# Levofloxacin Actavis 250 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette Levofloxacin Actavis enthält 250 mg Levofloxacin (entsprechend 256,23 mg Levofloxacin-Hemihydrat).

***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:***

Jede 250 mg Filmtablette enthält 3,84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.

***Levofloxacin Actavis 250 mg Filmtabletten:***

Pinkfarbene, bikonvexe Filmtabletten mit Einkerbung auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen Seite. Etwa 13 mm lang und 6 mm breit.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

***Levofloxacin Actavis 500 mg Filmtabletten:***

Pinkfarbene, bikonvexe Filmtabletten mit Einkerbung auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen Seite. Etwa 16 mm lang und 8 mm breit.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen

Levofloxacin Actavis sollte bei den obengenannten 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
- Unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

Levofloxacin Actavis 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 beachtet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levofloxacin Actavis 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 Actavis Tabletten 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 Actavis 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 Bronchitis | 500 mg einmal täglich | 7 – 10 Tage |
| Ambulant erworbene Pneumonie | 500 mg ein- oder zweimal täglich | 7 – 14 Tage |
| Pyelonephritis | 500 mg einmal täglich | 7 – 10 Tage |
| Komplizierte Harnwegs-infektionen | 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:***
***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:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>250 mg/24 Stunden | dann:<br>250 mg/12 Stunden |
| 19 – 10 ml/min | dann:<br>125 mg/48 Stunden | dann:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>125 mg/12 Stunden |
| <10 ml/min (einschließlich Hämodialyse und CAPD)[1] | dann:<br>125 mg/48 Stunden | dann:<br>125 mg/24 Stunden | dann:<br>125 mg/24 Stunden |

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

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

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

***Kinder und Jugendliche***
Levofloxacin Actavis ist kontraindiziert bei Kindern und 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 sollten 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 und Jugendlichen in der Wachstumsphase
- Während der Schwangerschaft
- Während der Stillzeit

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
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***
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 mehreren Monaten 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 Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten konvulsiver Krämpfe (siehe Abschnitt 4.8) sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

***Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel***

Patienten mit latentem oder bestehendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden. Deshalb sollte bei Behandlung solcher Patienten mit Levofloxacin das mögliche Auftreten einer Hämolyse genau überwacht werden.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

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

***Überempfindlichkeitsreaktionen***

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

***Schwere 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. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es sind Fälle von hypoglykämischem Koma bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

***Prävention der Photosensibilisierung***

Unter Levofloxacin ist eine 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.

Das Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin Actavis***

***Eisensalze, Zinksalze, magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, Didanosin***

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eisensalzen oder von magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder Didanosin (gilt nur für Formulierungen, die mit aluminium- oder magnesiumhaltigen Puffersubstanzen versehen sind) und Levofloxacin Actavis 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 Actavis 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 Actavis Filmtabletten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sucralfat signifikant reduziert. Muss der Patient mit Sucralfat und Levofloxacin Actavis Filmtabletten gleichzeitig behandelt werden, ist es am besten, Sucralfat 2 Stunden nach Einnahme der Levofloxacin Actavis Filmtabletten einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

***Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nichtsteroidale Antiphlogistika***

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

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

***Probenecid und Cimetidin***

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

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

***Ciclosporin***

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

***Vitamin-K-Antagonisten***

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) behandelt wurden, wurden eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/ Abfall des Quick-Wertes) und/oder auch Blutungen berichtet. Diese Blutungen können auch schwer sein. Deshalb sollten die Gerinnungswerte bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

***Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern***

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide und 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.

***Sonstige Interaktionen***

***Nahrungsmittel***

Es gibt keine klinisch relevante Wechselwirkung mit der Nahrung. Levofloxacin Actavis 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 Actavis 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, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufig-

keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

| ***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) |
|---|---|---|---|
| ***Systemorganklasse*** | | | |
| ***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, a bnorme Träume, Albträume | 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 verschwommen sehen (siehe Abschnitt 4.4) | vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4) |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | | | |
| | Vertigo | Tinnitus | Hörverlust, Hörstörungen |
| ***Herzerkrankungen*** | | | |
| | | Tachykardie, | ventrikuläre Tachykardie, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Palpitationen | die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtetbei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9) |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | | |
| ***(nur nach i.v. Applikation:)*** 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, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis |
| ***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 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 Serumkreatininwerte | akutes Nierenversagen (z.B. bei interstitieller Nephritis) | |

| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | | | |
|---|---|---|---|
| ***(nur nach i.v. Applikation):*** 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.

***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 bzw. klinisch-pharmakologischen Studien mit supratherapeutischen Dosen sind die wichtigsten zu erwartenden Symptome nach einer akuten Überdosierung mit Levofloxacin Actavis Filmtabletten zentralnervöse Störungen (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle), Verlängerungen des QT-Intervalls und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Schleimhauterosionen.
ZNS-Effekte (einschließlich Verwirrtheit, Krampfanfällen, Halluzinationen und Tremor) wurden nach Markteinführung beobachtet.
Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden. Antazida können zum Schutz der Magenschleimhaut eingesetzt werden. Hämodialyse, einschließlich Peritonealdialyse und CAPD, können Levofloxacin nicht wirksam eliminieren. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

***Wirkungsmechanismus***

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

***Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik***

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

***Resistenzmechanismus***

Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei Pseudomonas aeruginosa) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin ausüben.
Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen beobachtet.
Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

***Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung***

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

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

| ***Erreger*** | ***Sensibel*** | ***Resistent*** |
|---|---|---|
| Enterobacteriaceae | ≤1 mg/l | >2 mg/l |

| | | |
|---|---|---|
| Pseudomonas spp. | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| Acinetobacter spp. | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| Staphylococcus spp. | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| S. pneumoniae[1] | ≤2 mg/l | >2 mg/l |
| Streptococcus A, B, C, G | ≤1 mg/l | >2 mg/l |
| H. influenzae[2, 3] | ≤1 mg/l | >1 mg/l |
| M. catarrhalis[3] | ≤1 mg/l | >1 mg/l |
| Nicht speziesspezifische Grenzwerte[4] | ≤1 mg/l | >2 mg/l |

1 Die Grenzwerte 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 keinen Hinweis, dass diese Resistenz bei Atemwegsinfektionen durch H. influenzae klinisch von Bedeutung ist.
3 Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolats muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken.Solange keine Evidenz vorliegt für das klinische Ansprechen dieser bestätigten Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.
4 Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1 – 2x 500 mg.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen 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***

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

***Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können***

***Aerobe grampositive Bakterien***

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

***Aerobe gramnegative Bakterien***

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
***Anaerobe Bakterien***
Bacteroides fragilis
***Von Natur aus resistente Stämme***
***Aerobe grampositive Bakterien***
Enterococcus faecium

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***
Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 99 bis 100%.
Die Nahrungsaufnahme hat nur einen geringen Effekt auf die Resorption von Levofloxacin.
Ein Steady State wird innerhalb von 48 Stunden erreicht bei einer Dosierung von 500 mg 1- bis 2-mal täglich.

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

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

***Biotransformation***
Levofloxacin wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Die Metaboliten Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid stellen weniger als 5% der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis dar. Levofloxacin ist stereochemisch stabil und unterliegt keiner chiralen Inversion.

***Elimination***
Nach oraler und intravenöser Verabreichung von Levofloxacin wird die Substanz relativ langsam aus dem Plasma eliminiert (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 – 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

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:***
Natriumstearylfumarat
Crospovidon
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Copovidon
Silikonisierte mikrokristalline Cellulose (98% mikrokristalline Cellulose und 2% kolloidales Siliciumdioxid)
***Filmüberzug:***
Opadry II Pink (Lactose-Monohydrat, Hypromellose 15 cP, Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid gelb (E172))

### 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

***Packungsgrößen:***
Al/PVC Blisterpackung: 3, 5, 7, 10, 20, 50, 100 Filmtabletten.
HDPE-Tablettenbehältnis mit LDPE-Verschlusskappe: 10, 50 und 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76–78
220 Hafnarfjördur
Island

## 8. Zulassungsnummer

1–29349

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. Juli 2010 / 23. Dezember 2015.

## 10. Stand der Information

Februar 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.