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:

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium (als Chlorid).
50 ml Infusionslösung enthalten 7,7 mmol (177,1 mg) Natrium (als Chlorid).
100 ml Infusionslösung enthalten 15,4 mmol (354,2 mg) Natrium (als Chlorid).
Die 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.
Die Osmolalität der Infusionslösung beträgt ungefähr 300 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)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)
- Chronische bakterielle Prostatitis
- Haut- und Weichteilinfektionen (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.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Wie bei anderen Antibiotika wird empfohlen, die Behandlung mit Levofloxacin (Infusionslösung oder Filmtabletten) mindestens 48 bis 72 Stunden über die Entfieberung oder die nachweisliche Eradikation des Erregers hinaus fortzusetzen.

Art der Anwendung

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.

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

Indikation	***Tagesdosierung (entsprechend dem Schweregrad)***
ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich
komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis)	250 mg[1] einmal täglich
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich
Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg zweimal täglich

[1] Bei schweren Infektionen ist eine Dosiserhöhung zu erwägen. Vor Beginn der Behandlung sollten alle verfügbaren Informationen über Resistenzen gegenüber Levofloxacin beachtet werden.

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 „QT-Intervall-Verlängerung“).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit 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

In Fällen von schwerster Pneumokokken-Pneumonie kann Levofloxacin möglicherweise nicht die optimale Therapie sein.

Nosokomiale Infektionen durch P. aeruginosa können möglicherweise eine Kombinationstherapie erfordern.

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA):

Methicillin-resistente *S. aureus* sind sehr wahrscheinlich auch gegen Fluorchinolone resistent, 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).

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 kann selten auftreten. Meistens ist die Achilles-Sehne betroffen und es kann zur Sehnenruptur kommen. Das Risiko für Tendinitis und Sehnenruptur ist bei älteren Patienten und bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen erhöht. Daher ist eine engmaschige Überwachung dieser Patienten nötig, wenn ihnen Levofloxacin verschrieben wird. Alle Patienten sollten Ihren Arzt zu Rate ziehen, wenn sie Symptome von Tendinitis bemerken. Wenn der Verdacht auf Tendinitis besteht, muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort ausgesetzt werden und die betroffene Sehne muss adäquat behandelt werden (z. B. Ruhigstellen).

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhoe, besonders schwere, persistierende und/oder blutige Formen während oder nach einer Behandlung mit Levofloxacin, kann ein Symptom einer Clostridium difficile-assoziierten Erkrankung

sein, deren stärkste Ausprägungsform die pseudomembranöse Kolitis ist. Wenn der Verdacht auf pseudomembranöse Kolitis besteht, muss Levofloxacin sofort abgesetzt werden und der Patient symptomatisch behandelt werden +/- unverzüglicher spezifischer Therapie (z. B. oral Metronidazol oder Vancomycin). Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Levofloxacin ist bei Patienten mit bekannter Epilepsie kontraindiziert und sollte wie andere Chinolone nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die zu Krampfanfällen neigen, wie z. B. Patienten mit bestehenden ZNS-Läsionen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Fenbufen und ähnlichen nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen wie z. B. Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Falls Krampfanfälle auftreten, sollte die Behandlung mit Levofloxacin abgebrochen werden.

Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Patienten mit latentem oder ausgeprägtem Defekt in der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität können zu hämolytischen Reaktionen neigen, wenn sie mit Chinolonen behandelt werden, so dass Levofloxacin mit Vorsicht anzuwenden ist.

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.

Hypoglykämie

Wie mit allen Chinolonen wurden bei diabetischen Patienten, die gleichzeitig mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (z. B. Glibenclamid) oder Insulin behandelt wurden von Hypoglykämien berichtet. Bei solchen diabetischen Patienten wird empfohlen, den Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Prävention von Photosensibilisierung

Obwohl eine Photosensibilisierung unter Levofloxacin sehr selten auftritt, wird empfohlen, dass Patienten sich 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 gegeben 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 führten sie zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdenden Verhaltensweisen, manchmal schon nach einer einzigen Dosis Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, sollte Levofloxacin abgesetzt werden und angemessene Maßnahmen ergriffen werden. Es wird zur Vorsicht geraten, 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 Einnahme von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT- Intervalls bekannt sind (z. B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Unbehandeltes Elektrolyt-Ungleichgewicht (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- Herzkrankheiten (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- Ältere Menschen

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

Bei Patienten, die Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, erhielten, wurde von sensorischen oder

sensomotorischen peripheren Neuropathien berichtet, die plötzlich auftreten kann. Levofloxacin sollte abgesetzt werden, wenn der Patient Symptome einer Neuropathie zeigt, um der Entwicklung von irreversiblen Nervenschädigungen vorzubeugen.

Opiate

Unter der Behandlung mit Levofloxacin kann es zu falsch-positiven Ergebnissen beim Nachweis von Opiaten durch Urintests kommen. Es kann erforderlich sein, ein positives Testergebnis durch spezifischere Methoden zu verifizieren.

Hepatobiliäre Erkrankungen

Unter Levofloxacin wurden Fälle von hepatischer Nekrose bis zu lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet, vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, 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

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. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) 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.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Levofloxacin

Eisensalze, Zink-, Strontium-, Magnesium- oder Aluminium-haltige Antazida

Die Resorption von Levofloxacin ist signifikant reduziert, wenn Levofloxacin gleichzeitig mit Eisensalzen oder Zink-, Strontium-, Magnesium- oder Aluminium-haltigen Antazida gegeben werden. Zubereitungen, die bivalente oder trivalente Kationen wie Eisensalze oder Magnesium- oder Aluminium-haltige Antazida enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor und nach der Verabreichung von Levofloxacin nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Mit Calciumcarbonat wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.

Sucralfat

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sucralfat ist die Bioverfügbarkeit von Levofloxacin signifikant reduziert. Wenn ein Patient Sucralfat und Levofloxacin bekommen soll, ist es am besten, Sucralfat 2 h nach der Gabe von Levofloxacin zu geben (siehe Abschnitt 4.2).

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

In einer klinischen Studie wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Levofloxacin und Theophyllin festgestellt. Jedoch kann eine deutliche Erniedrigung der Krampfschwelle erfolgen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder anderen Substanzen, die die Krampfschwelle erniedrigen, gegeben wird.

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 blockieren. 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, Glibenclamid, Ranitidin.

Wirkung von Levofloxacin auf andere Arzneimittel

Ciclosporin

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

Vitamin K Antagonisten

Erhöhte Gerinnungs-Parameter (PT/INR) und/oder vermehrte teils starke Blutungen wurden bei

Patienten, die mit Levofloxacin in Kombination mit 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).

Arzneimittel mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, 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)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Levofloxacin zeigt keine Auswirkung auf die Fertilität.

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien an Tieren gaben keinen Anlass zu besonderer Besorgnis. Da jedoch Daten zu Menschen fehlen und im Lichte der experimentellen Daten zur Schädigung von tragendem Knorpel bei wachsenden Organismen durch Fluorchinolone, darf Levofloxacin nicht bei Schwangeren angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Da Daten zu Menschen fehlen und experimentelle Daten zur Schädigung von tragendem Knorpel bei wachsenden Organismen durch Fluorchinolone existieren, darf Levofloxacin nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe auch 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 5.000 Patienten und auf umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden gemäß den MedDRA-Systemorganklassen angegeben.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pilzinfektionen (und Wachstum anderer resistenter Mikroorganismen).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Eosinophilie

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie

Sehr selten: Agranulozytose

Nicht bekannt: Panzytopenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können manchmal schon nach der ersten Dosis auftreten

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Sehr selten: Hypoglykämie, vor allem bei diabetischen Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Insomnia, Nervosität.

Selten: Psychotische Störung, Depression, Verwirrtheit, Agitation, Ängstlichkeit

Sehr selten: Psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten einschließlich Selbstmordgedanken und -versuche (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz

Selten: Konvulsionen, Tremor, Parästhesien

Sehr selten: Sensorische oder sensomotorische Neuropathie, Dysguesie einschließlich Aguesie,

Parosmie einschließlich Anosmie

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Sehr selten: Beeinträchtigtes Hörvermögen

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie

Nicht bekannt: Ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de Pointes (hpsl. berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Phlebitis

Selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmus, Dyspnoe

Sehr selten: allergische Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhoe, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Unterbauchschmerzen, Dyspepsie, Flatulenzen, Verstopfung

Selten: hämorrhagische Diarrhoe, was in sehr seltenen Fällen auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis hinweist

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase, GGT)

Gelegentlich: erhöhtes Bilirubin

Sehr selten: Hepatitis

Nicht bekannt: Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fälle von akutem Leberversagen, sind unter Levofloxacin berichtet worden, vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem, Pruritus

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Angioödem, Photosensibilisierung

Nicht bekannt: Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Hyperhidrose

Haut- und Schleimhautreaktionen können manchmal bereits nach der ersten Dosis auftreten

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Sehnenbeschwerden (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich Tendinitis (z. B. Achillessehne), Arthralgie, Myalgie

Sehr selten: Sehnenruptur (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkung kann innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und bilateral auftreten. Muskelschwäche, die bei Patienten mit Myasthenia gravis von besonderer Bedeutung sein kann

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: erhöhte Serumkreatininwerte

Sehr selten: akutes Nierenversagen (z. B. durch interstitielle Nephritis)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie

Sehr selten: Fieber

Nicht bekannt: Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

Andere Nebenwirkungen, die mit Fluorchinolon-Gabe assoziiert wurden:

– extrapyramidale Symptome und andere Störungen der Muskelkoordination
– Überempfindlichkeitsvaskulitis
– Porphyrie-Attacken bei Porphyrie-Patienten

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 eine Überdosierung von Levofloxacin zentralnervöse Symptome wie Konfusion, Schwindel, Bewusstseinstrübungen, 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

Levofloxacin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone.
ATC-Code: J01MA12.

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus Serumspitzenspiegel (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers bzw. von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Levofloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.
- Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.
- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei Escherichia coli und Klebsiella spp. gefunden.

Es besteht partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Levofloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

Grenzwerte

Die Testung von Levofloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

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
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤1 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤2 mg/l	>2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤1 mg/l	>1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤1 mg/l	>2 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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.
Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Dezember 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Legionella pneumophila °
Mycoplasma hominis °
Mycoplasma pneumoniae °
Ureaplasma urealyticum °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Escherichia coli &
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis °
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
& Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate <10%, sonst ≥10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 1 Stunde erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt fast 100%. Nahrungsaufnahme hat nur einen geringen Effekt auf die Resorption von Levofloxacin.

Verteilung

Ungefähr 30 – 40% des Levofloxacins sind an Serumproteine gebunden. Die wiederholte Gabe von 500 mg Levofloxacin einmal täglich zeigt eine vernachlässigbare Akkumulation. Nach Dosierungen von 500 mg zweimal täglich kommt es zu einer mäßigen, aber berechenbaren Akkumulation. Der

Steady-state-Zustand wird nach 3 Tagen erreicht.

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

Penetration in Bronchialmukosa und Oberflächenfilm der Lunge (Epithelial Lining Fluid = ELF)

Die maximalen Levofloxacin-Konzentrationen in Bronchialmukosa und ELF nach oraler Verabreichung von 500 mg betrugen 8,3 µg/g und 10,8 µg/ml. Sie wurden ca. 1 Std. nach Einnahme erreicht.

Penetration in Lungengewebe

Maximale Levofloxacin-Konzentrationen in der Lunge lagen bei 11,3 µg/g und wurden ca. 4 bis 6 Std. nach Einnahme von 500 mg erreicht. Die Konzentrationen in der Lunge lagen durchweg höher als im Plasma.

Penetration in Hautblasenflüssigkeit

Die maximalen Levofloxacin-Konzentrationen betrugen ca. 4,0 und 6,7 µg/ml in Hautblasenflüssigkeit. Sie wurden 2 - 4 Stunden nach 3-tägiger Verabreichung von 1-mal oder 2-mal täglich 500 mg erreicht.

Penetration in die Cerebrospinalflüssigkeit

Levofloxacin penetriert nur in geringem Maße in die Cerebrospinalflüssigkeit.

Penetration in das Prostatagewebe

Nach einmal täglicher Gabe von 500 mg Levofloxacin oral über 3 Tage betrugen die mittleren Konzentrationen im Prostatagewebe nach 2, 6 und 24 Stunden 8,7 µg/g, 8,2 µg/g und 2,0 µg/g. Das mittlere Verhältnis der Prostata-/Plasma-Konzentration betrug 1,84.

Penetration in das Lebergewebe

1,5 Stunden nach der intravenösen Injektion von 500 mg Levofloxacin als Einzelgabe betrug die mittlere Konzentration im Lebergewebe 18,0 ±5,4 µg/g.

Konzentration im Urin

Die mittleren Urinkonzentrationen 8 – 12 Stunden nach oralen Einzelgaben von 150 mg, 300 mg oder 500 mg Levofloxacin betrugen 44 mg/l, 91 mg/l und 200 mg/l.

Biotransformation

Levofloxacin wird nur in 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).

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 600 mg eine lineare Pharmakokinetik.

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).

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)
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

Den Infusionsbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des verdünnten 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 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 lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
info@eberth.de

8. Zulassungsnummer

1–31451

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. August 2012

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.