

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Lösung in einer 100 ml Flasche/Beutel:

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Levofloxacin (als Levofloxacin Hemihydrat)

50 ml Lösung enthalten 250 mg Levofloxacin.

100 ml Lösung in einer 100 ml Flasche/Beutel:

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Levofloxacin (als Levofloxacin Hemihydrat)

100 ml Lösung enthalten 500 mg Levofloxacin.

Sonstiger Bestandteil: Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Gelbe bis grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sofern eine intravenöse Behandlung angemessen ist, ist Levofloxacin Kabi Infusionslösung angezeigt zur Behandlung von folgenden Infektionen bei Erwachsenen, wenn diese durch Levofloxacin-empfindliche Erreger verursacht sind:

- Ambulant erworbene Pneumonie,
- Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis,
- Chronische bakterielle Prostatitis,
- Haut- und Weichteilinfektionen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Levofloxacin Kabi Infusionslösung wird ein- 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, je nach Zustand des Patienten, möglich nach einigen Tagen von der intravenösen Initialbehandlung auf eine orale Therapie umzustellen. Auf Grund der Bioäquivalenz der parenteralen und der oralen Darreichungsform 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 Kabi Infusionslösung mindestens 48 bis 72 Stunden über die Entfieberung oder die nachweisliche Eradikation des Erregers hinaus fortzusetzen.

Art der Anwendung

Levofloxacin Kabi Infusionslösung ist nur zur langsamen intravenösen Infusion vorgesehen und wird ein- oder zweimal täglich angewendet. Die Infusionsdauer für 250 mg Levofloxacin (50 ml Levofloxacin Kabi Infusionslösung) muss mindestens 30 Minuten und für 500 mg Levofloxacin (100 ml Levofloxacin Kabi Infusionslösung) mindestens 60 Minuten betragen (siehe Abschnitt 4.4). Je nach Zustand des Patienten kann nach einigen Tagen von der intravenösen Initialbehandlung bei gleicher Dosis auf die orale Darreichungsform umgestellt werden.

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

Für Levofloxacin Kabi Infusionslösung können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min)

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

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

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Dosierung bei älteren Patienten

Neben der Beachtung einer möglicherweise reduzierten Nierenfunktion bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4 „QT-Intervallverlängerung“) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)

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

4.3 Gegenanzeigen

Levofloxacin Kabi Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (< 18 Jahre),
- während der Schwangerschaft,
- während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Infusionszeit

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 30 Minuten für 250 mg Levofloxacin (50 ml Levofloxacin Kabi Infusionslösung) und von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin (100 ml Levofloxacin Kabi Infusionslösung) sollte eingehalten werden. Für Ofloxacin ist bekannt, dass während der Infusion Tachykardie und vorübergehender Blutdruckabfall 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

Eine Tendinitis tritt nur selten auf. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Das Risiko einer Tendinitis und einer Sehnenruptur ist bei älteren Patienten und bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. Daher sind diese Patienten nach Verordnung von Levofloxacin Kabi Infusionslösung 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 Kabi Infusionslösung sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. Immobilisation).

Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen

Diarrhoe, insbesondere wenn sie schwer, anhaltend und/oder blutig während oder nach der Behandlung mit Levofloxacin Kabi Infusionslösung auftritt, kann ein Hinweis auf eine durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Erkrankung sein, deren schwerste Form die pseudomembranöse Kolitis ist. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Levofloxacin Kabi Infusionslösung sofort beendet werden. Die Patienten

sollten unverzüglich mit unterstützenden Maßnahmen und einer spezifischen Therapie (z. B. Vancomycin oral) behandelt werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in solchen Fällen kontraindiziert.

Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen

Levofloxacin Kabi Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie und sollte wie andere Chinolone auch nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Prädisposition für epileptische Anfälle, wie z. B. bei Patienten mit bestehenden ZNS-Läsionen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Fenbufen oder vergleichbaren nicht-steroidalen Antiphlogistika oder mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen wie beispielsweise Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5). Bei Auftreten konvulsiver Krämpfe 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 Levofloxacin mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da Levofloxacin vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte die Dosis von Levofloxacin Kabi Infusionslösung 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.

Hypoglykämie

Wie bei allen Chinolonen wurde über Hypoglykämien berichtet, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Bei diesen diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Prävention der Photosensibilisierung

Obwohl eine Photosensibilisierung bei der Anwendung von Levofloxacin nur sehr selten auftritt, wird empfohlen, dass sich Patienten nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlicher UV-Strahlung (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilisierung zu vermeiden.

Patienten unter Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin Kabi Infusionslösung 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

Während 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 Einzeldosis Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und geeignete Maßnahmen sind einzuleiten. Vorsicht ist geboten, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

QT-Intervallverlängerung

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für QT-Intervallverlängerungen ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, Vorsicht geboten.

Risikofaktoren sind zum Beispiel

- ein angeborenes QT-Syndrom.
- der gleichzeitige Gebrauch von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide).
- nicht ausgeglichene Störungen des Elektrolyt-Gleichgewichts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).
- ein höheres Lebensalter.
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

(siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung bei älteren Patienten“, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

Periphere Neuropathie

Während der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, wurde bei Patienten über sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet, die kurzfristig einsetzen können. Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Levofloxacin Kabi Infusionslösung abgesetzt werden, um der Entwicklung eines irreversiblen Schadens vorzubeugen.

Opiate

Während der Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch-positiv ausfallen. Falls erforderlich, sollten positive Ergebnisse durch spezifischere Methoden bestätigt werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Während der Behandlung mit Levofloxacin wurden Fälle von Lebernekrosen bis zu lebensbedrohlichem 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.

Dieses Arzneimittel enthält 15,4 mmol (354,2 mg) Natrium pro 100 ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumarmer Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theophyllin, Fenbufen oder vergleichbare nicht-steroidale Antiphlogistika

In einer klinischen Studie konnten keine pharmakokinetischen Interaktionen von Levofloxacin mit Theophyllin nachgewiesen werden. Es kann jedoch möglicherweise zu einer deutlichen Herabsetzung der Krampfschwelle kommen, wenn Chinolone gleichzeitig mit Theophyllin, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder anderen Substanzen gegeben werden, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen. Die Levofloxacin-Konzentrationen waren bei gleichzeitiger Fenbufen-Medikation ca. 13 % höher als bei alleiniger Verabreichung.

Probenecid und Cimetidin

Probenecid und Cimetidin hatten eine statistisch signifikante Wirkung 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 Dosierungen unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten kinetischen Unterschiede klinisch relevant sind.

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die tubuläre renale Sekretion beeinflussen (z. B. Probenecid, Cimetidin) sollte Levofloxacin vorsichtig angewendet werden, dies gilt insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Ciclosporin

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

Vitamin K-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurde über eine Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen, welche schwer sein können, berichtet. Deshalb sollten die Gerinnungswerte (PT/INR) bei Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide), sollte Levofloxacin, wie andere Chinolone auch, nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 „QT-Intervallverlängerung“).

Weitere Hinweise

Klinisch-pharmakologische Studien zur Untersuchung möglicher pharmakokinetischer Interaktionen zwischen Levofloxacin und häufig verschriebenen Arzneimitteln wurden durchgeführt.

Es zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Levofloxacin bei gleichzeitiger Gabe folgender Arzneimittel: Calciumcarbonat, Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien bei Tieren gaben keinen Anlass zur Besorgnis. Dennoch darf Levofloxacin Kabi Infusionslösung bei Schwangeren nicht angewendet werden, da Studien am Menschen fehlen und tierexperimentell das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke durch Fluorchinolone bei heranwachsenden Tieren beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Auf Grund fehlender Studien am Menschen und wegen des tierexperimentell beobachteten Risikos einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe belasteter Gelenke bei heranwachsenden Tieren durch Fluorchinolone darf Levofloxacin Kabi Infusionslösung bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

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

Levofloxacin Kabi Infusionslösung hat nur einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können jedoch Nebenwirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

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	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ 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.

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie

Nicht bekannt: QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4 „QT-Intervallverlängerung“ und Abschnitt 4.9)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Eosinophilie

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie

Sehr selten: Agranulozytose

Nicht bekannt: Panzytopenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Benommenheit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit

Selten: Krampfanfälle, Verwirrtheit, Tremor, Parästhesien

Sehr selten: sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathie, Geschmacksstörung einschließlich Geschmacksverlust, Geruchsstörungen einschließlich Verlust des Geruchsvermögens

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinthes

Gelegentlich: Schwindel

Sehr selten: Hörschäden

Nicht bekannt: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmus, Dyspnoe

Sehr selten: allergische Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhoe, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Blähungen, Verstopfung

Selten: Blutige Diarrhoe, welche in sehr seltenen Fällen ein Hinweis auf eine Enterokolitis, einschließlich pseudomembranöser Kolitis, sein kann.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Erhöhte Serumkreatininwerte

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem, Pruritus

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Angioödem, Photosensibilität

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

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

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Sehr selten: Hypoglykämie, besonders bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Pilzinfektionen (und Wachstum anderer resistenter Mikroorganismen)

Gefäßkrankungen

Häufig: Phlebitis

Selten: Hypotension

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Einstichstelle

Gelegentlich: Asthenie

Sehr selten: Fieber

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können manchmal bereits nach der ersten Dosis auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Gelegentlich: erhöhte Bilirubinwerte

Sehr selten: Hepatitis

Nicht bekannt: zu Levofloxacin gibt es Meldungen von Gelbsucht und schweren Leberschäden, einschließlich akuten Leberversagens, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Nervosität, Schlaflosigkeit

Selten: psychotische Störung, Depression, Verwirrtheit, Erregtheit, Angstzustände

Sehr selten: Halluzinationen, psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung von Fluorchinolonen in Verbindung gebracht wurden:

- Extrapyramidale Symptome und andere Störungen der Muskelkoordination
- Allergische Vaskulitis
- Porphyrrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrrie.

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 Kabi Infusionslösung zentralnervöse Symptome wie Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle sowie Verlängerungen des QT-Intervalls.

Bei Überdosierung sollte eine symptomorientierte Behandlung erfolgen. Wegen einer möglichen QT-Verlängerung sollte das EKG überwacht 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: Chinolonantibiotika, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA12

Levofloxacin ist ein synthetisches Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone und ist das S(-)-Enantiomer des Racemates Ofloxacin.

Wirkungsmechanismus

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

PK/PD-Beziehungen

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 Hemmkonzentration (MHK).

Resistenzmechanismus

Der Resistenzmechanismus beruht hauptsächlich auf einer gyr-A-Mutation. In vitro besteht eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen.

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

Grenzwerte

Die von EUCAST empfohlenen MHK-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 (2006-06-20):

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l

<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H.influenzae, M.catarrhalis</i> ²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht-speziesspezifische Grenzwerte ³	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹ Der S/I-Grenzwert wurde von 1.0 auf 2.0 angehoben, um eine Teilung der MHK-Verteilung der Wildtypen zu vermeiden. Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.

² Stämme mit MHK-Werten oberhalb des S/I-Grenzwertes sind sehr selten oder wurden bisher noch nicht gemeldet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolates muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken.

³ Nicht speziesspezifische Grenzwerte wurden hauptsächlich auf der Basis von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten festgelegt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung der spezifischen Spezies. Sie sind nur für Spezies, für die kein speziesspezifischer Grenzwert vorhanden ist und finden keine Anwendung bei Spezies, für die eine Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen wird oder für die es keine hinreichenden Erkenntnisse gibt, dass die fragliche Spezies ein geeigneter Zielorganismus ist (Enterococcus, Neisseria, Gram-negative Anaerobier).

Die vom CLSI (Clinical And Laboratory Standards Institute, früher NCCLS) vorgeschlagenen Grenzwerte für Levofloxacin zur Unterscheidung der empfindlichen von den intermediär empfindlichen sowie der intermediär empfindlichen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle für die MHK-Testung in Mikrogramm/Milliliter angegeben. Für den Plättchen-Diffusionstest (mit 5µg Levofloxacin pro Plättchen) wird der Hemmhof-Durchmesser in mm angegeben:

Vom CLSI empfohlene MHK-Werte bzw. Hemmhofdurchmesser für Levofloxacin (M100-S17, 2007):

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>Nicht-Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 µg/ml ≥ 19 mm	≥ 4 µg/ml ≤ 15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>H.influenzae, M.catarrhalis</i> ¹	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm
<i>Betahämolysierende Streptokokken</i>	≤ 2 µg/ml ≥ 17 mm	≥ 8 µg/ml ≤ 13 mm

¹ Das Fehlen bzw. das seltene Vorkommen von resistenten Stämmen schließt die Definition einer anderen Kategorie als "sensibel" aus. Bei Stämmen mit Ergebnissen, die auf eine Nicht-Empfindlichkeit hinweisen, sollte die Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitstestung durch ein Referenzlabor bestätigt werden, das die CLSI Verdünnungsmethode als Referenz anwendet.

Antibakterielles Spektrum

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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Üblicherweise empfindliche Erreger
<u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * Methicillin-sensibel <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptokokken</i> , Gruppe C und G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Burkholderia cepacia</i> ^s <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus para-influenzae</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i>
<u>Anaerobe Bakterien</u> <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Andere</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Erreger, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-resistent <i>Koagulase-negative Staphylococcus spp</i>
<u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Serratia marcescens</i> *	
<u>Anaerobe Bakterien</u>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bacteroides ovatus</i> [§]	
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i> [§]	
<i>Bacteroides vulgatus</i> [§]	
<i>Clostridium difficile</i> [§]	
*	Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen
§	Natürliche intermediäre Empfindlichkeit

Weitere Hinweise

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Ungefähr 30 – 40 % des Levofloxacin ist an Serumproteine gebunden. Die wiederholte Gabe von 500 mg Levofloxacin 1-mal täglich zeigt eine vernachlässigbare Akkumulation. Nach Dosierungen von 500 mg 2-mal täglich kommt es zu einer geringen aber voraussagbaren Akkumulation. Der Steady-state-Zustand wird nach 3 Tagen erreicht.

Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten

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

Die maximalen Levofloxacin-Konzentrationen in Bronchialmukosa und ELF nach 500 mg betragen 8,3 µg/g und 10,8 µg/ml. Sie wurden ca. 1 Stunde nach Einnahme erreicht.

Penetration in das Lungengewebe

Die maximale Levofloxacin-Konzentration in der Lunge lag bei ungefähr 11,3 µg/g und wurde ca. 4 bis 6 Stunden nach Einnahme von 500 mg erreicht. Die Konzentrationen in der Lunge lagen durchwegs höher als im Plasma.

Penetration in die Hautblasenflüssigkeit

Die maximalen Levofloxacin-Konzentrationen betragen ca. 4,0 und 6,7 µg/ml in der Hautblasenflüssigkeit. Sie wurden unter einer 3-tägigen Behandlung (500 mg ein- oder zweimal täglich) 2 bis 4 Stunden nach Verabreichung erreicht.

Penetration in die Cerebrospinalflüssigkeit

Levofloxacin penetriert schlecht in die Cerebrospinalflüssigkeit.

Penetration in das Prostatagewebe

Nach einmal täglicher oraler Gabe von 500 mg Levofloxacin über 3 Tage betragen 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.

Konzentration im Urin

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

Metabolisierung

Levofloxacin wird nur in 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 wird Levofloxacin 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, was darauf schließen lässt, dass der orale und intravenöse Verabreichungsweg austauschbar 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 (siehe 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 von Levofloxacin zwischen jungen und älteren Patienten, außer jene, die mit einer veränderten Kreatinin-Clearance verbunden sind.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nach intravenöser Verabreichung von Levofloxacin lag die mittlere letale Dosis (LD_{50}) bei Mäusen und Ratten im Bereich von 250 - 400 mg/kg. Bei Hunden betrug der LD_{50} -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 verabreicht. Darüber hinaus wurde mit Ratten eine 3-Monatsstudie durchgeführt (10, 30, 90 mg/kg/Tag).

Die 1-Monats- und 3-Monatsstudien an Ratten ergaben "No Observed Adverse Effect Level" (NOEL) von 20 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag. In beiden Studien wurden bei Dosierungen von 20 mg/kg/Tag und höher Kristallablagerungen im Urin beobachtet. Nach hohen Dosen (180 mg/kg/Tag über 1 Monat oder 30 mg/kg/Tag und höher über 3 Monate) war 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 bei 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 Wirkung auf die Fertilität. Der einzige Effekt auf die Feten war eine verzögerte Reifung auf Grund maternaler Toxizität.

Genotoxizität

Levofloxacin führt an Bakterien- und Säugetierzellen zu keinen Genmutationen, induziert aber *in vitro* ohne metabolische Aktivierung an Zellen der Lunge vom Chinesischen Hamster (CHL) Chromosomenaberrationen bei Konzentrationen von 100 µg/ml oder höher. *In-vivo*-Untersuchungen (Mikrokerntest, Schwesterchromatidaustausch-Test, UDS-Test, Dominant-letal-Test) ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial.

Phototoxisches Potential

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

Karzinogenes Potential

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 das Knorpelgewebe (Blasenbildung und Hohlräume). Diese Erscheinungen sind bei jungen Tieren stärker ausgeprägt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung,
Salzsäure zur pH-Wert Einstellung,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Levofloxacin Kabi 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

Infusionslösung im ungeöffneten Originalbehältnis:

Flasche (KabiPac): 3 Jahre

freeflex® Beutel 50 ml: 18 Monate

freeflex® Beutel 100 ml: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Eine Verdünnung vor der Anwendung ist nicht notwendig.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde über 3 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden (innerhalb von 3 Stunden). Bei nicht sofortiger Anwendung (innerhalb von 3 Stunden) liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten Bedingungen erfolgte.

Während der Infusion ist Lichtschutz nicht erforderlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche (KabiPac):

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

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

freeflex® Beutel:

Nicht über 25°C lagern.

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

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bezüglich der Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Lösung in einer 100 ml Flasche:

100 ml Flasche aus Low-density-Polyethylen (KabiPac) verschlossen mit einer Kappe und integrierter Gummischeibe.

Packungsgrößen: 1, 10 und 25 Flaschen.

50 ml Lösung in einem 100 ml Beutel:

100 ml Polyolefin freeflex® Beutel System

Packungsgrößen: 10 und 20 Beutel

100 ml Lösung in einer 100 ml Flasche:

100 ml Flasche aus Low-density-Polyethylen (KabiPac) verschlossen mit einer Kappe und integrierter Gummischeibe

Packungsgrößen: 1, 10 und 25 Flaschen.

100 ml Lösung in einem 100 ml Beutel:

100 ml Polyolefin freeflex® Beutel System

Packungsgrößen: 10 und 20 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen:

Levofloxacin Kabi Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- Glucoselösung 50 mg/ml (5%).
- Glucose-Ringer-Lösung 25 mg/ml (2,5%).
- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Aminosäure-Lösungen

Siehe Abschnitt 6.2 "Inkompatibilitäten".

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.
Tel. Nr.: 06172-6860
Fax Nr.: 06172-686 2628
e-mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

72976.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig