 ml Infusionslösung enthalten 7,7 mmol (177,1 mg) Natrium.
100 ml Infusionslösung enthalten 15,4 mmol (354,2 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

klare grünlich-gelbe partikelfreie Lösung
Der pH-Wert der Lösung beträgt etwa 4,8 (4,3 - 5,3).
Die Osmolalität der Infusionslösung beträgt ungefähr 300 (280 - 340) mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sofern eine intravenöse Behandlung angemessen ist, ist Levofloxacin Eberth 5 mg/ml Infusionslösung angezeigt zur Behandlung von folgenden Infektionen bei Erwachsenen, wenn diese durch Levofloxacin-empfindliche Erreger verursacht sind: (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ambulant erworbene Pneumonie (wenn andere Antibiotika, die für die initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, als ungeeignet betrachtet werden)
- Akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Chronische bakterielle Prostatitis
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
Bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sollte Levofloxacin Eberth nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

Nationale und/oder lokale Richtlinien für einen angemessenen Gebrauch von Fluorchinolonen sollten vor Verordnung von Levofloxacin beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin Infusionslösung wird einmal oder zweimal täglich langsam intravenös infundiert. Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Infektion und der Empfindlichkeit des vermuteten ursächlichen Erregers. In der Regel ist es möglich je nach Zustand des Patienten nach einigen Tagen von der intravenösen Initialbehandlung auf die orale Behandlung (Levofloxacin 250 mg oder 500 mg Filmtabletten) umzustellen. Auf Grund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Darreichungsformen kann die Dosis beibehalten werden.

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

Indikation	Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)	Behandlungsdauer ¹ (entsprechend dem Schweregrad)
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7–14 Tage
Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7–10 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7–14 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg ein- oder zweimal täglich	7–14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei dieser Patientengruppe 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“ und „QT-Intervall-Verlängerung“).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (Infusion)

Levofloxacin Infusionslösung ist nur zur langsamen intravenösen Infusion vorgesehen und wird einmal oder zweimal täglich angewendet. Die Infusionsdauer für 250 mg Levofloxacin (50 ml Infusionslösung) muss mindestens 30 Minuten und für 500 mg Levofloxacin (100 ml Infusionslösung) mindestens 60 Minuten betragen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Für eine schrittweise Anleitung zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Zur Inkompatibilität siehe Abschnitt 6.2 und zur Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin-Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (unter 18 Jahren),
- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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).

Resistenzrisiken

Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen wahrscheinlich eine Koresistenz gegen Fluorchinolone (einschließlich Levofloxacin). Deshalb wird Levofloxacin nicht für die Behandlung von nachgewiesenen oder vermuteten MRSA-Infektionen empfohlen, es sei denn, dass durch Laboruntersuchungen die Empfindlichkeit der Keime gegenüber Levofloxacin nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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.

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.

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 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.

Infusionsdauer

Die empfohlene Infusionsdauer von mindestens 30 Minuten für 250 mg Levofloxacin (50 ml Infusionslösung) und von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin (100 ml Infusionslösung) sollte eingehalten werden. Für Ofloxacin ist bekannt, dass während der Infusion Tachykardien und vorübergehende Blutdruckabfälle auftreten können. In seltenen Fällen kann es infolge eines starken Blutdruckabfalls zum Kreislaufkollaps kommen. Sollte es

während der Infusion von Levofloxacin (L-Isomer von Ofloxacin) zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen, ist die Infusion umgehend zu unterbrechen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe, bei Patienten, die Tagesdosen von 1000 mg Levofloxacin erhalten und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden. Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Levofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

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

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel können zu hämolytischen Reaktionen neigen, 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 hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis von Levofloxacin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Levofloxacin kann schwerwiegende, potenziell tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem bis zu anaphylaktischem Schock) hervorrufen, gelegentlich schon nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt oder den Notarzt verständigen, 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 Hypo- und Hyperglykämie, 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 Blutglucosewerte empfohlen.

Prävention von 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 unnötigerweise starkem Sonnenlicht oder künstlichen UV-Strahlen (z. B. Höhensonne oder Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden

Wegen der möglichen Erhöhung von Gerinnungs-Parametern (PT/INR) und/oder vermehrten Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin in Kombination mit Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt werden, sollten die Gerinnungs-Parameter überwacht werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Psychotische Reaktionen

Es wurde von psychotischen Reaktionen bei Patienten berichtet, denen Chinolone, einschließlich Levofloxacin, verabreicht wurde. In sehr seltenen Fällen entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdenden Verhaltensweisen, manchmal schon nach einer einzigen Dosis Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und es sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder bei Patienten mit einer Historie einer psychiatrischen Erkrankung angewendet werden soll.

QT-Intervall-Verlängerung / Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Fluorochinolonen, inklusive Levofloxacin, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie z. B.:

- Angeborenes Long QT-Syndrom
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT- Intervalls bekannt sind (z. B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen können empfindlicher auf Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern reagieren. Deshalb ist bei der Anwendung von Fluorochinolonen, einschließlich Levofloxacin, bei diesen Personengruppen Vorsicht angebracht. (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).

Hepatobiliäre Erkrankungen

Unter Levofloxacin wurden Fälle von hepatischer Nekrose bis zu letalem Leberversagen berichtet, vor allem bei Patienten mit schweren Grund-/Begleiterkrankungen, z. B. Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abzubrechen und Ihren Arzt zu konsultieren, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckschmerzen im Bauch.

Sehstörungen

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

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.

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 7,7 mmol (177,1 mg) Natrium pro 50 ml und 15,4 mmol (354,2 mg) Natrium pro 100 ml, entsprechend ca. 9% bzw. 18% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät und in Fällen, bei denen eine Flüssigkeitsrestriktion nötig ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Theophyllin, Fenbufen oder ähnliche nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Levofloxacin und Theophyllin festgestellt. Jedoch kann es zu einer deutlichen Erniedrigung der Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen, die die zerebrale Krampfschwelle erniedrigen, gegeben werden.

Die Levofloxacin-Konzentration war in Anwesenheit von Fenbufen etwa 13 % höher als wenn Levofloxacin allein gegeben wurde.

Probenecid und Cimetidin

Probenecid und Cimetidin hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die Elimination von Levofloxacin. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin um 24 % und durch Probenecid um 34 % reduziert. Beide Wirkstoffe können die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass die in den untersuchten Dosen gesehenen statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede von klinischer Relevanz sind.

Es ist Vorsicht geboten, wenn Levofloxacin gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben wird, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, wie Probenecid und Cimetidin, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Andere relevante Informationen

Klinische pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Levofloxacin in keinem klinisch bedeutsamen Maße beeinflusst wurde, wenn Levofloxacin zusammen mit den folgenden Substanzen gegeben wurde: Calciumcarbonat, Digoxin, Ranitidin.

Wirkung von Levofloxacin auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

Die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängerte sich um 33 %, wenn gleichzeitig Levofloxacin verabreicht wurde. Falls diese Arzneimittel gleichzeitig verabreicht werden, sollte die Ciclosporin-Konzentration überwacht werden.

Vitamin K Antagonisten

Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/Abfall des Quick-Wertes) und/oder vermehrte teils starke Blutungen wurden bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder Phenprocoumon) behandelt wurden, berichtet. Deshalb sollten die Gerinnungs-Parameter bei Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin, Glibenclamid

Wie bei anderen Chinolonen wurden Abweichungen des Blutzuckerspiegels, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. (siehe Abschnitt 4.4)

Arzneimittel mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekannt für eine Verlängerung des QT-Intervalls sind (z. B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika), ist Levofloxacin, wie andere Fluorochinolone, mit Vorsicht anzuwenden. (siehe Abschnitt 4.4)

Weitere Hinweise

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Einige Nebenwirkungen von Levofloxacin, wie Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen (siehe Abschnitt 4.8), können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und 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 8300 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	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1000$ bis $< 1/100$
selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
-------------------	--	---	--	--

Systemorganklasse	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, Erregerresistenz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4)
Endokrine Erkrankungen				Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen *	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Albträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	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)
Erkrankungen des Nervensystems *	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
Augenerkrankungen *			Sehstörungen wie Verschwommensehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4), Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths *		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
Herzkrankungen **			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 **	<i>(nur nach i. v. Applikation:)</i> Phlebitis		Hypotonie	

Systemorganklasse	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)
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
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubinwerte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^b		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittel-exanthem)	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis

Systemorganklasse	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen *		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließlich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann (siehe Abschnitt 4.4)	Rhabdomyolyse, Sehnenriss (z. B. Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Bänderriss, Muskelriss, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Serumkreatinin- werte	akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort *	<i>(nur nach i. v. Applikation):</i> Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung)	Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

^a Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

^b Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Fälle von Aortenaneurysma und 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 und Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Webseite: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Nach Toxizitätsstudien an Tieren und klinischen pharmakologischen Studien mit supratherapeutischen Dosen, sind die wichtigsten Anzeichen einer akuten Überdosierung von Levofloxacin zentralnervöse Symptome wie Konfusion, Schwindel, Bewusstseinstörungen, Krampfanfälle und QT-Intervall-Verlängerungen.

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung zu beginnen. Eine Überwachung mittels EKG ist aufgrund der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls durchzuführen.

Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antinfektiva zur systemischen Anwendung, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Chinolone, 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).

Resistenzmechanismen

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 die Empfindlichkeitstestung

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2020) finden Sie in folgender Tabelle

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. (nur unkomplizierte HWI)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte *	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin anzustreben.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von Juli 2012.

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 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-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

Bacteroides
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 fast 100 %. 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 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 Verabreichungswegaustauschbar sind.

Linearität

Levofloxacin zeigt im Dosisbereich von 50 bis 1000 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 (s. Tabelle).

Die Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz nach einer Einzeldosis von 500 mg:

Cl _{CR} (ml/min)	<20	20 – 40	50 – 80
Cl _R (ml/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

Ältere Patienten

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

Geschlechtsunterschiede

Eine getrennte Analyse für Männer und Frauen zeigte kleine bis unbedeutende Unterschiede in der Pharmakokinetik von Levofloxacin.

Es gibt keine Hinweise, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede klinisch relevant sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nach intravenöser Gabe von Levofloxacin lagen die medianen letalen Dosis-(LD50)-Werte bei Mäusen und Ratten im Bereich von 250 - 400 mg/kg. Bei Hunden betrug der LD50-Wert ungefähr 200 mg/kg (einer von zwei Hunden, die diese Dosis erhielten, verstarb).

Chronische Toxizität

Levofloxacin wurde an Ratten (20, 60, 180 mg/kg/Tag) und Affen (10, 25, 63 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von einem Monat intravenös angewendet. Darüber hinaus wurde mit Ratten eine 3-Monatsstudie durchgeführt (10, 30, 90 mg/kg/Tag).

Die 1-Monatsstudie und die 3-Monatsstudie ergaben einen NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) von 20 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag. In beiden Studien wurden in Dosierungen von 20 mg/kg/Tag und höher Kristallablagerungen im Urin gesehen. Nach hohen Dosen (180 mg/kg/Tag über 1 Monat oder 30 mg/kg/Tag und höher über 3 Monate) waren die Nahrungsaufnahme und die Zunahme des Körpergewichts leicht vermindert. Hämatologische Untersuchungen zeigten eine reduzierte Erythrozytenzahl und eine erhöhte Leuko- und Retikulozytenzahl am Ende der 1-Monats-Studie, aber nicht der 3-Monats-Studie.

Der NOEL in der Studie mit den Affen betrug 63 mg/kg/Tag, wobei die Nahrungs- und Wasseraufnahme bei dieser Dosis nur geringfügig vermindert war.

Reproduktionstoxizität

Orale Levofloxacin-Dosen von bis zu 360 mg/kg/Tag oder intravenöse Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag führten bei Ratten zu keinen Störungen der Fertilität oder des Reproduktionsverhaltens.

Levofloxacin zeigte bei Ratten in oralen Dosen von bis zu 810 mg/kg/Tag und intravenösen Dosen von bis zu 160 mg/kg/Tag kein teratogenes Potenzial. Bei Kaninchen wurde nach oralen Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag oder intravenösen Dosen von bis zu 25 mg/kg/Tag Levofloxacin keine Teratogenität beobachtet.

Levofloxacin zeigt keine Auswirkung auf die Fertilität. Der einzige Effekt auf die Feten war eine verzögerte Reifung auf Grund maternaler Toxizität.

Genotoxizität

Levofloxacin führt an Bakterienzellen und an Säugetierzellen zu keinen Genmutationen, induziert aber *in vitro* ohne metabolische Aktivierung in CHL-Zellen (CHL = Chinese hamster

lung) Chromosomenaberrationen bei 100 µg/ml oder höheren Konzentrationen. *In-vivo*-Untersuchungen (Mikronukleustest, Schwesterchromatid-Austausch-Test, UDS-Test, Dominant-letal-Test) ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial.

Phototoxizität

Studien an der Maus zeigten, dass Levofloxacin sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe nur bei sehr hohen Dosen phototoxisch wirkt. Levofloxacin wirkte nicht genotoxisch in einer Untersuchung zur Photomutagenität, und es reduzierte die Tumor-Entwicklung in einer Untersuchung zur Photokarzinogenität.

Karzinogenität

Eine Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Ratten, denen Levofloxacin zusammen mit der Nahrung verabreicht wurde (0, 10, 30 und 100 mg/kg/Tag), ergab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Gelenktoxizität

Wie andere Fluorchinolone zeigt auch Levofloxacin bei Ratten und Hunden Wirkungen auf Knorpelgewebe (Blasen- und Hohlraumbildung). Diese Erscheinungen sind bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Levofloxacin Eberth 5 mg/ml Infusionslösung darf nicht mit Heparin oder alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der Originalverpackung: 3 Jahre
Haltbarkeit nach Entfernung des Umkartons: 24 Stunden (unter Raumlicht)

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Verdünnung mit kompatiblen Lösungen: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 h bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Den Infusionsbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Beutel mit 50 ml oder 100 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1, 5 und 20 Beuteln (Bündelpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung der Verabreichung:

1. Überprüfen Sie den Beutel vor Gebrauch. Die Infusionslösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, grünlich-gelb und so gut wie partikelfrei ist.
2. Halten Sie den Plastikbeutel mit den Anschlussstutzen nach oben.
3. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Verabreichungsanschluss.
4. Stechen Sie den Dorn des Infusionssets mit einer Drehbewegung in den Verabreichungsanschluss.
5. Hängen Sie den Beutel am Infusionsständer auf.

Siehe Abbildung auf dem Umkarton.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Kompatibilität:

Levofloxacin Eberth 5 mg/ml Infusionslösung ist mit folgenden Lösungen kompatibel:
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%),
Glucose 50 mg/ml (5%)
Glucose 25 mg/ml (2,5%) in Ringerlösung.

Inkompatibilität siehe Abschnitt 6.2

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 (0)9628 / 92 37 67 0
Fax: +49 (0)9628 / 92 37 67 99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-31451

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.08.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten