

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levofloxacin NORMON 5 mg/ml Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml Infusionslösung enthalten 500 mg Levofloxacin als Levofloxacinhemihydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 100 ml Infusionslösung enthalten 15,4 mmol (354 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, grünlich-gelbe Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.

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

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

Für Levofloxacin NORMON können folgende Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

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

<b>Indikation</b>	<b>Tagesdosierung</b> (entsprechend dem Schweregrad)	<b>Behandlungsdauer</b> <sup>1</sup> (entsprechend dem Schweregrad)
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg ein- oder zweimal täglich	7 – 14 Tage
Pyelonephritis	500 mg einmal täglich	7 – 10 Tage
komplizierte Harnwegsinfektionen	500 mg einmal täglich	7 – 14 Tage
Chronische bakterielle Prostatitis	500 mg einmal täglich	28 Tage
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg ein- oder zweimal täglich	7 – 14 Tage
Lungenmilzbrand	500 mg einmal täglich	8 Wochen

<sup>1</sup> Die Behandlungsdauer umfasst sowohl die intravenöse als auch die orale Therapie. Der Zeitpunkt des Wechsels von intravenöser auf orale Gabe hängt vom Zustand des Patienten ab, liegt aber normalerweise bei 2 bis 4 Tagen nach Behandlungsbeginn.

### Spezielle Patientengruppen

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

<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Dosierungsschema</b>		
	<b>250 mg/ 24 Stunden</b>	<b>500 mg/ 24 Stunden</b>	<b>500 mg/ 12 Stunden</b>
	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) <sup>1</sup>	dann: 125 mg/ 48 Stunden	dann: 125 mg/ 24 Stunden	dann: 125 mg/ 24 Stunden

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

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

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

### 4.3 **Gegenanzeigen**

Levofloxacin-Infusionslösung darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Epilepsie,
- bei Patienten mit anamnestisch bekannten Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen,
- bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase,
- während der Schwangerschaft,
- während der Stillzeit.

### 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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.

#### *Infusionszeit*

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

### *Natriumgehalt*

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

### *Tendinitis und Sehnenruptur*

Selten kann es zu einer Tendinitis kommen. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten und sind bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsende berichtet worden. Das Risiko einer Tendinitis oder Sehnenruptur ist bei über 60 Jahre alten Patienten, bei Patienten mit Tagesdosen von 1000 mg und bei Behandlung mit Kortikosteroiden erhöht. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Daher sind diese Patienten nach Verordnung von Levofloxacin engmaschig zu überwachen. Alle Patienten sollten ihren Arzt um Rat fragen, wenn sie Symptome einer Tendinitis verspüren. Bei Verdacht auf eine Sehnenentzündung muss die Behandlung mit Levofloxacin sofort beendet und die betroffene Sehne entsprechend behandelt werden (z. B. Immobilisation) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

### *Durch Clostridium difficile hervorgerufene Erkrankungen*

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

### *Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen*

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

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

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

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

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

#### *Schwere bullöse Reaktionen*

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

#### *Dysglykämie*

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

#### *Prävention der Photosensibilisierung*

Unter Levofloxacin ist eine Photosensibilität berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass sich Patienten während und bis zu 48 Stunden nach der Behandlung nicht unnötig starker Sonnenbestrahlung oder künstlichen UV-Strahlungen (z. B. Höhensonne, Solarium) aussetzen, um eine Photosensibilität zu vermeiden.

#### *Patienten unter Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten*

Wegen möglicher Erhöhung der Gerinnungswerte (PT/INR) und/oder Blutungen bei Patienten, die mit Levofloxacin und Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) in Kombination behandelt werden, sollten die Gerinnungswerte überwacht werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Psychotische Reaktionen*

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

#### *QT-Intervallverlängerung*

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

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

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Arzneimittel. Deshalb sollten Fluorchinolone, einschließlich Levofloxacin, bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

### *Periphere Neuropathie*

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

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

### *Exazerbation einer Myasthenia gravis*

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

### *Sehstörungen*

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

### *Superinfektion*

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

### *Beeinträchtigung von Laborergebnissen*

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levofloxacin NORMON

#### *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 NORMON 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.

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

#### *Fertilität*

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

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

Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Benommenheit/Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und können somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Auto fahren, Bedienen von Maschinen), ein



Risiko darstellen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben basieren auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 8.300 Patienten und auf umfangreicher Erfahrung nach Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), 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.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, einschließlich Candida- Infektion, Erreger- Resistenz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems		Leukopenie, Eosinophilie	Thrombozytopenie Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlich- keitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock <sup>a</sup> , anaphylaktoider Schock <sup>a</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Anorexie	Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosig- keit	Angstzustände, Verwirrtheit, Nervosität	psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen, Benommen- heit	Schläfrigkeit, Tremor, Geschmacks- störungen	Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere senso- motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen, einschließlich Geruchs- verlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie
Augenerkran- kungen			Sehstörungen wie verschommen sehen (siehe Abschnitt 4.4)	vorübergehender Sehverlust (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus	Hörverlust, Hörstörungen
Herzerkrankun- gen			Tachykardie, Palpitationen	ventrikuläre Tachy- kardie, 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)
Gefäßerkran- kungen	<i>(nur nach i. v. Applikation:)</i> Phlebitis		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus, allergische Pneumonitis

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Abdominal- schmerzen, 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 Gallenerkran- kungen	erhöhte Leberenzym- werte (ALT/AST, alkalische Phosphatase, GGT)	erhöhte Bilirubinwerte		Gelbsucht und schwere Leberschäden, einschl. Fällen von letalem akutem Leberversagen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes <sup>b</sup>		Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose		toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilitäts- reaktionen (siehe Abschnitt 4.4), leukozytoklastische Vaskulitis, Stomatitis
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen		Arthralgie, Myalgie	Sehnenbeschwer- den (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), einschließ- lich 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 Serum- kreatininwerte	akutes Nieren- versagen (z. B. bei interstitieller Nephritis)	

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b> (≥ 1/100 bis < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	<i>(nur nach i. v. Applikation):</i> Reaktionen an der Infusions- stelle (Schmerzen, Rötung)	Asthenie	Fieber	Schmerzen (einschl. Schmerzen im Rücken, in der Brust und in den Extremitäten)

<sup>a</sup>Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

<sup>b</sup>Mukokutane Reaktionen können schon nach der ersten Dosis auftreten.

Andere Nebenwirkungen, die unter Fluorchinolonen auftraten:

- Porphyrie-Attacken bei Patienten mit Porphyrie.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 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 NORMON zentralnervöse Symptome (Verwirrtheit, Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle) und Verlängerungen des QT-Intervalls.

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

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt

## 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).

### Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin ausüben.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen beobachtet. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

### Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung

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

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

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<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> <sup>1</sup>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht-speziespezifische Grenzwerte <sup>4</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

<sup>1</sup> Die Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosis-Therapie.

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

<sup>3</sup> Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten

oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolats muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken. Solange keine Evidenz vorliegt für das klinische Ansprechen dieser bestätigten Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.

<sup>4</sup> Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1-2 x 500 mg.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

### **Üblicherweise empfindliche Spezies**

#### **Aerobe grampositive Bakterien**

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

#### **Aerobe gramnegative Bakterien**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

#### **Anaerobe Bakterien**

*Peptostreptococcus*

#### **Andere**

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

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

#### **Aerobe grampositive Bakterien**

Enterococcus faecalis  
Staphylococcus aureus Methicillin-resistent<sup>#</sup>  
Koagulase-negative *Staphylococcus* spp.

### **Aerobe gramnegative Bakterien**

*Acinetobacter baumannii*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella Pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

### **Anaerobe Bakterien**

*Bacteroides fragilis*

### **Von Natur aus resistente Stämme**

### **Aerobe grampositive Bakterien**

*Enterococcus faecium*

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

## 5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 1 bis 2 Stunde 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-letal-Test) ergaben keine Genotoxizität. Nur in sehr hohen Dosen zeigte Levofloxacin bei Mäusen ein phototoxisches Potenzial. Levofloxacin zeigte kein genotoxisches Potenzial in einem Test zur Photomutagenität und es reduzierte die Tumorentwicklung in einer Studie zur Photokarzinogenität.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumhydroxid oder Salzsäure (pH 4,5 - 5) und Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Heparin oder alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

*Haltbarkeit nach Durchstechen des Gummistopfens:* siehe Abschnitt 6.6.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die angebrochene Infusionslösung unmittelbar verbraucht werden. Wenn kein unmittelbarer Verbrauch erfolgt, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Anwendung visuell prüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen verwenden.

Flaschen

Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (s. Abschnitt 6.3).

Beutel  
Nicht über 30 °C lagern  
Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (s. Abschnitt 6.3).

#### 6.5 **Art und Inhalt des Behältnisses**

100 ml, Typ II (Ph. Eur.) Glasflasche mit einem Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe.

Packungen mit 1 und 20 Flaschen.  
100 ml Beutel. Packungen mit 20 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Levofloxacin NORMON Infusionslösung sollte unmittelbar (innerhalb von 3 Stunden) nach Durchstechen des Gummistopfens angewendet werden, um eine bakterielle Kontamination zu vermeiden. Während der Infusion ist ein Schutz vor Licht nicht erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

##### ***Mischbarkeit mit anderen Infusionslösungen***

Levofloxacin NORMON Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

0,9% NaCl-Lösung ,  
5% Dextrose-Lösung ,  
2,5% Dextrose-Ringer-Lösung,  
Kombinationslösungen zur parenteralen Ernährung (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Elektrolyte).  
Siehe auch Abschnitt 6.2 "Inkompatibilitäten".

#### 7. **INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratorios NORMON, S.A.  
Ronda de Valdecarrizo, 6  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Spanien

#### 8. **ZULASSUNGSNUMMER:**

87341.00.00

#### 9. **DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 13.12.2013

#### 10. **STAND DER INFORMATION**

Juni 2014

## 11. **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig