

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Infusionslösung enthalten 250 mg Levofloxacin als Levofloxacin-Hemihydrat.
100 ml Infusionslösung enthalten 500 mg Levofloxacin als Levofloxacin-Hemihydrat.

Enthält 7,7 mmol (177 mg) Natrium pro 50 ml Infusionslösung.

Enthält 15,4 mmol (354 mg) Natrium pro 100 ml Infusionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, grünlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,8–5,8 und einer Osmolarität von 302 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levofloxacin Hospira ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

Levofloxacin Hospira sollte bei den oben genannten Infektionen nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als nicht indiziert erachtet werden.

- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- chronische bakterielle Prostatitis
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin Hospira 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. Eine Behandlung mit Levofloxacin Hospira kann nach der intravenösen Initialbehandlung umgestellt werden auf eine geeignete orale Levofloxacin Darreichungsform, entsprechend der jeweiligen SPC und je nach Zustand des Patienten. Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

Dosierung

Für Levofloxacin Hospira können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

Siehe Tabelle oben

Spezielle Patientengruppen:

Siehe Tabelle unten

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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml Infusionslösung darf 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 Jugendlichen in der Wachstumsphase,
- während der Schwangerschaft,
- während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Infusionszeit

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 30 Minuten für 250 mg Levofloxacin und von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin sollte eingehalten werden. Für

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

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

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

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml Infusionslösung



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 (*-Isomer von Ofloxacin*) zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen, ist die Infusion umgehend zu unterbrechen.

Natriumgehalt

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

Tendinitis und Sehnenruptur

Selten kann es zu einer Tendinitis kommen. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten und sind bis zu mehrere Monate nach Behandlungsende berichtet worden. Das Risiko einer Tendinitis oder Sehnenruptur ist bei über 60 Jahre alten Patienten, bei Patienten mit Tagesdosen von 1000 mg und bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. 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. Alle Patienten sollten ihren Arzt um Rat fragen, wenn sie Symptome einer Tendinitis verspüren. Bei Verdacht auf eine Sehnenentzündung muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. Immobilisation) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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 Arz-

neimitteln, 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-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel 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. Angioödem 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 bullöse Reaktionen

Unter Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu konsultieren, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten, bevor sie die Behandlung fortführen.

Dysglykämie

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

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine 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 abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

QT-Intervallverlängerung

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

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

Periphere Neuropathie

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Levofloxacin abgesetzt werden, um der Entwicklung eines irreversiblen Schadens vorzubeugen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Exazerbation einer Myasthenia gravis

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

Daher wird Levofloxacin für Patienten mit bekannter Myasthenia gravis nicht empfohlen.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Wirkungen auf die Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenspezialist konsultiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Superinfektion

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

Beeinträchtigung von Laborergebnissen

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin Hospira

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nicht-steroidale Antiphlogistika

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

Die Levofloxacin-Konzentrationen waren unter gleichzeitiger Fenbufen-Medikation ca. 13 % höher als bei alleiniger Gabe.

Probenecid und Cimetidin

Probenecid und Cimetidin hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die Elimination von Levofloxacin. Die renale Clearance von Levofloxacin wurde durch Cimetidin (24 %) und Probenecid (34 %) reduziert, da beide Arzneimittel die renale tubuläre Sekretion von Levofloxacin hemmen können. Es ist jedoch bei den in der Studie getesteten Dosen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind.

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen, z. B. Probenecid und Cimetidin, sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden. 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.

Wirkungen von Levofloxacin Hospira auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

Die Halbwertszeit von Ciclosporin war bei gleichzeitiger Gabe von Levofloxacin um 33 % verlängert.

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurde 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“).

Sonstige wichtige Angaben

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Daten über den Einsatz von Levofloxacin bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dennoch darf Levofloxacin bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und tierexperimentelle Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke durch Fluorchinolone bei heranwachsenden Tieren hinweisen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. 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 Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrie-Anfällen bei Patienten mit Porphyrie

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolon-Antibiotikum, Fluorchinolone

ATC-Code: J01MA12

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

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml
Infusionslösung


Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, einschließlich Candida-Infektion, Erreger-Resistenz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock ^a , anaphylaktoider Schock ^a (siehe Abschnitt 4.4)
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, Alpträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
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 verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4)
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	Phlebitis		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
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		toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilisierungsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließlich Tendinitis (z. B. Achil- lessehne), Muskel- schwäche, die bei Pa- tienten 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 Serumkreati- ninwerte	akutes Nierenversagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)	
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der In- fusionsstelle (Schmer- zen, Rötung)	Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschließlich Schmer- zen 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.

Wirkungsmechanismus

Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levo-
floxacin auf den DNA-DNA-Gyrase-Komplex
und die Topoisomerase IV.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und
Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Levofloxacin wird erwor-
ben durch schrittweise Mutationen an der
Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomera-
sen, der DNA-Gyrase und der Topoisome-
rase IV. Andere Resistenzmechanismen wie
beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig
bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Aus-
schleusungsmechanismen können ebenso
Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber
Levofloxacin ausüben.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen
Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen
beobachtet. Aufgrund des Wirkungsmecha-
nismus besteht im Allgemeinen keine Kreuz-
resistenz zwischen Levofloxacin und ande-
ren Antibiotikaklassen.

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

Die von EUCAST empfohlenen Grenzwerte
von Levofloxacin zur Unterscheidung der
empfindlichen von den intermediär empfind-
lichen sowie der intermediär empfindlichen
von den resistenten Erregern sind in der
folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l)
angegeben:

**Klinische MHK-Grenzwerte für Levoflox-
acin gemäß EUCAST (Version 2.0, 2012-
01-01):**

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteria- ceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococ- cus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> * ^{2,3}	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht spezies- spezifische Grenzwerte ⁴	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

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

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

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

⁴ Grenzwerte beziehen sich auf orale oder
intravenöse Dosen von 1–2 × 500 mg.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz
einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf
der Zeit variieren. Deshalb sind – insbeson-
dere 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 grampositive Bakterien**

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

Aerobe gramnegative Bakterien

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

Anaerobe Bakterien

Peptostreptococcus

Andere

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE
RESISTENZEN EIN PROBLEM
DARSTELLEN KÖNNEN**Aerobe grampositive Bakterien**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus Methicillin-
resistent*
Koagulase-negative *Staphylococcus* spp.

Aerobe gramnegative Bakterien

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml Infusionslösung



Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobe Bakterien

Bacteroides fragilis

Von Natur aus resistente Stämme

Aerobe grampositive Bakterien

Enterococcus faecium

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

Ungefähr 30 bis 40 % von Levofloxacin sind an Serumproteine gebunden.

Das mittlere Verteilungsvolumen liegt ungefähr bei 100 l nach einzelner und wiederholter Gabe von 500 mg Levofloxacin und zeigt eine hohe Verteilung in die Körpergewebe an.

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

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

Biotransformation

Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten 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 Verabreichungsweg austauschbar sind.

Linearität

Levofloxacin zeigt im Dosissbereich 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	20–40	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 von Levofloxacin zwischen jungen und älteren Patienten, außer denen, die mit einer veränderten Kreatinin-Clearance verbunden sind.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine getrennte Analyse für Männer und Frauen zeigte kleine bis unbedeutende Unterschiede in der Pharmakokinetik von Levofloxacin. Es gibt keine Hinweise, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede klinisch relevant sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine spezielle Gefahr für Menschen (basierend auf konventionellen Studien zu Einzeldosis-Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Karzinogenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität).

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel 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

In der Originalverpackung:

Durchstechflaschen: 30 Monate
Infusionsbeutel: 2 Jahre

Nach Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht ist die Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls sie nicht sofort (innerhalb von 3 Stunden) verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeit und Lagerungsbedingungen beim Anwender. Die Lösung darf normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Nach Verdünnung in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung, 5 % Glucose-Lösung und 5 % Glucose in Ringer-Lactat-Lösung konnte eine chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen werden. Bei Verdünnung in Kombinationslösungen zur parenteralen Ernährung betrug die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität 24 Stunden bei 2 °C–8 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen:

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Infusionsbeutel:

Nicht über 30 °C lagern.

Infusionsbeutel in der Folienverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen der verdünnten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Chlorobutyl- oder Bromobutyl-Gummistopfen und violetter Flip-off-Kappe aus Polypropylen

Packungsgröße: 1, 5 und 20 Durchstechflaschen pro Packung

100-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Chlorobutyl- oder Bromobutyl-Gummistopfen und blauer Flip-off-Kappe aus Polypropylen

Packungsgröße: 1, 5 und 20 Durchstechflaschen pro Packung

50 ml Polypropylen Infusionsbeutel mit einem Polypropylen Twist-Off Port mit Kappe, geschützt durch eine Aluminium Um-mantelung

Packungsgröße: 1 oder 5 Infusionsbeutel pro Schachtel

100 ml Polypropylen Infusionsbeutel mit einem Polypropylen Twist-Off Port mit Kappe, geschützt durch eine Aluminium Um-mantelung

Packungsgröße: 20 oder 50 Infusionsbeutel pro Schachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Während der Infusion ist ein Schutz vor Licht nicht erforderlich.

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

Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen:

Levofloxacin Hospira ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml)
- 5 % Glucose-Injektionslösung (50 mg/ml)
- 5 % Glucose (50 mg/ml) in Ringer-Lactat-Lösung
- 2,5 % Glucose (25 mg/ml) in Ringer-Lösung
- Kombinationslösungen zur parenteralen Ernährung (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Elektrolyte)

Siehe Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, gelbgrün und praktisch partikelfrei ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Tel.: + 49 (0)89 43 77 77-0
Fax: + 49 (0)89 43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

71461.00.00 (Deutschland)
1-29234 (Österreich)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. Juni 2010 (Deutschland)
19. Mai 2010 (Österreich)

10. STAND DER INFORMATION

03.2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig (Deutschland)
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. (Österreich)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin