

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Levofloxacin Heumann 250 mg Filmtabletten
Levofloxacin Heumann 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Levofloxacin Heumann 250 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levofloxacin als Levofloxacin-Hemihydrat.

Levofloxacin Heumann 500 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levofloxacin als Levofloxacin-Hemihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Levofloxacin Heumann 250 mg Filmtabletten

Hellrosafarbene, kapselförmige Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe, die auf der einen Seite die Prägung „2“ und „50“ und auf der anderen Seite die Prägung „10“ und „82“ voneinander trennt.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Levofloxacin Heumann 500 mg Filmtabletten

Ziegelrote, kapselförmige Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „8“ und „3“ rechts und links von der Bruchkerbe auf der Oberseite der Tablette, sowie glatter Unterseite.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Bei den unten aufgeführten Infektionen sollte Levofloxacin Heumann nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden:

- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis
- akute bakterielle Sinusitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte Zystitis (siehe Abschnitt 4.4)

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

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 Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis	500 mg einmal täglich	7 – 10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7 – 14 Tage
Akute Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7 – 10 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7 – 14 Tage
Unkomplizierte Zystitis	250 mg einmal täglich	3 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg einmal oder zweimal täglich	7 – 14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Für Levofloxacin Heumann können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

Siehe Tabelle oben

Spezielle Patientengruppen

Siehe Tabelle unten

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 Heumann 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 Bruchkerbe dosisgleich 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 den Wirkstoff oder andere Chino-

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.

- lone 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

Die Anwendung von Levofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Levofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Resistenzrisiken

Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen wahrscheinlich eine Co-Resistenz 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.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potentiell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Levofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und

die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei Patienten, die Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin erhalten, bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Corticosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Levofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Corticosteroide nicht angewendet werden.

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

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

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

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

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenaseman-

gel 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, potentiell 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 arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Levofloxacin-Behandlung wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die diese Reaktionen vermuten lassen, auftreten, sollte Levofloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS unter Levofloxacin entwickelt, darf eine Levofloxacin-Behandlung bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämie) berichtet worden, die häufiger bei älteren Patienten auftraten und üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder Insulin behandelt wurden. Es sind Fälle von hypoglykämischem Koma bekannt. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Levofloxacin sollte sofort abgesetzt und eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient von Abweichungen der Blutglucosewerte berichtet.

Prävention der Photosensibilisierung

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilisierbarkeit 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 sofort bei deren ersten Anzeichen oder Symptomen abzusetzen. Des Weiteren sollte der Patient angewiesen werden, seinen verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen. Eine alternative antibiotische Behandlung ohne Fluorchinolone ist in Betracht zu ziehen 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

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Levofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Exazerbation einer Myasthenia gravis

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

Sehstörungen

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

Superinfektion

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.

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder diagnostiziertem Herzklappenfehler, oder

bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. Bindegeweberkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Aortendissektion (z.B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Corticosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin Heumann

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 Heumann 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 Heumann 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 Heumann Filmtabletten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sucralfat signifikant reduziert. Muss der Patient mit Sucralfat und Levofloxacin Heumann Filmtabletten gleichzeitig behandelt werden, ist es am besten, Sucralfat 2 Stunden nach Einnahme der Levo-

floxacin Heumann 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 Heumann 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, 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 Heumann 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 Heumann 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. Autofahren, 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gemäß tierexperimentellen Toxizitätsstudien bzw. klinisch-pharmakologischen Studien mit suprathérapeutischen Dosen sind die wichtigsten zu erwartenden Symptome nach einer akuten Überdosierung mit Levofloxacin Heumann 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.

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
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)
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der inadäquaten Sekretion des anti-diuretischen Hormons (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*	Schlaflosigkeit	Angustzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume, Delirium	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, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensorische 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), Uveitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
Herzkrankungen**			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen**	<i>(nur nach i. v. Applikation:)</i> Phlebitis		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Obstipation		hämorrhagische Diarrhö, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis, sein kann (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Leberenzymwerte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubinwerte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschließlich Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^b		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittellexanthem	toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vasculitis, Stomatitis

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		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)

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

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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 Wirkmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

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

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

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

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l

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

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

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von August 2012. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Levofloxacin in

Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

Resistenzlage in Europa (Resistenzlage in Deutschland siehe Anlage)

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*

Anderer

- 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
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-resistent*
Koagulase-negative <i>Staphylococcus spp</i>
Aerobe gramnegative Bakterien
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobe Bakterien
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Stämme
Aerobe grampositive Bakterien
<i>Enterococcus faecium</i>

* Methicillin-resistente *S. aureus* besitzen sehr wahrscheinlich eine Co-Resistenz 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 ($t_{1/2}$ = 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 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-, Schwesterchromatidaustausch-, UDS-, Dominant-lethal-Test) ergaben keine Genotoxizität. Nur in sehr hohen Dosen zeigte Levofloxacin bei Mäusen ein phototoxisches Potential. Levofloxacin zeigte kein genotoxisches Potential in einem Test zur Photomutageni-

tät, 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

Hypromellose
 Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon (Typ B)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm

Hypromellose
 Macrogol 400
 Polysorbat 80
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
 Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister (transparenter, farblos PVC-Film, gesiegelt mit bedruckter Aluminium-Deckfolie).

Levofloxacin Heumann 250 mg: 3, 5, 7, 10 und 50 Filmtabletten

Levofloxacin Heumann 500 mg: 3, 5, 7, 10, 14 und 50 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA
 GmbH & Co. Generica KG
 Südwestpark 50
 90449 Nürnberg
 E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Levofloxacin Heumann 250 mg Filmtabletten:
 79075.00.00

Levofloxacin Heumann 500 mg Filmtabletten:
 79076.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/
 Verlängerung der Zulassungen**

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 14. Februar 2011
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
 28. September 2015

10. Stand der Information

10/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2020) finden Sie in der folgenden Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
<i>Serratia marcescens</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Ureaplasma urealyticum</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) (1) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- (1) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/ Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.
- ¹ Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt